

UNA APROXIMACIÓN AL TIEMPO EN BIOLOGÍA

Juan Antonio Madrid, M^a Angeles Rol y F. Javier Sánchez. Grupo de Cronobiología
Departamento de Fisiología. Universidad de Murcia. E-mail: jamadrid@um.es

Alguna vez se ha preguntado: ¿por qué dormimos por la noche?, ¿por qué el número de linfocitos en sangre venosa humana se duplica hacia las 2 de la madrugada?, ¿por qué una copa de vino produce mayores niveles de alcoholemia por la mañana que por la tarde?, ¿por qué la mayoría de las grandes catástrofes producidas por errores humanos (Chernobyl, Three Mile Island, Bopal...) se desataron entre la 1 y las 3 de la madrugada? o ¿qué es lo que desencadena la reproducción de muchos animales en un periodo concreto del año? Estas y otras muchas cuestiones, relacionadas con la influencia del tiempo cronológico en los seres vivos, son objeto de estudio de la Cronobiología, disciplina científica que estudia la organización temporal de los seres vivos, sus alteraciones y los mecanismos que la regulan. En términos prácticos, la Cronobiología se ocupa de estudiar los mecanismos por los que se producen los ritmos biológicos y sus aplicaciones en biología y medicina. Es importante recalcar aquí que la Cronobiología es una ciencia basada en la experimentación, que no tiene absolutamente nada que ver con los biorritmos de feria o con los horóscopos. Pretender que una persona, por el hecho de haber nacido en un determinado momento, mostrará a lo largo de su vida determinados ciclos de forma permanente, no se sustenta en ningún

resultado científico y es harto improbable que pueda ser demostrado en el futuro. A pesar de que nuestros sentidos nos indican que el tiempo discurre como lo hace el desplazamiento de una flecha o el discurrir del agua en un río, y por tanto, que el pasado es inmutable, que el futuro es indeterminado y que la realidad existe sólo en el tiempo presente, ni los filósofos ni los físicos se ponen completamente de acuerdo en definir lo que es realmente el tiempo, ni por qué existe. Tradicionalmente, el tiempo es considerado como una cuarta dimensión, sin embargo, ello no significa que sea idéntico a las tres dimensiones del espacio. De hecho, a medida que los físicos profundizan en su concepto llegan a la conclusión de que, como postuló Albert Einstein: "Pasado, presente y futuro son sólo ilusiones, aunque sean ilusiones pertinentes".

...la Cronobiología es una ciencia basada en la experimentación, que no tiene absolutamente nada que ver con los biorritmos de feria o con los horóscopos...

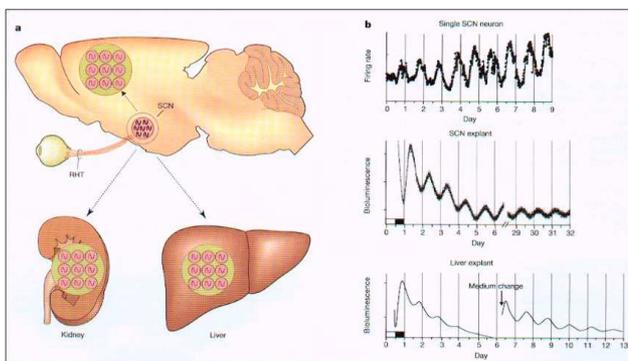


Figura 1. El sistema circadiano de mamíferos se compone de un conjunto de marcapasos organizados jerárquicamente. a) El reloj, principal, localizado en el núcleo supraquiasmático de hipotálamo (NSQ) se compone de numerosos osciladores (neuronas y células de la glía). El NSQ recibe la información luminosa a través del tracto retinohipotalámico, lo que le permite estar continuamente sincronizado con el ambiente. El NSQ, a su vez coordina el funcionamiento temporal de diferentes marcapasos secundarios localizados en otras áreas del cerebro (cortex cerebral). b) Una neurona de NSQ es capaz de expresar ritmos circadianos de gran amplitud en su actividad eléctrica cuando se le mantiene in vitro durante 9 días. También, fragmentos de NSQ y de hígado son capaces de mostrar ritmicidad circadiana en la expresión del gen *Per1*, uno de los genes implicados en el reloj molecular. Tomado de Reppert & Weaver, *Nature*, 418:935, 2002.

El tiempo para los físicos está ya desplegado en su totalidad con los sucesos del pasado y futuro colocados en una especie de paisaje temporal continuo, análogo al espacial. Por el contrario, para los biólogos, el tiempo es una variable incrustada en la vida y experimentada por todos los organismos de cualquier época. La importancia del tiempo en la vida de los seres vivos se pone de manifiesto por la aparición temprana en la evolución, y por la persistencia, de complejos mecanismos para medir el paso del tiempo, permitiendo, de éste modo, a los organismos disponer de relojes biológicos autónomos que les han permitido anticiparse a los sucesos que ocurren de un modo periódicamente previsible, como la salida y puesta del sol, la llegada de las estaciones, el horario de comidas o la aparición de predadores en ciertos momentos del día.

Curiosamente, a pesar de la trascendencia que tiene el tiempo en la vida de los seres vivos, la biología ha tardado mucho en abordar de un modo científico su estudio. Fue a partir de la década de los 60 cuando se dieron los primeros pasos de la Cronobiología moderna, gracias a la actividad pionera de Franz Halberg (USA), Colin Pittendrigh (USA), Jürgen Aschoff (Alemania) y Alain Reinberg (Francia), sin embargo, aún hoy, los conocimientos básicos de Cronobiología no se

han imbricado en la biología moderna. Probablemente, una de las razones principales para ello ha sido el que la Cronobiología ha entrado en conflicto con uno de los paradigmas más ampliamente aceptados en biología, el de la homeóstasis (concepto definido por Walter Cannon a partir de los escritos de Claude Bernard sobre la “constancia del medio interno”). La idea de que la vida va unida a la constancia en las variables biológicas, idea que subyace al concepto de homeóstasis, entra en contradicción con la existencia de ritmos biológicos en la mayoría de las funciones de los seres vivos. En la medida en que se supere este paradigma, la Cronobiología, centrada en la organización en el tiempo de las funciones orgánicas, entrará a formar parte de la biología actual como hoy lo es la Anatomía o la Histología, disciplinas dedicadas al estudio de la organización espacial de los organismos.

En la mayoría de los seres vivos, existen relojes biológicos que señalan el transcurrir de los segundos, minutos, días, meses y años, y son los que explican la sucesión de episodios de sueño y vigilia cada 24 h, la aparición mensual de hormonas implicadas en la menstruación de la mujer o, las migraciones anuales de los salmones. Pero, además de estos ubicuos sistemas para medir el tiempo los seres vivos disponen de tres mecanismos adicionales que se comportan como cronómetros. Uno de ellos, localizado en el cerebro, permite detectar intervalos de segundos, minutos y horas. Este “reloj de intervalo”, es el que permite “presentir” que un semáforo va a cambiar a verde cuando hemos detenido el automóvil, regular la cadencia con la que se accionan las teclas de un piano para producir una melodía o, la secuencia temporal implicada en un paso de danza.

...un reloj biológico interno
permite a los organismos que
lo poseen adelantarse a
determinados acontecimientos
cíclicos...

El segundo de estos mecanismos, también localizado en el cerebro, es el que permite asociar a cada acontecimiento de nuestras vidas una etiqueta temporal. Es imprescindible para recordar y discriminar sin lugar a dudas que un suceso tuvo lugar ayer, hace una semana o hace un año. A pesar de ser una función casi desconocida para los neurobiólogos, el correcto etiquetado del tiempo es fundamental para nuestra vida. Posiblemente el conocido fenómeno del “dejá vu” (sucesos que están ocurriendo en la actualidad pero que percibimos como si ya los hubiéramos vivido con anterioridad) se corresponde con una alteración transitoria de este sistema. Finalmente, un mecanismo

que funciona también como un reloj, aunque en este caso como un reloj de arena, viene a completar la serie de sistemas medidores del tiempo en los organismos. Es el que controla el número de veces que puede dividirse una célula, basado en el acortamiento de los telómeros tras cada ciclo celular. Este sistema podría imponer un límite final a la existencia temporal de un ser vivo.

De los cuatro sistemas expuestos con anterioridad, la Cronobiología se ha ocupado tradicionalmente del primero de ellos, los relojes biológicos que organizan las funciones del organismo de un modo cíclico en sincronía con determinados cambios ambientales.

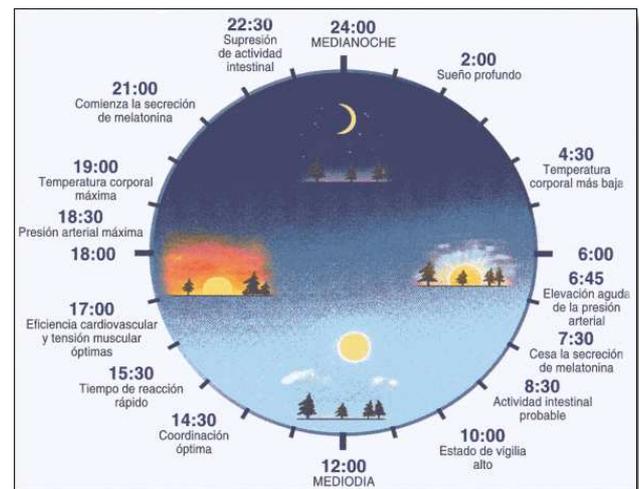


Figura 2. Sucesión a lo largo de las 24 horas de los máximos y mínimos de algunas variables que muestran ritmos circadianos en los humanos. Tomado de Smolensky & Lambert. Guide to better health. Henry Holt, 2000.

Es precisamente a este aspecto de la biología temporal al que le dedicaremos nuestra atención a partir de ahora. Desde el reconocimiento explícito que se hace en el Eclesiastés según el cual “hay una estación y un tiempo para cada cosa bajo el cielo; un tiempo para nacer y un tiempo para morir; un tiempo para plantar y un tiempo para recolectar lo que se ha plantado. Dios hizo cada cosa bella en su momento”, individuos de todas las épocas ha mostrado su fascinación con los ritmos biológicos endógenos que muestran todas las especies de los reinos vegetal y animal.

Los relojes biológicos endógenos organizan las funciones orgánicas en sincronía con los ciclos ambientales, como la alternancia luz-oscuridad, la sucesión de estaciones, los ciclos lunares y las mareas, facilitando la sincronización del comportamiento de los organismos a dichos ciclos geofísicos.

A partir de la aparición de la vida en la Tierra hace unos 4.500 millones de años, ésta ha dado unos 1,5 billones de vueltas. Eso por sí solo justifica que los organismos hayan ajustado el periodo de las oscilaciones en sus funciones al ciclo diario ambiental

más importante, la alternancia día/noche. Por otro lado, hay que tener en cuenta que los primeros organismos no podían estar expuestos directamente a la luz solar ya que la elevada radiación U.V. habría alterado las moléculas de DNA, proteínas, etc. Ello favoreció que muchos organismos desarrollaran mecanismos internos para medir el paso del tiempo y que le permitieran prever la salida del sol y modificar su fisiología y comportamiento antes de que ocurriera.

Como ya se ha mencionado, disponer de un reloj biológico interno permite a los organismos que lo poseen adelantarse a determinados acontecimientos cíclicos. De este modo el organismo estará prepara-

do para aprovechar una determinada situación ambiental desde el primer momento en que se produce. Pensemos, por ejemplo, en animales que se reproducen una vez al año. Concentrando el periodo reproductor aumentan las posibilidades de que sus descendientes sobrevivan a la presión de los depredadores. Además, si las crías nacen en la época del año donde existe una mayor abundancia de alimento, contarán con una ventaja añadida frente a aquellas que nazcan en épocas donde el alimento escasee o los depredadores abundan. De este modo se seleccionan aquellos animales provistos de relojes biológicos precisos que inducen la reproducción en el momento más favorable para la especie.

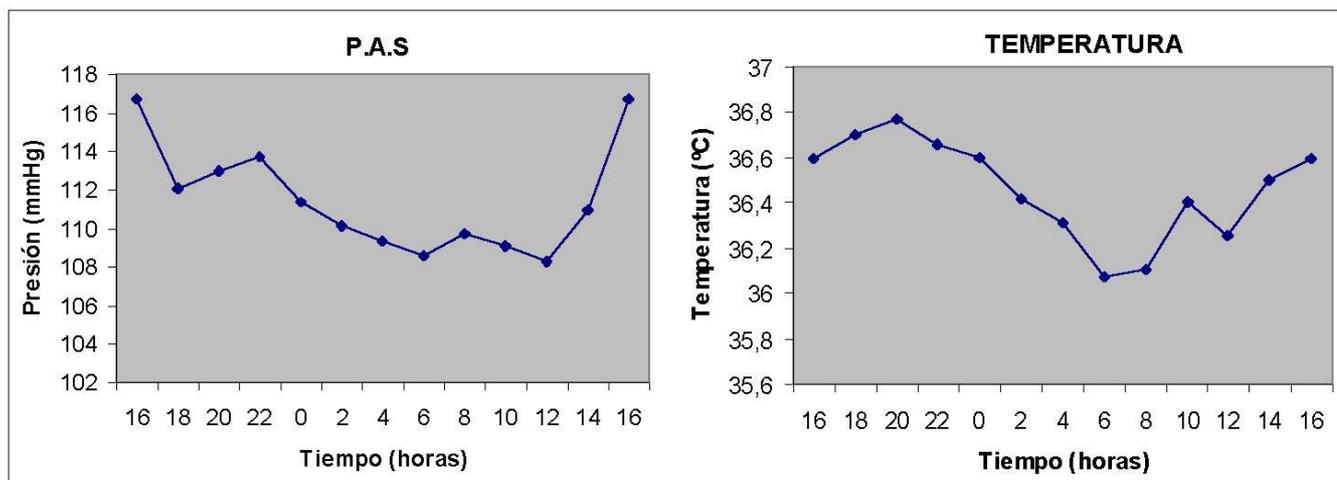


Figura 3. Ritmo circadiano de temperatura oral y de presión arterial sistólica de un grupo de 20 alumnos universitarios mantenidos durante 24 horas en vigilia constante (para evitar los efectos del sueño). Cada 2 horas los alumnos realizaron sobre sí mismos las determinaciones. Estos datos han sido obtenidos como parte de un estudio más amplio diseñado para introducir la Cronobiología a los estudiantes de Biología y Medicina.

Los relojes biológicos también gobiernan la vida de los humanos. Nuestros relojes internos nos mantienen mentalmente alerta durante el día y nos preparan para el descanso y recuperación durante la noche. Este patrón continúa incluso en ausencia de señales temporales externas, como la salida y puesta del sol. Son clásicos los experimentos en los que voluntarios, recluidos en cuevas o apartamentos aislados, mantenidos con iluminación continua de baja intensidad, mantienen sus ritmos circadianos con periodos de aproximadamente 24 h. Los cronobiólogos han establecido que la luz puede poner en hora el reloj circadiano pero que este reloj no depende de la salida y puesta del sol diaria para seguir funcionando.

Las diferentes variables que experimentan ritmos biológicos muestran máximos en distintos momentos del ciclo diario. La sucesión ordenada de estos máximos implica la existencia de una estructura temporal, muy parecida a la que se produce con la sucesión ordenada de notas en una melodía musical. El bienestar y ausencia de enfermedad de un organismo depende

en buena medida de que se mantenga su estructura temporal. Generalmente, no somos conscientes de lo que supone el correcto funcionamiento de nuestros ritmos internos, sin embargo, cualquiera que haya sufrido los efectos desagradables del *jet lag* (síndrome producido por el cambio brusco de horario como el que se produce tras un vuelo transmeridiano) o haya trabajado a turnos durante la noche, habrá experimentado la importancia que tiene para nuestra salud el buen funcionamiento de los relojes circadianos. En ciertas ocasiones, determinadas alteraciones en el reloj biológico pueden ser hereditarias, con problemas que afectan a familias enteras. Un ejemplo de ello lo tenemos en el síndrome de fase avanzada de sueño, por el cual los individuos se duermen muy pronto, por la tarde, y se despiertan tempranamente en la madrugada, a pesar de los esfuerzos por llevar una vida normal.

La comprensión del funcionamiento del reloj circadiano puede explicar, por ejemplo, por qué los infartos de miocardio ocurren con mayor frecuencia por

la mañana o por qué los ataques de asma se suceden con mayor frecuencia por la noche. La aplicación de la Cronobiología a la farmacología médica está permitiendo, por ejemplo, que los índices de curación de ciertos tipos de cáncer, puedan mejorar significativamente mediante la aplicación modulada de los agentes quimioterápicos convencionales, simplemente tomando en consideración las horas de mayor sensibilidad a los efectos tóxicos de los fármacos y las de mayor sensibilidad de las células tumorales. Esta estrategia permite aumentar las dosis en los momentos de máxima tolerancia por parte del paciente y disminuirla cuando se produce la mayor toxicidad. Con estos sistemas cronomodulados (las infusiones de fármacos se hacen de forma rítmica y no constante), no sólo mejora la curación sino que se reducen los efectos secundarios ligados a la gran toxicidad de la quimioterapia. Lógicamente, si no desterramos de nuestros conceptos, la idea ampliamente admitida

...cada organismo es diferente
desde el punto de vista
bioquímico y funcional en distintas
horas del día o en diferentes
momentos del mes o del año...

y nunca demostrada experimentalmente, de que un fármaco produce los mismos efectos con independencia del momento del día en el que se aplica (idea derivada del concepto de homeostasis), será muy difícil incorporar la Cronobiología a la Medicina. En la actualidad disponemos de suficientes pruebas experimentales que permiten establecer, sin ningún género de dudas, que cada organismo es diferente desde el punto de vista bioquímico y funcional en distintas horas del día o en diferentes momentos del mes o del año.

A pesar de la fascinación que han ejercido los relojes biológicos en los seres humanos, solo muy recientemente se han producido avances en la comprensión de los mecanismos fisiológicos y moleculares que los regulan. A comienzos de los 70 se descubrió que el reloj circadiano principal de los mamíferos (el que genera ciclos de aproximadamente 24 horas) estaba localizado en el hipotálamo. Se trataba de una agrupación de varios miles de neuronas, llamada núcleo supraquiasmático, capaz de gobernar por sí solo una gran variedad de ritmos circadianos de nuestro cuerpo, desde ciclos hormonales y de temperatura central hasta la susceptibilidad a contraer enfermedades. El reloj circadiano de hipotálamo utiliza tanto mecanismos nerviosos como humorales para hacer llegar a todos los órganos y tejidos sus mensajes cíclicos. Uno de estos mecanismos se basa en la generación de un mediador químico que aparece únicamente durante la oscuridad, la molécula melatonina (sintetizada a

partir del aminoácido triptófano), producida por la glándula pineal. La melatonina es capaz de generar en los organismos las adaptaciones fisiológicas que ocurren de forma natural durante la oscuridad.

Como otros muchos avances en la genética molecular, la comprensión de los mecanismos moleculares que explican el funcionamiento de los relojes biológicos comenzó con el descubrimiento de una mutación espontánea en *Drosophila*, a finales de los años 60. Las moscas de la fruta mutantes, denominadas mutantes *per* (de periodo) mostraban alteraciones en el periodo de sus ritmos circadianos como consecuencia de una mínima alteración en el gen *per*. Tuvieron que transcurrir 20 años hasta que se produjo la clonación y la descripción de la secuencia del gen *per*. Sin embargo, en los últimos 7 años los éxitos en la investigación sobre las bases moleculares de los ritmos biológicos se han sucedido sin cesar. Utilizando cianobacterias, hongos, moscas de la fruta, ratones, plantas y humanos se ha identificado una pequeña familia de genes que controlan los ritmos circadianos. El dibujo emergente actual es el de un conjunto de mecanismos moleculares exquisitamente regulados, en el que las actividades de determinados genes circadianos (clock, cycle, timeless...) oscilan en armonía con los ciclos de luz y oscuridad. Estos nuevos descubrimientos ofrecen uno de los mejores ejemplos de cómo en la moderna biología, complejos patrones de comportamiento pueden ser controlados por interacciones a nivel molecular.

Probablemente, dentro de algunos años, la Cronobiología formará parte de la Biología clásica como hoy ocurre con la Zoología, Botánica, Histología, Bioquímica, Genética, Fisiología o Ecología. De la apertura de horizontes y falta de prejuicios de las futuras generaciones de biólogos y de sus maestros dependerá la rapidez con la que este proceso ocurra.

Bibliografía

- Aschoff, J.** Handbook of behavioural neurobiology. Vol 4: Biological Rhythms. Plenum Press, 1981.
- Moore-Ede, M., Sulzman, F.M., Fuller, C.A.** The clocks that time us. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts and London, England, 1982.
- Refinetti, R.** Circadian physiology. CRC Press, Boca Raton, 1999.
- Reinberg, A., Labrecque, G., Smolensky, M.** Chronobiologie et cronotherapie. Flammarion, Paris, 1991.
- Rosbash, M. & Takahashi, J.S.** Clockwork genes. Discoveries in biological time. 2000.
- Reppert, S.M. & Weaver, D.** Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 419:935-941, 2002.
- Toutou, Y., Haus, E.** Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine. Springer Verlag, Berlín, 1994.

<http://www.holidaylectures.org>

<http://www.um.es/cronobio/> Página del Grupo de Cronobiología del Departamento de Fisiología. Facultad de Biología.