

# ESPECIAL

---



# Relojes biológicos

SCIENTIFIC  
AMERICAN™

INVESTIGACIÓN  
Y CIENCIA

# ESPECIAL

# Relojes biológicos



## CONTENIDO

Nuestra selección de artículos sobre el **reloj biológico** interno de los seres vivos y su funcionamiento

### **La cadencia del reloj biológico**

Michael W. Young  
*Investigación y Ciencia*, mayo 2000

### **Nuestros relojes internos**

Keith C. Summa y Fred W. Turek  
*Investigación y Ciencia*, septiembre 2015

### **El tiempo biológico**

Karen Wright  
*Investigación y Ciencia*, noviembre 2002

### **Un órgano oculto en el ojo**

Ignacio Provencio  
*Investigación y Ciencia*, julio 2011

### **La melatonina**

J. M. Guerrero, A. Carrillo Vico y P. J. Lardone  
*Investigación y Ciencia*, octubre 2007

### **Relojes internos desajustados**

Henrik Oster  
*Mente y Cerebro*, septiembre/octubre 2017

### **Reloj desacompañado**

Thomas Kanterman  
*Mente y Cerebro*, septiembre/octubre 2011

INCLUYE EL ARTÍCULO

### **El trastorno afectivo estacional también afecta a invidentes**

Russell G. Forster

### **Bases moleculares de la floración**

Miguel A. Blázquez, Manuel Piñeiro y Federico Valverde  
*Investigación y Ciencia*, mayo 2011

### **Navegación animal**

M.ª Luisa Fanjul y Aldi De Oyarzábal  
*Investigación y Ciencia*, diciembre 2007

#### EDITA

Prensa Científica, S.A.  
Muntaner, 339 pral. 1ª, 08021 Barcelona (España)  
precisa@investigacionyciencia.es  
www.investigacionyciencia.es

Copyright © Prensa Científica, S.A. y Scientific American, una división de Nature America, Inc.

ESPECIAL n.º 31 ISSN: 2385-5657

En portada: iStock / fotostok\_pdv | Imagen superior: iStock / GeorgePeters

# MÁS DE 100 PREMIOS NÓBEL

han explicado sus hallazgos en  
Investigación y Ciencia



Descubre todos los artículos en

[www.investigacionyciencia.es/nobel](http://www.investigacionyciencia.es/nobel)

# La cadencia del reloj biológico

*Los organismos se ajustan, en su mayoría, a ritmos cronométricos de 24 horas. La genética nos ha revelado parentescos entre los relojes moleculares de la mosca del vinagre, el ratón y el hombre*

**Michael W. Young**

SAN FRANCISCO



**H**ay que hacer un auténtico esfuerzo para no quedarse dormido a las siete de la tarde. El apetito sentido a las quince desaparece a la hora de la cena. Nos despertamos a las cuatro de la madrugada, sin posibilidad de seguir dormidos. Son situaciones que conocen muy bien quienes viajan de Nueva York a San Francisco. En general, con motivo de unas vacaciones de una semana o por traslados de negocios, cuando el organismo se ha acostumbrado ya al nuevo horario es el momento de volver a casa y retomar la rutina.

En mi laboratorio, un grupo de moscas *Drosophila* viaja también de Nueva York a San Francisco, o al revés, aunque en vuelo simulado. En vez de terminales de aeropuerto hay sendas incubadoras, del tamaño de un frigorífico, donde se lee, en una, “Nueva York” y, en la otra, “San Francisco”. Las luces de las incubadoras se encienden y se apagan en el momento en que sale o se pone el sol en esas ciudades. (Por razones de coherencia, hemos puesto el orto a las seis de la mañana y el ocaso a las seis de la tarde, en ambas urbes.) Y hemos fijado la temperatura de las incubadoras en 22 °C.

Las moscas emprenden su viaje simulado en el interior de pequeños tubos de vidrio, ajustados dentro de bandejas que controlan sus movimientos con un haz de luz infrarroja. Cada vez que una mosca atraviesa el haz, proyecta una sombra en un fototransmisor, conectado a su vez a un ordenador que registra la actividad. El ir de Nueva York a San Francisco no implica ningún vuelo real de cinco horas para los insectos. Nos limitamos a desconectar la bandeja de una incubadora, la trasladamos a la otra y conectamos.



NUEVA  
YORK

1. EL SOMETIMIENTO de moscas del vinagre a un salto simulado de horario ayuda a entender las bases moleculares de los relojes biológicos de los organismos, incluido el hombre. Las moscas se mantienen en tubos de vidrio pequeños (*fotografía a la izquierda*) dispuestos en bandejas equipadas con sensores que registran la actividad de los insectos. (En la fotografía, Michael

W. Young nos muestra una de éstas repleta de tubos.) Cuando una bandeja de una incubadora con la hora de Nueva York, donde es de noche a las 7:30 de la tarde, se traslada a otra incubadora que simula la hora de San Francisco, donde son las 4:30 y hay luz todavía, se registra una caída en picado de los niveles de proteínas clave del cerebro de los insectos.

# EL RELOJ BIOLÓGICO

## CUESTIONES BASICAS

**¿Dónde reside el reloj biológico?** En los mamíferos el reloj principal que dicta la actividad del ciclo de día y noche, el ritmo circadiano, se halla en el núcleo supraquiasmático del cerebro. Pero hay células por todo el organismo que también presentan este tipo de actividad rítmica.

**¿Qué es lo que dirige el reloj?** En el interior de las células del núcleo supraquiasmático, hay genes rítmicos especializados que se activan o inactivan por las propias proteínas que determinan, en un bucle de realimentación que tiene una cadencia de 24 horas.

**Por lo que concierne al reloj biológico del ciclo normal de 24 horas, ¿depende de la luz y la oscuridad?** No. Los ritmos moleculares de la actividad de estos genes cronometradores son innatos y automantenidos. Persisten en ausencia de ciclos ambientales de día y noche.

**¿Qué papel desempeña la luz en la regulación y reajuste del reloj biológico?** La luz brillante que absorbe la retina durante el día ayuda a sincronizar los ritmos de actividad de los genes cronometradores con el ciclo am-

biental vigente. La exposición a una luz brillante durante la noche reajusta los ritmos circadianos cambiando rápidamente la cantidad de algunos productos de los genes vinculados con la función de reloj.

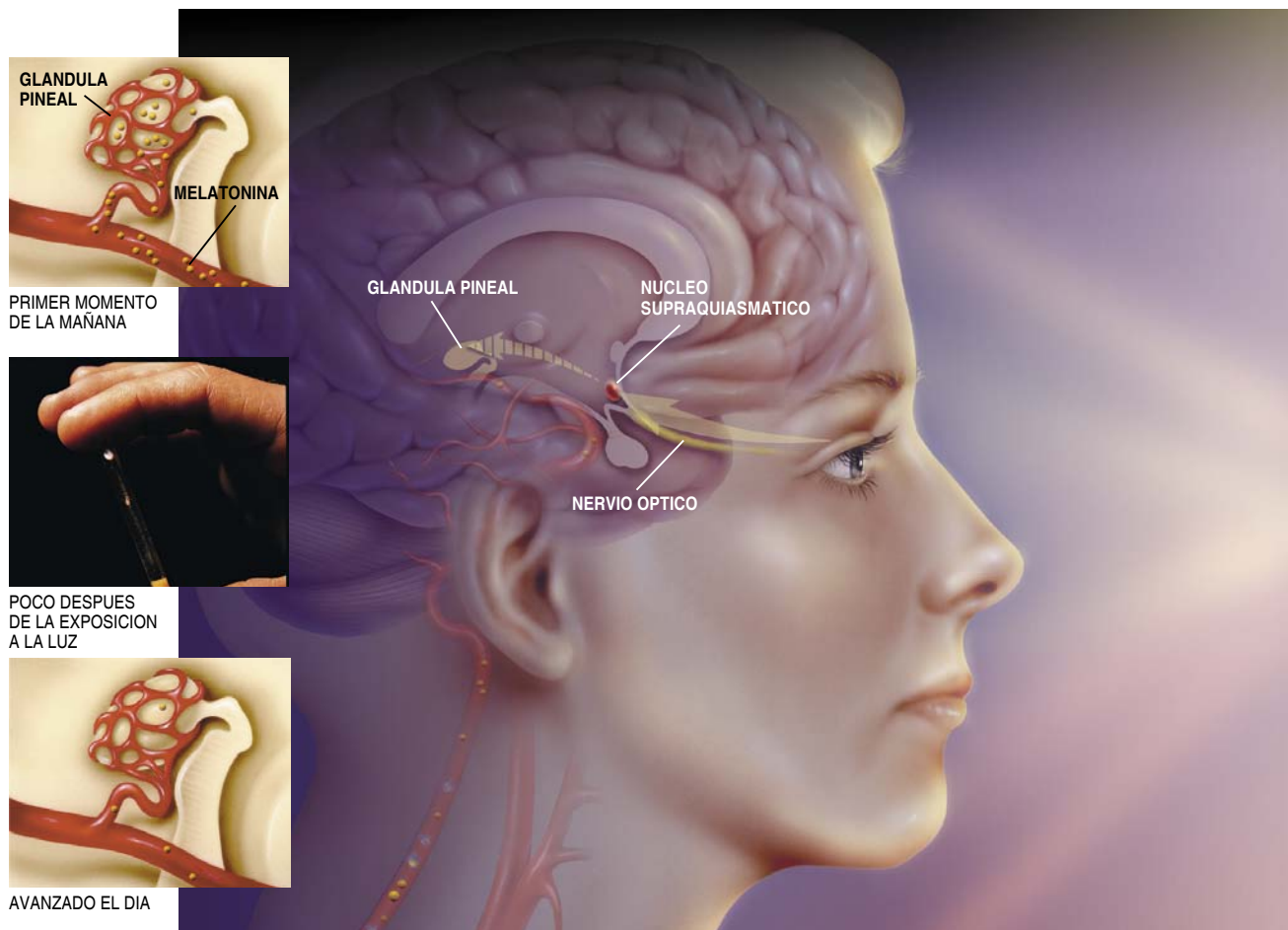
**¿Cómo regula un reloj molecular la actividad día-noche de un individuo?** Las proteínas fluctuantes sintetizadas por los genes cronometradores controlan vías genéticas adicionales que sincronizan el reloj molecular con cambios pautados de la fisiología y comportamiento.

Nos servimos del argot transcultural para identificar y estudiar las funciones de varios genes que parecen ser los engranajes del reloj biológico que controla los ciclos de día y noche en una gama amplia de organismos. In-

cluimos en éstos la mosca del vinagre, el ratón y el hombre. La identificación de tales genes nos permite determinar las proteínas que cifran, proteínas que podrían convertirse en diana del tratamiento de diversas afecciones, desde

trastornos del sueño hasta depresiones estacionales.

El engranaje fundamental del reloj biológico se halla en el núcleo supraquiasmático (NSQ), un grupo de células nerviosas del hipotálamo. Cuando la luz



2. LA LUZ que incide en el ojo frena la síntesis de melatonina en la glándula pineal. Según parece, esa hormona (recuadros) interviene en la inducción del sueño. La señal para reducir

la secreción de melatonina se transmite desde la retina, vía nervio óptico, al núcleo supraquiasmático (NSQ). La conexión del NSQ con la glándula pineal es indirecta.

MICHAEL W. YOUNG dirige el laboratorio de genética de la Universidad de Rockefeller. Preside también la unidad Rockefeller de la Fundación Nacional de la Ciencia y el Centro de Ajuste y Coordinación Temporal Biológico, un consorcio investigador formado por las universidades de Brandeis, Northwestern, Rockefeller y Virginia y el Instituto Scripps de Investigación en la Jolla.

estimula al amanecer la retina del ojo, ciertos nervios especializados envían señales al núcleo supraquiasmático, que a su vez controla el ciclo de producción de numerosas sustancias dotadas de actividad biológica. El NSQ estimula la glándula pineal, una región cerebral vecina. Según las instrucciones del NSQ, esta glándula produce con determinada cadencia melatonina, la hormona del sueño. Con el avance del día, hasta el atardecer, la glándula pineal incrementa de forma gradual la síntesis de melatonina. Al subir los niveles sanguíneos de la hormona, se asiste a un descenso ligero de la temperatura corporal y a un aumento de la tendencia al sueño.

### El reloj humano

La luz, así parece, pone en hora cada día el reloj biológico. No obstante, el ritmo circadiano, el cambio de día y noche, sigue funcionando incluso en ausencia de luz, prueba de que la actividad del NSQ es innata. A comienzos de los años sesenta, el grupo de Jürgen Aschoff, del Instituto Max Planck de Fisiología del Comportamiento en Seewiesen, demostró que los voluntarios encerrados en un *bunker* experimental —sin luz natural, relojes ni otras pistas acerca del tiempo— mantenían un ciclo casi normal de sueño y vigilia de unas 25 horas.

Más recientemente, los grupos encabezados por Charles Czeisler y Richard E. Kronauer, de la Universidad de Harvard, han determinado que el ritmo circadiano humano es de 24,18 horas. Investigaron el comportamiento de 24 hombres y mujeres (11 de ellos tenían veintitantos años y 13 tenían sesenta años o algo más) que vivieron durante más de tres semanas en un recinto sin más clave horaria que un ciclo débil de luz y oscuridad artificialmente ajustado a 28 horas y que daba a estos individuos la señal para dormir.

Midieron la temperatura corporal de los participantes, que en condiciones normales desciende por la noche, así como la concentración sanguínea de

melatonina y de cortisol, una hormona del estrés que mengua su concentración al atardecer. Observaron que, aun cuando se les había prolongado el día en cuatro horas, la temperatura corporal y los niveles de melatonina y cortisol seguían funcionando de acuerdo con su propio reloj circadiano interno de 24 horas. Además, no parecía que la edad influyera en la cadencia del reloj. Aunque los resultados obtenidos en estudios anteriores sugerían que la edad alteraba los ritmos circadiano, en la investigación de Harvard las fluctuaciones hormonales y de temperatura corporal de los individuos de más edad seguían siendo tan regulares como las del grupo de sujetos más jóvenes.

Por muy fructíferos que fueran los estudios del *bunker*, hubo que recurrir a las moscas del vinagre para investigar los genes responsables del reloj

biológico. Las moscas son ideales para los estudios genéticos gracias a su vida corta y tamaño manejable, factores que posibilitan realizar cultivos e intercambiar miles de ellos en el laboratorio hasta que empiecen a aparecer en número creciente las mutaciones de interés. Para acelerar el proceso de mutación, se exponen los insectos a agentes químicos inductores de la misma.

A principios de los setenta Ron Konopka y Seymour Benzer, del Instituto de Tecnología de California, daban cuenta de las primeras moscas mutantes que presentaban ritmos circadianos alterados. Les administraron un agente mutágeno; registraron, luego, el movimiento de 2000 individuos de la progenie, sirviéndose en parte de un aparato similar al que empleamos ahora nosotros en los vuelos simulados. La mayoría de las moscas tenían un ritmo

## RELOJES POR TODAS PARTES NO ESTAN SOLO EN EL CEREBRO

En su mayor parte, la investigación sobre los relojes biológicos se ha centrado en el cerebro. Pero no es éste el único órgano que observa un ritmo de día y noche.

Jadwiga Giebultowicz, de la Universidad estatal de Oregón, ha identificado proteínas PER y TIM —componentes clave de los relojes biológicos— en los túbulos malpighianos de la mosca del vinagre, semejantes a los que vemos en el riñón. También ha observado que las proteínas se sintetizan según un ciclo circadiano; aumentan de noche y decrecen de día. El ciclo se mantiene incluso en moscas decapitadas, lo que demuestra que las células malpighianas no responden sólo a señales procedentes del cerebro del insecto.

El grupo de investigación de Steve Kay, del Instituto Scripps de Investigación en La Jolla, ha obtenido, además, pruebas de la existencia de relojes biológicos en las alas, patas, partes bucales y antenas de la mosca del vinagre. Al transferir genes que regulan la síntesis de proteínas PER fluorescentes a moscas vivas, el grupo de Kay ha puesto de manifiesto que cada tejido lleva un reloj fotorreceptor, independiente. Los relojes siguen funcionando y responden a la luz cuando se extraen los tejidos del insecto para su análisis.



EN LA CABEZA de la mosca del vinagre hay varios relojes biológicos. Las células extraídas de las partes bucales y antenas reflejan la misma respuesta ante ciclos de luz y oscuridad que otras células pertenecientes al cerebro.

Los relojes biológicos extracerebrales no son algo privativo de las moscas del vinagre. Ueli Schibler, de la Universidad de Ginebra, demostró en 1998 que operan también según un ciclo circadiano los genes *per* de fibroblastos de rata, células del tejido conjuntivo.

Ante la diversidad de tipos celulares que presentan actividad de reloj circadiano, cabe inferir que, en muchos tejidos, la sincronización reviste interés suficiente para garantizar su seguimiento local. Estos hallazgos podrían aportar un significado nuevo a la expresión “reloj biológico”.

—M.W.Y.