



Los mecanismos moleculares subyacentes a los ritmos circadianos dependen de circuitos de retroalimentación transcripcionales y traduccionales que involucran los genes del reloj. Estos genes, presentes en casi todas las células del organismo, se expresan de forma cíclica en un período de unas 24 horas, permitiendo así la generación y sincronización de los ritmos biológicos.

Entre los principales genes del reloj se encuentran CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) y BMAL1 (Brain and Muscle ARNT-Like 1), que codifican para factores de transcripción. Estas proteínas forman un heterodímero que activa la transcripción de otros genes del reloj, como PER (Period) y CRY (Cryptochrome), al unirse a secuencias específicas de ADN llamadas E-box.

Una vez traducidas, las proteínas PER y CRY se acumulan en el citoplasma, luego son fosforiladas por quinasas, como CKI ϵ (Casein Kinase I ϵ) y GSK3 β (Glycogen Synthase Kinase 3 β). Esta fosforilación causa su degradación progresiva por el proteasoma, pero también permite su traslocación al núcleo. En el núcleo, PER y CRY interactúan con el complejo CLOCK-BMAL1, inhibiendo así su propia transcripción. Este circuito de retroalimentación negativa está en el corazón de la regulación de los ritmos circadianos.

Ejemplo: Imagina una fábrica (la célula) dirigida por dos gerentes (CLOCK y BMAL1) que inician la producción de dos tipos de piezas (PER y CRY). A medida que las piezas se acumulan en el almacén (el citoplasma), pasan por un control de calidad (fosforilación) que las dirige hacia la destrucción (degradación) o hacia la oficina de los gerentes (el núcleo). Cuando suficientes piezas alcanzan la oficina de los gerentes, les impiden temporalmente iniciar nuevas producciones, hasta que se agote el stock. Este ciclo de producción y regulación se repite aproximadamente cada 24 horas.

Otros circuitos de regulación intervienen en el funcionamiento del reloj molecular. Por ejemplo, CLOCK-BMAL1 también activa la transcripción de los genes REV-ERB α y ROR α , que codifican para receptores nucleares. Estos, a su vez, regulan la expresión de BMAL1, formando así un circuito de retroalimentación secundario que estabiliza la oscilación circadiana.

Anécdota: El descubrimiento de los genes del reloj fue reconocido con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2017, otorgado a Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash y Michael W. Young. Sus trabajos pioneros en la drosophila permitieron identificar el primer gen del reloj, period, y sentaron las bases de la comprensión de los mecanismos moleculares de los ritmos circadianos en los mamíferos.

Los genes del reloj y sus productos están sujetos a múltiples niveles de regulación, incluyendo la transcripcional, post-transcripcional, traduccional y post-traduccional. Estas regulaciones precisas permiten ajustar el período de las oscilaciones circadianas y coordinar la expresión de numerosos genes objetivo, llamados genes controlados por el reloj (clock-controlled genes, CCGs). Los CCGs están involucrados en diversas funciones fisiológicas rítmicas, tales como el metabolismo, la división celular, la reparación del ADN y la respuesta inmunitaria.

Ejemplo: Entre los genes controlados por el reloj se encuentran enzimas clave del metabolismo energético, como la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa (G6Pase), que presentan una expresión rítmica en el hígado. Esta regulación circadiana del metabolismo permite optimizar el uso de los nutrientes de acuerdo con los períodos de actividad y de reposo.

Es importante notar que los relojes periféricos presentes en los diferentes órganos pueden ser sincronizados por señales externas propias a cada tejido, además de las señales provenientes del reloj central. Por ejemplo, los relojes del sistema digestivo pueden ser influenciados por los horarios de las comidas, mientras que los relojes del tejido adiposo pueden cambiar según las variaciones de la temperatura corporal. Esta sincronización local permite una adaptación precisa de los ritmos circadianos a las necesidades específicas de cada órgano.

Anécdota: Estudios recientes sugieren que el mal funcionamiento de los relojes periféricos podría contribuir al desarrollo de enfermedades metabólicas, como la obesidad y la diabetes tipo 2. Ratones cuyos genes del reloj han sido inactivados específicamente en el páncreas presentan una alteración de la secreción de insulina y una intolerancia a la glucosa, resaltando la importancia de la regulación circadiana para el mantenimiento de la homeostasis metabólica.

En resumen, los mecanismos moleculares de los ritmos circadianos se basan en circuitos de

retroalimentación transcripcionales y traduccionales que involucran genes del reloj, como CLOCK, BMAL1, PER y CRY. Estos genes se expresan de manera cíclica, permitiendo la generación de oscilaciones de aproximadamente 24 horas que regulan numerosas funciones fisiológicas a través de los genes controlados por el reloj. La comprensión de estos mecanismos es esencial para el Sleep Coach, ya que permite entender las bases biológicas de los ritmos circadianos y identificar los factores que pueden perturbar su funcionamiento (ver módulos 4 y 5). Este conocimiento también es valioso para elaborar estrategias destinadas a potenciar y resincronizar los relojes biológicos de los clientes, favoreciendo así un sueño de calidad y un bienestar óptimo (ver módulos 7 y 8).

Puntos clave:

1. Los ritmos circadianos son generados por circuitos de retroalimentación transcripcionales y traduccionales que involucran los genes del reloj, como CLOCK, BMAL1, PER y CRY.
2. CLOCK y BMAL1 forman un heterodímero que activa la transcripción de PER y CRY. Estos últimos se acumulan en el citoplasma, son fosforilados, y luego se trasladan al núcleo donde inhiben su propia transcripción, creando así un circuito de retroalimentación negativa.
3. Otros circuitos de regulación, como el que involucra a REV-ERB α y ROR α , estabilizan la oscilación circadiana.
4. Los genes del reloj regulan la expresión de numerosos genes objetivo, llamados genes controlados por el reloj (CCGs), que están involucrados en diversas funciones fisiológicas rítmicas.
5. Los relojes periféricos presentes en los diferentes órganos pueden ser sincronizados por señales externas específicas a cada tejido, además de las señales provenientes del reloj central.
6. El mal funcionamiento de los relojes periféricos podría contribuir al desarrollo de enfermedades metabólicas.
7. La comprensión de los mecanismos moleculares de los ritmos circadianos es esencial para el Sleep Coach, ya que permite entender las bases biológicas de los ritmos circadianos, identificar los factores disruptivos y elaborar estrategias para potenciar y sincronizar los relojes biológicos de los clientes.