

RITMOS CIRCADIANOS: INSECTOS COMO MODELO DE ESTUDIO

Irám P. Rodríguez-Sánchez.

Universidad Autónoma de Nuevo León, Departamento de Genética, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Monterrey, Nuevo León 64460, México. iramrodriguez@gmail.com

<http://mentalspsicologia.blogspot.mx/2014/03/la-importancia-de-los-ritmos-circadianos.html>

KEY WORDS: Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter, Polisomía del X, aneuploidías de cromosomas sexuales.

INTRODUCCIÓN

El término biológico "ritmo circadiano" se refiere a oscilaciones de variables biológicas en intervalos regulares de tiempo. Al la fecha, distintos tipos de ritmos circadianos han sido documentados en organismos tanto procariontas como eucariotas, estos oscilando desde fracciones de segundo hasta años. Los ritmos circadianos son procesos de complejos engranajes fisiológicos que, aunque pueden ser blancos modificables por señales exógenas, persisten en condiciones de laboratorio, aun sin estímulos externos.

CARACTERÍSTICAS

El fenómeno relacionado con los ritmos circadianos se clasifica de acuerdo a su frecuencia y a su periodicidad. Los ritmos circadianos son endógenos y establecen una relación de fase estable con estos ciclos externos alargando o acortando su valor de periodo e igualándolo al del ciclo ambiental. A los ritmos circadianos se les permite sincronizarse con los ritmos ambientales como son los de luz y temperatura¹². Los ritmos circadianos son regulados por relojes circadianos, estructuras cuya complejidad

varía según el organismo que corresponda³. Al cambio cíclico ambiental que es capaz de sincronizar un ritmo endógeno se le denomina sincronizador o "zeitgeber"⁴⁵.

Para que un evento pueda ser clasificado como ritmo circadiano debe poseer las siguientes características:

- Persistir sin señales endógenas⁶.
- En condiciones constantes se presenta una oscilación espontánea con un periodo cercano a las 24 horas⁷.
- La longitud del periodo en oscilación espontánea se modifica ligeramente o nada al variar la temperatura⁸, es decir, poseen mecanismos de compensación de temperatura⁹.
- Son susceptibles de sincronizar a los ritmos ambientales que posean un valor de periodo aproximado de 24 horas, como los ciclos de luz y de temperatura¹⁰¹¹.
- El ritmo se desorganiza bajo ciertas condiciones ambientales como luz brillante¹².

➤ En oscilación libre o espontánea, generalmente el período para especies diurnas es mayor de 24 horas y para especies nocturnas el período es menor a las 24 horas (Ley de Aschoff), aunque tiene más excepciones que ejemplos que cumplen la regla¹³.

HISTORIA

El conocimiento de los ritmos circadianos datan de épocas muy primitivas de la historia de la humanidad, el tiempo y la variación periódica de los fenómenos biológicos en la salud y en la enfermedad ocupaban un lugar muy importante en la medicina antigua¹⁴. Estos conceptos fueron coleccionados y ampliados mediante observaciones de la naturaleza. En antiguos textos griegos redactados por Aristóteles se encuentran redacciones referentes al sueño, fenómeno regulado por el corazón. Posteriormente, redacciones de Galeno hacen referencia al mismo suceso biológico pero atribuyéndole las funciones al cerebro. El medio ambiente imponía su rutina a los seres vivos mediante fenómenos como la floración de las plantas, la reproducción estacional de los animales, la migración de las aves, la hibernación de algunos mamíferos y reptiles, fenómenos todos ellos cotidianos para el hombre, fueron inicialmente considerados como simples consecuencias de la acción de factores externos y astronómicos¹⁵. No fue hasta hace dos siglos y medio que el astrónomo francés Jean-Jacques D'Ortous de Mairan, usando una planta heliotrópica realizó el primer experimento que cambia las teorías que afirmaban que los ritmos circadianos eran meras respuestas pasivas al ambiente y sugiere de este modo su localización endógena. En 1832, Agustín de Candolle aporta con sus observaciones evidencia de la naturaleza endógena de los ritmos biológicos, cuando demuestra que bajo condiciones constantes el período de los ciclos de los movimientos de las plantas duraba aproximadamente 24 horas. A finales del siglo XIX Aschoff, Wever y Siffre desarrollan en sujetos humanos las primeras investigaciones y aparecieron las primeras descripciones sobre los ritmos diarios de temperatura en trabajadores a turnos. No fue hasta la década de los 60s que se acuña el término circadiano, por el Dr. Franz Halberg, a partir de los términos circa (lat., “alrededor”) y diem (lat., “día”)¹⁶. Fue además el principal impulsor de la cronobiología o estudios formales de los ritmos biológicos temporales tanto diurnos y semanales como anuales. En 1979, Seymour Benzer y col. identificaron a un

gen capaz de afectar el ritmo circadiano en *Drosophila*, pero no fue hasta 1984 que estos mismos autores descubren el primer gen circadiano llamado periodo (per)¹⁷, clonado en *Drosophila*. Este hallazgo fue seguido por el de un segundo gen circadiano, en un hongo, *Neurospora*, llamado frecuencia (frq)¹⁸, y en 1995 clonaron un segundo gen en *Drosophila*, denominado eterno (en inglés timeless) (tim)¹⁹.

ORÍGENES

Los ritmos circadianos son importantes para determinar los patrones de sueño y alimentación de los animales, pero también para la actividad de todos los ejes hormonales, la regeneración celular y la actividad cerebral, entre otras funciones. Se cree que los ritmos circadianos se originaron en las células más primitivas con el propósito de proteger la replicación del ADN de la alta radiación ultravioleta durante el día. Como resultado de esto, la replicación de ADN se relegó al período nocturno. El hongo *Neurospora* mantiene este mecanismo circadiano de replicación de su material genético. El reloj circadiano más simple del cual se tiene conocimiento a la fecha es el de las cianobacterias, en ellas se ha demostrado que el reloj circadiano del *Synechococcus elongatus* puede ser reconstruido in vitro con el ensamblaje de solo tres proteínas, funcionando con un ritmo de 22 horas durante varios días, sólo con la adición de ATP.

NEUROANATOMÍA

El reloj circadiano se localiza en el hipotálamo medial, a destrucción de esta estructura lleva a la ausencia completa de ritmos circadianos. La actividad de los ritmos circadianos es modulada por factores externos, fundamentalmente la variación de luz²⁰. Esta información se recibe a través de los ojos, en las células ganglionares presentes en la retina²¹. Recientemente, se ha postulado que muchas células no nerviosas poseen también ritmos circadianos. Los órganos, tejidos y células que tienen sus propios ritmos se les conoce como osciladores periféricos y se incluyen: el esófago, pulmones, hígado, bazo, timo, células sanguíneas, células dérmicas, etc.

IMPACTO DE MODIFICACIONES DEL RITMO CIRCADIANO

La inducción de la modificación del ritmo circadiano trae con ello una serie de desfavorables

modificaciones fisiológicas, a continuación se enlistan algunas²²²³:

- *Área cardiovascular:*
 - Descompensación en la tensión arterial (Hipertensión / Hipotensión).
 - Alteración en la frecuencia cardíaca (Generalmente taquicardia).
 - Mayor propensión al síncope.
- *Área Digestiva:*
 - Hiperacidez gástrica.
 - Trastornos en la motilidad intestinal (estreñimiento o diarrea).
- *Área Psíquica:*
 - Trastornos del sueño.
 - Trastornos de la afectividad (Depresión, irritabilidad).
 - Trastornos de la sexualidad (Impotencia, anorgasmia, eyaculación precoz).
 - Trastornos cognitivos (alteraciones en la memoria y en la fijación de conocimientos).
 - Disminución de la autoestima.
- *Área Neurológica:*
 - Parestesias.
 - Movimientos involuntarios.
 - Paresias.
- *Área Osteo-mio-articular:*
 - Contractura muscular.
 - Sensación de cansancio.
 - Alteraciones posturales.

INSECTOS COMO MODELO DE ESTUDIO

Las modificaciones de los ritmos circadianos moleculares de los organismos están empezando a ser explotadas. Los cambios de los ritmos circadianos en algunos insectos pueden hacerlos mucho más vulnerables a los pesticidas y esto permitiría reducir las dosis de insecticidas y aumentar su efectividad, aparte de efectos colaterales como la disminución desfavorable al impacto ambiental²⁴. El enfoque de control biológico basado en el aprovechamiento de

los ritmos circadianos es de gran utilidad en programas de control integrado de plagas, cuyo objetivo es minimizar el uso de plaguicidas y prevenir el desarrollo de resistencia a los insecticidas. En proyectos piloto en *Drosophila* se encontró que era necesario duplicar o triplicar la dosis (según el insecticida) de insecticida para lograr el mismo efecto letal durante distintos momentos del día²⁵. Los genes involucrados en el ritmo circadiano natural de día y noche pueden tener una amplia gama de efectos biológicos sobre la fertilidad, alimentación, sueño, estrés, productividad, producción de hormonas u otras funciones, actuando sobre múltiples células²⁶. En insectos, los ritmos circadianos parecen coordinar los genes que rigen el metabolismo de xenobióticos y por otra parte los ritmos circadianos también afectan a la absorción, distribución y excreción de las sustancias tóxicas²⁷. El estudio puso de manifiesto que la efectividad de insectos contra pesticidas de uso común (propoxur y fipronil) eran mucho menores durante el mediodía y que eran más efectivos al amanecer, al atardecer o a medianoche²⁸. La eficacia de otros dos plaguicidas (deltametrina y malatión) no parece estar tan fuertemente asociada con la hora del día, al menos no en las moscas de la fruta²⁹.

CONCLUSIONES

Si bien los sistemas de medición del tiempo son creación humana, es innegable que la naturaleza presenta un orden bien determinado en la sucesión de lapsos diferenciados de actividad. El principal ejemplo de esto lo representan los días y las noches, los cuales no son sólo una alternancia de periodos de luz y oscuridad³⁰, sino que en cada uno de ellos se producen una serie de cambios ambientales en la temperatura³¹, la presión atmosférica y los movimientos de las mareas. Esto repercute directamente en los organismos vivos. La era de las ciencias genómicas a dado mucha luz sobre el entendimiento de lo intrincado de los ritmos circadianos, permitiendo explorar su manipulación para el beneficio de la humanidad³².

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Cheng MY, Bittman EL, Hattar S, Zhou QY. Regulation of prokineticin 2 expression by light and the circadian clock. *BMC Neurosci.* 2005 Mar 11;6:17.
- ² Currie J, Goda T, Wijnen H. Selective entrainment of the *Drosophila* circadian clock to daily gradients in environmental temperature. *BMC Biol.* 2009 Aug 11;7:49.
- ³ Spieth HR, Xue F, Strau K. Induction and inhibition of diapause by the same photoperiod: experimental evidence for a "double circadian oscillator clock". *J Biol Rhythms.* 2004 Dec;19(6):483-92.
- ⁴ Jilge B. The entrainment of caecotrophy-rhythm of the rabbit following 6- and 12-h phase-shifts of the Zeitgeber. *Chronobiologia.* 1979 Jan-Mar;6(1):33-8.
- ⁵ Pohl H. Comparative aspects of circadian rhythms in homeotherms, re-entrainment after phase shifts of the zeitgeber. *Int J Chronobiol.* 1978;5(4):493-517.
- ⁶ Brown FA Jr. Biological clocks: endogenous cycles synchronized by subtle geophysical rhythms. *Biosystems.* 1976 Jul;8(2):67-81.
- ⁷ Carpenter GA, Grossberg S. A neural theory of circadian rhythms: Aschoff's rule in diurnal and nocturnal mammals. *Am J Physiol.* 1984 Dec;247(6 Pt 2):R1067-82.
- ⁸ Currie J, Goda T, Wijnen H. Selective entrainment of the *Drosophila* circadian clock to daily gradients in environmental temperature. *BMC Biol.* 2009 Aug 11;7:49.
- ⁹ Currie J, Goda T, Wijnen H. Selective entrainment of the *Drosophila* circadian clock to daily gradients in environmental temperature. *BMC Biol.* 2009 Aug 11;7:49.
- ¹⁰ Cheng MY, Bittman EL, Hattar S, Zhou QY. Regulation of prokineticin 2 expression by light and the circadian clock. *BMC Neurosci.* 2005 Mar 11;6:17.
- ¹¹ Currie J, Goda T, Wijnen H. Selective entrainment of the *Drosophila* circadian clock to daily gradients in environmental temperature. *BMC Biol.* 2009 Aug 11;7:49.
- ¹² Cheng MY, Bittman EL, Hattar S, Zhou QY. Regulation of prokineticin 2 expression by light and the circadian clock. *BMC Neurosci.* 2005 Mar 11;6:17.
- ¹³ Kräuchi K. The thermophysiological cascade leading to sleep initiation in relation to phase of entrainment. *Sleep Med Rev.* 2007 Dec;11(6):439-51.
- ¹⁴ Wright KP Jr, Gronfier C, Duffy JF, Czeisler CA. Intrinsic period and light intensity determine the phase relationship between melatonin and sleep in humans. *J Biol Rhythms.* 2005 Apr;20(2):168-77.
- ¹⁵ Mistlberger RE, Skene DJ. Social influences on mammalian circadian rhythms: animal and human studies. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2004 Aug;79(3):533-56.
- ¹⁶ von Schantz M, Jenkins A, Archer SN. Evolutionary history of the vertebrate period genes. *J Mol Evol.* 2006 Jun;62(6):701-7.
- ¹⁷ von Schantz M, Jenkins A, Archer SN. Evolutionary history of the vertebrate period genes. *J Mol Evol.* 2006 Jun;62(6):701-7.
- ¹⁸ Rosbash M, Allada R, McDonald M, Peng Y, Zhao J. Circadian rhythms in *Drosophila*. *Novartis Found Symp.* 2003;253:223-32; discussion 52-5, 102-9, 232-7 passim.
- ¹⁹ Paranjpe DA, Anitha D, Sharma VK, Joshi A. Circadian clocks and life-history related traits: is pupation height affected by circadian organization in *Drosophila melanogaster*? *J Genet.* 2004 Apr;83(1):73-7.
- ²⁰ Cheng MY, Bittman EL, Hattar S, Zhou QY. Regulation of prokineticin 2 expression by light and the circadian clock. *BMC Neurosci.* 2005 Mar 11;6:17.
- ²¹ Chaurasia SS, Pozdeyev N, Haque R, Visser A, Ivanova TN, Iuvone PM. Circadian clockwork machinery in neural retina: evidence for the presence of functional clock components in photoreceptor-enriched chick retinal cell cultures. *Mol Vis.* 2006 Mar 30;12:215-23.
- ²² Kräuchi K. The human sleep-wake cycle reconsidered from a thermoregulatory point of view. *Physiol Behav.* 2007 Feb 28;90(2-3):236-45.
- ²³ Filipinski E, Subramanian P, Carrière J, Guettier C, Barbason H, Lévi F. Circadian disruption accelerates

liver carcinogenesis in mice. *Mutat Res.* 2009 Nov-Dec;680(1-2):95-105.

²⁴ Tauber E, Zordan M, Sandrelli F, Pegoraro M, Osterwalder N, Breda C, Daga A, Selmin A, Monger K, Benna C, Rosato E, Kyriacou CP, Costa R. Natural selection favors a newly derived timeless allele in *Drosophila melanogaster*. *Science.* 2007 Jun 29;316(5833):1895-8.

²⁵ Paranjpe DA, Anitha D, Sharma VK, Joshi A. Circadian clocks and life-history related traits: is pupation height affected by circadian organization in *Drosophila melanogaster*? *J Genet.* 2004 Apr;83(1):73-7.

²⁶ Paranjpe DA, Anitha D, Chandrashekar MK, Joshi A, Sharma VK. Possible role of eclosion rhythm in mediating the effects of light-dark environments on pre-adult development in *Drosophila melanogaster*. *BMC Dev Biol.* 2005 Feb 22;5:5.

²⁷ Lone SR, Sharma VK. Exposure to light enhances pre-adult fitness in two dark-dwelling sympatric species of ants. *BMC Dev Biol.* 2008 Dec 2;8:113.

²⁸ Hooven LA, Sherman KA, Butcher S, Giebultowicz JM. Does the clock make the poison?

Circadian variation in response to pesticides. *PLoS One.* 2009 Jul 31;4(7):e6469.

²⁹ Beaver LM, Hooven LA, Butcher SM, Krishnan N, Sherman KA, Chow ES, Giebultowicz JM. Circadian clock regulates response to pesticides in *Drosophila* via conserved Pdp1 pathway. *Toxicol Sci.* 2010 Jun;115(2):513-20.

³⁰ Cheng MY, Bittman EL, Hattar S, Zhou QY. Regulation of prokineticin 2 expression by light and the circadian clock. *BMC Neurosci.* 2005 Mar 11;6:17.

³¹ Currie J, Goda T, Wijnen H. Selective entrainment of the *Drosophila* circadian clock to daily gradients in environmental temperature. *BMC Biol.* 2009 Aug 11;7:49.

³² Ueda HR, Matsumoto A, Kawamura M, Iino M, Tanimura T, Hashimoto S. Genome-wide transcriptional orchestration of circadian rhythms in *Drosophila*. *J Biol Chem.* 2002 Apr 19;277(16):14048-52.

<http://artropodosysalud.com/Publicaciones/No1-Mayo2014/Revista%20Mayo%202014.pdf>