



# Ritmos **CIRCADIANOS** en la **reproducción**

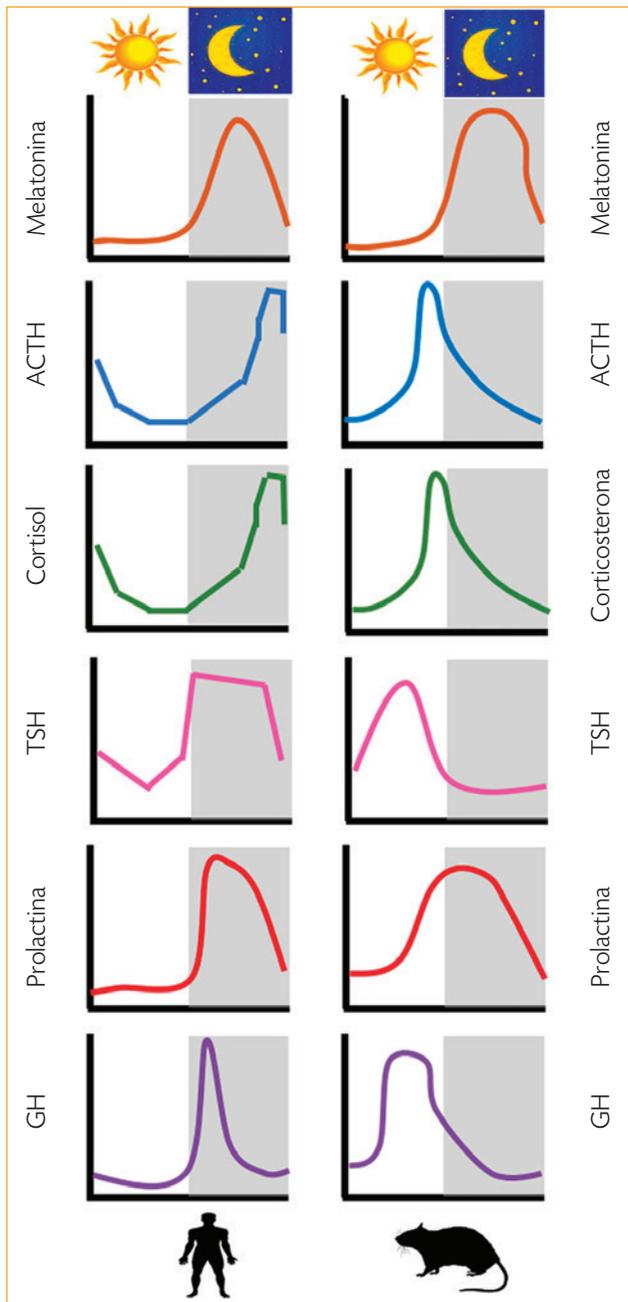
Las oscilaciones diarias, como estar despierto o dormido, y los cambios en las concentraciones hormonales están controlados por un reloj biológico que necesita acoplarse a los cambios cotidianos detonados por la presencia de luz/oscuridad. Sin embargo, hay ritmos que se sincronizan por otros factores. En este artículo se presentan dos ejemplos: la conducta sexual y la regulación de la lactancia en el conejo. Esta especie es un excelente modelo para estudiar ritmos circadianos, ya que durante la lactancia los críos y la madre muestran una interesante sincronía.

## ¿Qué son los ritmos circadianos?

**N**uestra especie, al igual que el resto de los mamíferos, presenta cambios diarios en sus parámetros hormonales, metabólicos, neurales y conductuales que se repiten aproximadamente cada 24 horas. Generalmente no les prestamos mucha atención, ya que se suceden automáticamente y pasan, en gran medida, desapercibidos. Por ejemplo, consideramos que dormir por la noche es algo “natural”, que ocurre todos los días. Pero cuando dejamos de dormir, nos damos cuenta de la importancia que esta actividad tiene para el organismo.

En el siglo XX se caracterizaron varios ritmos biológicos en los mamíferos, por ejemplo: el de la temperatura, el de la secreción de hormonas glucocorticoides y el ritmo de ingesta de agua. La Figura 1 ilustra variaciones en la concentración de algunas hormonas entre un individuo diurno y uno nocturno. Estos cambios diarios no ocurren de manera azarosa: se llaman ritmos circadianos (del latín, *circa* = cerca y *dies* = día) y están finamente controlados por un “reloj” que tenemos en el cerebro.





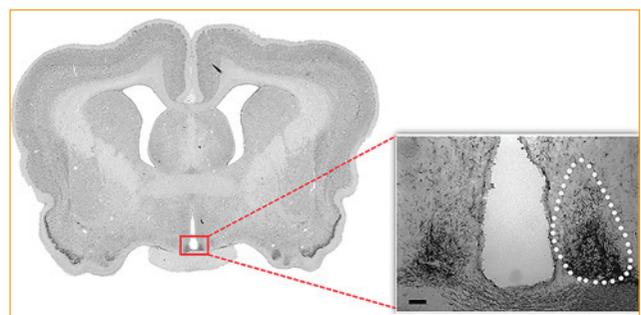
**Figura 1.** Secreción de hormonas en un individuo diurno (humano) y uno nocturno (rata). Las hormonas tienen un ritmo que depende del patrón de actividades, diurno o nocturno, de los individuos. Sólo la hormona melatonina se secreta siempre durante la noche. ACTH: hormona adrenocorticotrópica; TSH: hormona estimulante de la tiroides; GH: hormona de crecimiento.

### El reloj maestro y sus engranajes moleculares

La luz es muy importante para mantener los ritmos circadianos, pero antes se ignoraba cuál era el sitio del sistema nervioso en donde incidía para el manteni-

miento de dichos ritmos. En 1972, dos grupos de investigación reportaron descubrimientos que iniciaron una nueva era en esta área de investigación. El grupo de Robert Moore reportó que el núcleo supraquiasmático –que está encima del quiasma óptico, a los lados del tercer ventrículo cerebral– era importante para el ritmo de secreción de corticosterona. El grupo de Irving Zucker demostró que este núcleo era necesario para el ritmo diario de ingesta de agua y de conducta locomotora. En la Figura 2 se muestra la localización del núcleo supraquiasmático en el conejo adulto y las fibras neurales provenientes de la retina, marcadas por un trazador.

Más recientemente, otro descubrimiento que impulsó el desarrollo de la investigación sobre los ritmos circadianos fue el de los genes reloj. Estos genes, entre los que se encuentra el gen *Per1*, presentan un ciclo de transcripción-traducción, esto es, de producción de ARN mensajero y de sus respectivas proteínas, en un periodo de aproximadamente 24 horas, y se considera que son los componentes moleculares del reloj. Este descubrimiento ha sido de capital importancia en las neurociencias. Evidentemente, el núcleo supraquiasmático presenta oscilaciones circadianas de dichos genes, pero éstos se encuentran y oscilan en muchas otras células del cuerpo: hepáticas, musculares y en diversas regiones cerebrales, por lo que se denominan osciladores periféricos. En conjunto, se mantiene un orden de oscilaciones en las células del cuerpo, todas ellas regidas por las oscilaciones del reloj maestro. Sin em-



**Figura 2.** Núcleo supraquiasmático y proyecciones retinianas en el conejo adulto. A la izquierda se presenta un corte de cerebro y el cuadro delimita la ubicación del núcleo supraquiasmático a los lados del tercer ventrículo y encima del quiasma óptico. A la derecha, las líneas punteadas delimitan este núcleo, que en la parte ventral muestra una densa acumulación de fibras provenientes de la retina que le proveen información fótica.

bargo, en determinadas condiciones fisiológicas, estos osciladores periféricos se pueden desacoplar de las oscilaciones de dicho núcleo y son capaces de sincronizarse a un estímulo particular, esto es, ya no a la luz, sino a estímulos que, de manera general, se denominan no fóticos.

En este artículo enfocaremos la atención a la sincronización de ritmos circadianos por estímulos no fóticos durante procesos reproductivos en dos ejemplos: la conducta sexual y la relación madre-cría que se establece durante la lactancia en el conejo.

### ● La conducta sexual como sincronizador

La ejecución de la conducta sexual produce un estado de placer, controlado principalmente por un sistema neuronal que se denomina “de recompensa” y que involucra a la dopamina. A través de esta vía, la dopamina se libera en diversas regiones cerebrales involucradas en la conducta sexual. Pero, ¿existe un componente circadiano en la ejecución de la conducta sexual?

En los humanos, las relaciones sexuales ocurren regularmente en la noche, entre las 11 p.m. y la 1 a.m. Sin embargo, esto parece estar relacionado con cuestiones sociales más que con un ritmo circadiano: en esas horas es más factible que la pareja esté junta y cuente con la relajación o el tiempo suficientes para la ejecución de la conducta. Para demostrar si existe un ritmo circadiano sobre esta conducta en humanos, habría que realizar complejas manipulaciones experimentales que no son factibles, pero que sí se pueden hacer en animales de laboratorio. Esto implica que el estímulo para detonar la conducta sexual debe ser aplicado a horas específicas todos los días.

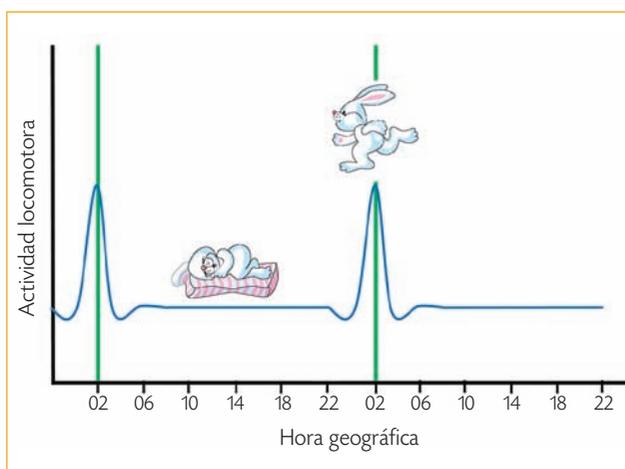
Cuando los animales incrementan su conducta locomotora o la secreción de algunas hormonas antes de que se presente el estímulo diario –en este caso, la conducta sexual– se dice que están sincronizados. Estos incrementos se llaman actividad anticipatoria, ya que antecede la llegada del estímulo. Los experimentos en la rata indicaron que la conducta sexual sí es un sincronizador, ya que los animales que han sido entrenados desarrollan actividad locomotora anticipatoria antes de la ejecución de la conducta. Esto sugiere que el sistema

de recompensa del cerebro, que es productor de dopamina, puede ser sincronizado de manera circadiana.

Estos datos resultan muy interesantes, ya que dicho sistema está involucrado en otras conductas como la adicción a drogas de abuso. Por ejemplo, se ha comprobado que el consumo regular de metanfetamina induce una clara sincronización de la conducta locomotora circadiana en roedores. Esto parece ocurrir también en los humanos, ya que se presenta la tendencia a consumir drogas a la misma hora cada día. La sincronización por la conducta sexual, que involucra al sistema de recompensa y la liberación de dopamina, es un ejemplo de estímulo sincronizador que no depende del reloj biológico que está relacionado con la luz.

### ● Sincronización en los críos de conejo

Durante la etapa de lactancia de esta especie, y a diferencia de lo que sucede con el resto de los mamíferos, el amamantamiento ocurre una sola vez al día. Esto implica un fenómeno de sincronización circadiana único en la naturaleza. En el día posnatal 3, los críos ya se sincronizaron a la alimentación circadiana y muestran un aumento de su actividad locomotora, hormonas y activación neuronal antes de la llegada de la madre para amamantarlos (Figura 3).



**Figura 3.** Ritmo de actividad locomotora de gazapos neonatos. La mayor parte del tiempo los gazapos están inactivos o duermen, pero antes de la llegada de la madre para amamantarlos (línea vertical en color verde), se activan. Es decir, su actividad locomotora se anticipa al momento del amamantamiento. Esto indica que hay una sincronización a nivel locomotor por el amamantamiento y también ocurre a otros niveles, como hormonal, metabólico y neural.



En la Figura 4A se ilustran las variaciones de la hormona corticosterona en la sangre de conejos neonatos en el día posnatal 7. Como se puede observar, la concentración de esta hormona es alta justo en el momento del amamantamiento. Después, las concentraciones descienden, pero se vuelven a incrementar conforme se acerca nuevamente el momento de la llegada de la madre.

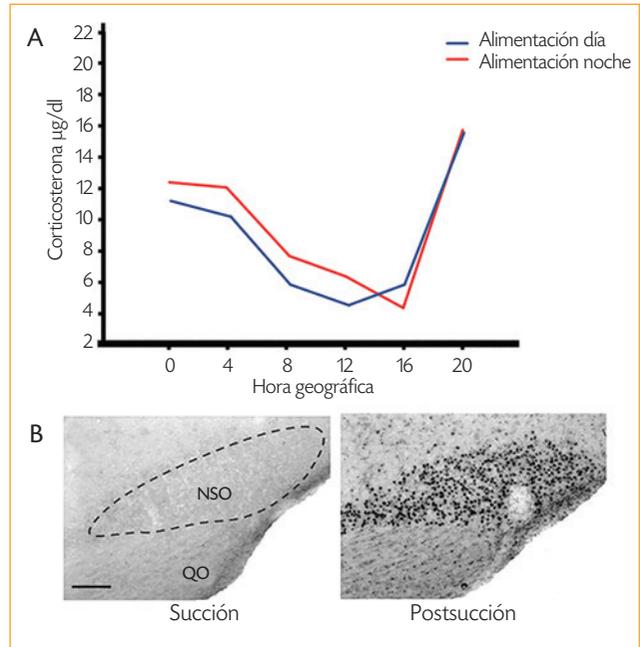
Hemos estudiado la sincronización por el amamantamiento basados en el aumento de dos proteínas en el cerebro: FOS y PER1, esta última producto del gen reloj PER1. Observamos que la concentración de estas proteínas se eleva en relación con el momento del amamantamiento, lo que indica que esa área específica del cerebro se sincroniza por la ingesta de alimento (Figura 4B). Esto muestra que el amamantamiento funciona como una señal de tiempo para la activación de las células de dicho núcleo.

Es importante mencionar que el paradigma de la sincronización por alimento es un tema actual de intenso estudio en las neurociencias, ya que no está controlada por el núcleo supraquiasmático e involucra la participación de otras estructuras cerebrales, como el bulbo olfatorio, entre otras.

### Sincronización de la coneja durante la lactancia

Cada vez que la coneja acude a amamantar a sus críos, recibe el estímulo de la succión, que a su vez funciona para ella como un potente sincronizador. A nivel conductual, la actividad locomotora de la coneja lactante aumenta antes del momento del amamantamiento. Por lo tanto, la coneja lactante también presenta una conducta anticipatoria, algo similar a lo que ocurre con los críos.

También se han estudiado los correlatos neurales de la sincronización en el cerebro de la madre con base en las proteínas FOS y PER1, y las hormonas oxitocina y dopamina. En las células productoras de oxitocina, se observa un ritmo relacionado con el momento del amamantamiento; es decir, no con el ritmo impuesto por la luz/oscuridad, sino con el momento de la succión. Además de la oxitocina, las células productoras de dopamina también se sincronizan con el momento



**Figura 4.** Secreción de la hormona corticosterona y actividad neuronal en conejos neonatos. A) Secreción de la hormona corticosterona en conejos alimentados en el día o en la noche. La concentración es alta antes del amamantamiento, luego disminuye y vuelve a aumentar en anticipación del siguiente ciclo antes de la llegada de la madre. B) Sección del cerebro que muestra la expresión de un marcador neural en un núcleo cerebral, el supraóptico (NSO). Nótese que después de la succión hay un incremento significativo de la proteína, lo que indica que el núcleo responde y se sincroniza con el momento del amamantamiento. QO: quiasma óptico.



del amamantamiento. Esto resulta interesante debido a que indica que la succión periódica que recibe la madre funciona como una señal de tiempo para la activación de la producción de estas hormonas, involucradas en la secreción diaria de leche que ingieren los críos.

La gran interrogante que persiste en el caso de la coneja lactante es si su ritmo circadiano está controlado por un oscilador en una región particular del cerebro. Los datos sugieren que varias regiones participan. La lactancia en la coneja es un tema extraordinario de investigación no sólo por su naturaleza circadiana, sino porque involucra un caso único entre los organismos: una diada madre-crío donde ambos dependen entre sí para mantener sus ritmos biológicos y sincronizar sus osciladores. Hasta el momento, se tiene un panorama muy incompleto de los efectos de esta sincronización y, sobre todo, de su control a nivel neural.

### Consideraciones finales

Ambos ejemplos nos indican que diversos estímulos ejercen efectos poderosos sobre las conductas sexual y maternal en los conejos. Normalmente, estamos sincronizados al sistema de luz/oscuridad, pero estas investigaciones hacen evidente que existen diversos estímulos que son capaces de sincronizar nuestra conducta, hormonas y actividad cerebral. Éstas son vertientes interesantes de investigación que permitirán comprender el funcionamiento de los ritmos circadianos.

Nuestro trabajo se ha llevado a cabo principalmente en la Universidad Veracruzana y el impulso inicial para el mismo fue la experiencia del Dr. Carlos Beyer Flores en el estudio de la lactancia en la coneja.

**Mario Caba** realizó la licenciatura en Biología en la Universidad Veracruzana, y la maestría y el doctorado en Biología de la Reproducción en el Centro de Investigación en Reproducción Animal en la Universidad Autónoma de Tlaxcala, bajo la tutoría del Dr. Carlos Beyer Flores. Realizó un posdoctorado en el Oregon National Primate Research Center, en EUA. Es investigador en el Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Veracruzana y miembro del Sistema Nacional de Investigadores, nivel II.  
mcaba@uv.mx



### Lecturas recomendadas

- Caba, M., R. Silver, G. González Mariscal *et al.* (1996), "Oxytocin and vasopressin immunoreactivity in rabbit hypothalamus during estrus, late pregnancy and postpartum", *Brain Research*, 720:7-16.
- Caba, M., A. Tovar, R. Silver *et al.* (2008), "Nature's food anticipatory experiment: entrainment of locomotor behavior, suprachiasmatic and dorsomedial hypothalamic nuclei by suckling in rabbit pups", *European Journal of Neuroscience*, 27:432-443.
- Caba, M. (editor) (2009), *Bases celulares y moleculares de los ritmos biológicos*, México, Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas/Universidad Veracruzana.
- Caba, M., M. Pabello, M. L. Moreno y E. Meza (2014), "Main and accessory olfactory bulbs and their projections in the brain anticipate feeding in food-entrained rats", *Chronobiology International*, 10:1-9.
- Landry, G. J., H. Opiol, E. G. Marchant *et al.* (2012), "Scheduled daily mating induces circadian anticipatory activity rhythms in the male rat", *PLoS One*, 7(7):40895.
- Meza, E., S. M. Waliszewski y M. Caba (2011), "Circadian nursing induces PER1 protein in neuroendocrine tyrosine hydroxylase neurons in the rabbit doe", *Journal of Neuroendocrinology*, 23:472-480.
- Meza, E., J. Aguirre, S. M. Waliszewski y M. Caba (2015), "Suckling induces a daily rhythm in the preoptic area and lateral septum but not in the bed nucleus of the stria terminalis in lactating rabbit does", *European Journal of Neuroscience*, 41:196-204.
- Stephan, F. K. (2002), "The 'Other' circadian system: food as a zeitgeber", *Journal of Biological Rhythms*, 17:284-292.