

ACADEMIA DE CIENCIAS EXACTAS, FISICAS, QUIMICAS
Y NATURALES DE ZARAGOZA

LA CRONOBIOLOGIA Y SU ESTADO ACTUAL

DISCURSO DE INGRESO LEIDO POR EL ACADEMICO ELECTO

Ilmo. Sr. D. HORACIO MARCO MOLL

*EN EL ACTO DE SU RECEPCION SOLEMNE
CELEBRADO EL DIA 21 DE ABRIL DE 1983*

Y

DISCURSO DE CONTESTACION POR EL ACADEMICO

Ilmo. Sr. D. ANGEL SANCHEZ FRANCO



Z A R A G O Z A

1 9 8 3

LA CRONOBIOLOGIA Y SU ESTADO ACTUAL

por el

ILMO. SR. D. HORACIO MARCO MOLL

Excelentísimo Sr. Presidente,

Excelentísimos e Ilustrísimos señores Académicos,

Señoras y señores:

Mis primeras palabras, antes de desarrollar el discurso preceptivo de ingreso como miembro de ésta Academia, es agradecer tanto al Sr. Presidente como a todos los Señores Académicos, el honor que se me ha concedido al elegirme como Académico numerario de ésta docta Corporación.

Dentro de mi modesta labor científica, prometo hacer honor a vuestra elección y confianza, contribuyendo en todo lo posible, elevar el nivel científico de ésta Corporación en el campo de la Biología.

Pensando acerca de la elección del tema más adecuado para mi ingreso, hemos elegido el tema de la Cronobiología, que aun cuando no se ha tenido muy en cuenta su gran importancia en la actualidad, debemos apuntar, que se encuentra inmerso en el campo de las cuestiones ecológicas. No se concibe el desarrollo de la Ecología, sin tener en cuenta la Cronobiología y sus consecuencias proyectadas en el campo de la Etología.

Esperamos que con la disertación que voy a tener el honor de exponeros y las ideas personales acerca de ésta cuestión, podáis comprender el interés práctico que puede tener la aplicación de ésta ciencia en el campo de la Biología.

1. INTRODUCCION

Cuando el biólogo observa y estudia el comportamiento de los seres vivos, tanto animales como vegetales, responsables de ese proceso que llamamos vida, podemos comprobar como la vida misma y el conjunto de acontecimientos que llenan esa vida, no son más que el resultado de una serie de ciclos biológicos, unos a corto plazo, como son actividades de mantenimiento o bien a largo plazo como es la propia vida.

Todo ser vivo ofrece un ciclo biológico, prácticamente cronometrado, que viene determinado por su crecimiento, desarrollo, madurez y ocaso, entre dos acontecimientos extremos: nacimiento y muerte.

La clave de la vida se expresa en cuatro actividades: metabolismo, excitabilidad, perpetuación y mutación. De éstas cuatro, tres son prácticamente permanentes en cuanto existe vida y son cronobiológicas, es decir, regidas mediante ritmos biológicos, REINBERG (1978) y BUNNING (1977). La mutación es la única acronobiológica, si se presenta en forma natural es para que ese ser haga frente a una eventualidad ambiental del que no le cabe otra alternativa que desaparecer o hacerla frente con una nueva adaptación, que al determinar una nueva especiación, implica la aparición de nuevos ritmos biológicos.

Desde la más remota antigüedad, siempre ha llamado la atención al hombre, determinadas actividades cíclicas de orden biológico, como son la aparición del celo en los animales, la alternativa vigilia-sueño, todos los ciclos estacionales o anuales que acompañan los procesos reproductores en los animales así como igualmente, los momentos críticos que ofrece el mundo vegetal en determinados puntos claves de su existencia, como son germinación, brote foliar, floración y fructificación.

Muchos de éstos ritmos biológicos, incluidos el de las emigraciones de animales tanto acuáticos como terrestres y aéreos, han sido objeto de especulaciones y en muchos casos han constituido base y fundamento de supersticiones y ritos religiosos, ya que muchos ritmos biológicos coincidían con ritmos astronómicos, fases de la luna, el día y la noche, aparición de las estaciones.

Aprovechando éstos ritmos biológicos es bien conocido un rito de tipo religioso que practican los indígenas que habitan los arrecifes coralinos de las islas de Samoa y Fidji. Un gusano poliqueto, el Eunice viridis, conocido por el palolo, que en determinados días de los meses de octubre y noviembre y coincidiendo con una determinada fase de la luna, separa su porción fértil o epitoca de la parte estéril anterior o atoca, que queda fija en las cavidades de los arrecifes coralinos. Las partes fértiles o epitocas ascienden a la superficie del mar para que tenga lugar la fecundación. Estas cantidades enormes de gusanos, son recogidas por los indígenas, que lo utilizan como bocado exquisito al mismo tiempo que cumplen con un rito religioso.

Para que un ritmo biológico, sea circadiano, lunar, estacional o circanual, tiene que estar condicionado por tres parámetros: lugar, respuesta y momento, es decir: dónde, cómo y cuándo (PALMER y colab. 1976).

Todo ritmo biológico se asienta en un lugar. El biólogo tiene los recursos que le proporciona la citología, histología, organografía. Una estructura, simple o compleja constituye el dónde, el lugar. La respuesta o cómo, es la reacción, una simple secreción hormonal, fitohormonas en el mundo vegetal, una hormona endocelular en el mundo animal que es la presencia de un estimulador que es capaz de poner en marcha un sistema inductor o represor en el espectro celular. Teniendo muy en cuenta el tipo de especie vegetal o animal que se estudia, puede asegurarse que todos éstos procesos obedecen a una regulación homeostática que abarcan en toda su amplitud el lugar y la respuesta, es decir, el dónde y cómo.

El momento corresponde al lapso de tiempo en que el ritmo biológico tiene lugar. Un ritmo que cae en el intervalo de las 24 horas es el cuándo, que en éste caso sería el ritmo circadiano.

En nuestros trabajos acerca de la genética del mundo vegetal y estudiar las características cromosómicas, hemos observado la existencia de un ciclo circadiano que afecta a los procesos mitóticos de las células meristemáticas de las raíces. El pic de los procesos mitóticos corresponde a las 12 horas del día solar, para hacerse totalmente nulo en las horas de la noche. Es evidente, que el dónde tiene lugar en las células meristemáticas, el cómo es una correlación fitohormónica y el cuándo lo constituye el ritmo luz-oscuridad.

Si la planta es sometida a una iluminación constante, los procesos mitóticos se mantienen durante unos días al ritmo normal, existe un recuerdo de orden cronobiológico. Pasados unos días, se suspende la actividad mitótica y ésta no se restablece si no se manifiesta nuevamente esa fotoperiodicidad.

2. MODELOS CRONOBIOLOGICOS

Se han propuesto tres modelos de relojes biológicos por SUROWIAK (1978), en estudios experimentales llevados a cabo sobre seres vivos, para determinar su comportamiento ante ciclos ambientales.

Teniendo en cuenta los progresos de la Biología molecular y sus aplicaciones cronobiológicas, (GEPPINGER y colab. 1979), se ha propuesto un reloj biológico, intimamente unido al genomio celular. Se introduce en éste campo, una unidad génica, el cronón, EHRET (1966), que puede definirse como un segmento de ADN que constituye un policistrón complejo. Más adelante tendremos ocasión de ampliar el concepto de cronón. El estímulo circadiano provoca una transcripción en su correspondiente RNA-m, que completa en éste caso el dogma de la Biología molecular. El proceso se mantiene a lo largo de las 24 horas, ante un caso de ritmo circadiano, con una iniciación seguida de una progresión, encontrándose todo ello mediatizado por el mecanismo de regulación feed-back.

Esto podría explicar muchos mecanismos biológicos, que únicamente se ponen en marcha mediante la existencia de un reloj biológico, que estaría controlado por un inductor, operante sobre el cronón que a su vez se comportaría como regulador de un operón mucho más complejo, al estar asociado tanto a un mecanismo cronobiológico de tipo genómico como al de un proceso de inducción controlada.

Cuando el proceso de autorregulación, como es el caso de las actividades autónomas de la musculatura lisa, en la que interviene el potencial de membrana, se propone un modelo defendido por CHAY (1981). Este modelo ofrece dos aspectos importantes: un transporte activo de iones hidrógeno a través de la membrana y una presencia de enzimas de apertura, que operan ante un pH que depende de la actividad vital. Este tipo igualmente se presenta en muchos ritmos que afectan a la actividad de las mitocondrias. En éste modelo, como en el caso anterior, el mecanismo circadiano, se encuentra regulado mediante un control feed-back. Por diversos autores, PUSHKAREW, 1978; ROBERTS, 1978; KAWATO y SUKUZU, 1980, se propone un modelo de reloj biológico, haciendo uso de bases matemáticas y osciladores. Se fundamenta en la circunstancia de que una población de sistemas oscilantes, íntimamente correlacionados, son responsables de unos períodos de oscilación común que resulta mucho más amplio que en un sistema particular.

Por otra parte, los cambios regulares día-noche que afectan a muchos tejidos, actividades fisiológicas así como en el comportamiento de muchos organismos (caso de apertura y cierre circadiano de las flores, movimiento luz-oscuridad de las hojas) hay que relacionarlo con procesos rítmicos de carácter endógeno, como lo demuestra entre otros, VINCE-PRUE, 1975, CHAILAKHYAN, 1968, AS-CHOFF, 1965 y 1978. Igualmente han sido observados en corales, por SWEENEY 1976. Examinados éstos ritmos circadianos, puede apreciarse que se trata de un tipo de ritmos que gozan de las propiedades de un verdadero oscilador autoalimentado.

Los factores físicos del medio ambiente son los sincronizadores o zeitgebers, y por tanto responsables del mantenimiento de esos ritmos, especialmente los de tipo circadiano.

Utilizando como material de trabajo a los hamsters e investigando como podría quedar afectada su actividad locomotora, BROWN y SCOW (1978), BROWN (1976) han utilizado conjuntamente la alternativa luz-oscuridad con ciclos magnéticos, en niveles que oscilan entre 0,260 y 0,008 gauss, apreciando la existencia de una conjunción simultánea entre éstos dos factores.

Por tal motivo siempre el ritmo biológico es el resultado de dos procesos antagónicos: actividad-descanso y separados de ambos, se halla un tiempo, que es intervalo, conocido por el principio del reloj de arena dado por CHERNYSHEV (1982).

Cuando se quiere reflejar gráficamente los resultados de una observación, hay que tener en cuenta varios parámetros fundamentales que se encuentran representados por los siguientes:

El período, que identifica al intervalo de tiempo que un determinado factor sincronizador ejerce su acción. Cuando se estudia el proceso de autorreplicación de un virus, el período vendría expresado en minutos. Si se trata de un ciclo circadiano sería de 24 horas. La amplitud cronobiológica, indicativa de la actividad ofrecida. En el caso de la autorreplicación de un virus, se encontraría representada por el número de virus formados.

Parámetro importante lo constituye la acrofase. La variación del ritmo

biológico viene representada por una curva sinusoidal. La acrofase corresponde al pic de la curva y viene dada en unidades de tiempo, o sea el momento en que se manifiesta ese pic.

Se tiene en cuenta el llamado nivel ajustado del ritmo o nivel medio que se sitúa en las asintotas de la curva sinusoidal.

En el estudio de las gráficas, hay que establecer lo que se llama el intervalo de confianza, que facilitan una seguridad estadística del orden de un 95%. Para una mejor seguridad se establecen los intervalos de confianza correspondientes al ritmo medio, así como también a los correspondientes de las acrofasas de tiempo y de actividad.

Cuando se trata de materializar las observaciones correspondientes a ciclos circadianos, SOKOLOVE y colab. (1978) proponen la aplicación estadística del ji-cuadrado, que sirve de base para la construcción de periodogramas destinados a analizar todos los datos que sirven para el estudio de la ritmicidad circadiana. Este método se recomienda para la detección de ritmos del tipo 14-34 horas.

3. CRONOBIOLOGIA Y CICLO CIRCADIANO

Uno de los sincronizadores más indicativos que afectan al ritmo vital entre los seres vivos, corresponde a la alternancia luz-oscuridad.

En primer lugar se ha podido apreciar como puede afectar la posición del sol, como un elemento inductor de los ritmos circadianos. KRUELL, 1976 ha utilizado como material de estudio el ave pinzón, observando como la posición del sol actúa como un sincronizador en la actividad voladora de ésta ave. Realmente el zeitgeber está representado entre ángulo de incidencia solar y periodicidad endógena de su actividad motriz.

BROWN, 1969, ha efectuado un curioso experimento con abejas. Un lote de abejas fueron entrenadas de forma que se las dejaba salir en busca de alimento, a las 13 horas en una localidad situada en New York. Al cabo de un cierto tiempo, ese lote, encerrado en su correspondiente colmena era trasladado a California. Las abejas, de una forma libre y espontánea, salían en busca de alimento a las 10 horas, que correspondían a las 13 horas de New York, indicando que su reloj biológico estaba programado a la hora en que había tenido lugar su entrenamiento. En cambio se apreció que había tenido lugar un cambio en la trayectoria del desplazamiento, las abejas en California volaban hacia el suroeste y no hacia el noroeste. Pudo observarse que el ángulo con relación al azimut del sol, era en California igual al que tenían en New York y que coincidía con las 10 horas del primer lugar y las 13 horas del segundo, es decir, que las abejas recordaban el ángulo y eso constituía su orientación. Observaciones parecidas han sido comprobadas por KRUELL (1976) en lo que se refiere al comportamiento de los animales arcticos con relación a la posición del sol.

Acerca de las características de los ritmos circadianos, resultan muy significativas las experiencias efectuadas sobre el Saimiri sciurus (mono ardilla)

por parte de TOKURA y colab. (1979) al someter al animal bajo tres situaciones distintas: iluminación suave permanente, iluminación intensa igualmente permanente y un tercer lote de animales bajo el ciclo luz-oscuridad. Al determinar el periodo medio circadiano, tiempo en que tiene lugar la actividad y la actividad de esa actividad, se observó como en las iluminaciones permanentes, los tres parámetros anteriormente indicados se encontraban positivamente correlacionados con la intensidad luminosa, en un caso débil y en el otro intenso. En cambio, cuando se establecía el ritmo circadiano, con la oscilación día-oscuridad, el periodo medio circadiano se tornaba más largo y la actividad se tornaba más amplia que en los dos casos anteriores.

BUNNING, (1979) ha determinado que los ritmos circadianos en muchos casos resultan posibles sin intervención de la luz, por lo que la fotoperiodicidad no constituye realmente un problema específico de la fotobiología, sino que es un problema de control de fases y amplitudes en los ritmos circadianos. BUNNING propugna que resulta esencial el papel biológico de la membrana fundamental que representaría las bases moleculares en los ritmos biológicos y que constituiría el modelo ya expuesto anteriormente de reloj biológico. A éste respecto resultan muy indicativas las experiencias sobre el gorrión de BINKLEY (1978) y las de LYNCHN (1980) en el ratón de patas blancas, Peromyscus leucopus.

Resulta sumamente curioso como el estado salvaje o domesticado en los animales, constituye una circunstancia que puede afectar a su comportamiento ante un ritmo circadiano. KRAFT (1978) al experimentar sobre conejos salvajes y domésticos, pudo comprobar que sometidos a ritmos luz-oscuridad, los conejos salvajes muestran una gran actividad durante la noche, mientras que en los conejos domésticos, su actividad resulta más o menos intensa durante el día, cesando en la oscuridad. Ello demuestra que el ritmo circadiano cambia con la domesticación. Los cazadores saben muy bien que el conejo salvaje sale de sus conejeras durante la noche para buscar el alimento, mostrando una máxima actividad alimenticia durante las primeras horas de la mañana así como en las horas crepusculares. La intensidad luminosa del paso luz-oscuridad del atardecer y oscuridad-luz del amanecer, constituyen para el conejo salvaje, el sincronizador máximo para alcanzar el pic de su actividad alimenticia.

PRUD'HON y colab. (1978) han estudiado igualmente el comportamiento de conejos salvajes sometidos a vivir en cautividad, observándose que durante cuatro semanas, mantenían el ritmo circadiano que afectaba a su régimen alimenticio. A partir de la quinta semana, se inició una variación que alcanzó su pic en la séptima semana, con una máxima actividad alimenticia a las 10 horas y a las 20 horas. El cambio de la fase luz-oscuridad no alteró éste nuevo ritmo y por tal motivo, éstos conejos adaptaron su reloj biológico a las nuevas condiciones de vida que la domesticación les deparaba.

De todo ello puede deducirse, que en el fondo existe una estrecha relación entre ritmo circadiano, actividad alimenticia y adaptación a las nuevas condiciones ecológicas.

SCHEIBE (1978) ha observado casos muy parecidos en las ovejas, que corrobora la existencia de una estrecha correlación entre ciclo circadiano, actividad alimenticia y adaptación ambiental.

BEESTON y MORGAN (1979) en experimentos efectuados sobre el prosobranquio Melancides tuberculata que ha sido sometido a un ritmo luz-oscuridad de 12L:12O han determinado la existencia de un modelo crepuscular en su actividad locomotora que se mantiene durante un periodo de 6-7 días, tanto si se encuentra sometido a la luz constante así como si se le mantiene a oscuridad completa, mostrando la existencia de ritmos endógenos y por lo tanto de un reloj biológico que mantiene su ritmo durante un cierto tiempo.

4. CRONOBIOLOGIA Y FACTORES TERMICOS

Es bien conocida la importancia que tiene la termoperiodicidad en las distintas actividades de los vegetales. Su estudio y aplicación práctica es de todos conocida, aun cuando sus implicaciones de orden científico no se encuentran debidamente estudiadas.

En el mundo animal resultan elocuentes el comportamiento que ofrecen los animales ante los cambios térmicos, circadianos, estacionales y anuales.

Cuando se estudia el ritmo biológico de los Filoxéricos, como es el caso del género Chermes, parásito de las Coníferas, se puede apreciar como el sincronizador primario, lo constituye el régimen térmico del medio ambiente. Cada acrofase térmica, determina la aparición de un determinado tipo de individuo asociado con una característica morfológica. Las antenas de las hembras, que son ápteras y partenogenéticas, son portadoras de tres artejos; las formas aladas e igualmente partenogenéticas llevan cinco, mientras que en los machos y hembras sexuales, las antenas constan de cuatro artejos.

El sincronizador térmico, se comporta como un modificador del fenotipo así como igualmente sobre la no o si maduración de los órganos sexuales y subsecuente diferenciación sexual.

Durante el invierno viven en estado criptobiótico unas hembras que podemos llamar fundadoras. Las temperaturas primaverales actúan como sincronizador, hacen revivir a éstas hembras que ponen huevos partenogenéticos diploides: la meiosis ha quedado anulada. Quiere decir que el cronón responsable de inducir la meiosis se encuentra inhibido por el zeitgeber que corresponde a la térmica primavera. Mientras se mantenga éste sincronizador óptimo, se sucederán generaciones de hembras partenogenéticas.

El sincronizador térmico estival provoca la aparición de hembras aladas, de origen igualmente partenogenético que se desplazan a las partes aéreas de la conífera. Estas hembras experimentan una meiosis particular, poniendo dos tipos de huevos, unos que darán lugar a machos y otros a hembras, ambos ápteros. En el acto de la fecundación, las hembras ponen cada una de ellas un solo huevo, del que nacerá la hembra áptera o invernal. Resulta bien evidente la estrecha correlación que existe entre factor térmico y respuesta que determina ese ciclo circanual tan característico en éstos insectos y que se repite igualmente en muchas especies animales.

5. CRONOBIOLOGIA Y RITMOS LUNARES

Resulta bien conocido como muchos seres vivos regulan sus actividades cíclicas con arreglo al ritmo lunar. Es ejemplo bien conocido el de la regla en las mujeres y que en las civilizaciones primitivas eran objeto de supersticiones y consideraciones religiosas intimamente ligadas con la fecundidad.

Sobre ésta cuestión se han efectuado algunos estudios, como los realizados por GOODENOUGH (1980) al experimentar en gusanos planarias, si podía existir alguna correlación entre el ritmo circadiano y el lunar. Sometiendo poblaciones de planarias en completa oscuridad y otras a un ritmo luz-oscuridad, pudo apreciar que el ritmo lunar referente a la orientación de éstas planarias, quedaba anulado por la existencia de una interacción del ritmo circadiano y lunar. Los ritmos eran totalmente independientes, por cuya circunstancia, las planarias presentaban dos ritmos distintos.

SAIGUSA y colab. (1980) han estudiado el efecto que puede determinar, al someter el cangrejo Sesarma haematochier, a un ciclo artificial de luz lunar observándose como las hembras ofrecían un ritmo dominante en la puesta de huevos y subsiguiente liberación de larvas Zoeas que era paralelo con el ritmo lunar natural.

En muchos animales marinos resulta muy corriente la estrecha relación que suele existir entre puesta de huevos y plenilunio.

6. CRONOBIOLOGIA Y LAS EMIGRACIONES

Mucho se ha escrito acerca de las emigraciones periódicas que afectan a muchas especies animales.

Está bien claro que existe una estrecha dependencia entre evolución ambiental y comportamiento hormonal como factor endógeno, cuya interacción resulta coherente para la presencia de un ritmo biológico.

En todo proceso emigratorio existe dos condicionantes: alimenticio y reproductor. El alimenticio determina un movimiento orientador que obliga a un desplazamiento hacia aquellas áreas geográficas que ofrezcan las materias básicas para la alimentación. Esto coincide con el proceso metabólico que lleva consigo el crecimiento y desarrollo.

El otro condicionante es el reproductor: que obliga igualmente a un desplazamiento y subsiguiente concentración que facilite el apareamiento.

Cuando se estudia el comportamiento de los seres marinos, puede apreciarse que en las formas pelágicas, el ritmo biológico se encuentra supeditado a determinadas características de orden hidrobiológico que van a operar como sincronizadores. Estos sincronizadores son el grado de salinidad, temperatura de las aguas, pero en todos los casos, supeditados a las características fisiológicas del ser vivo.

Cuando en los seres marinos se habla de una anadromía, esta muestra un ritmo alimenticio y otro reproductor, con sus correspondientes desplazamientos

migratorios. La anadromía viene marcada por una imperiosa necesidad de buscar aguas menos densas para que tenga lugar el acto reproductor. Por ejemplo, es bien conocido por los pescadores, como la anchoa, durante la época reproductora se desplaza de las aguas profundas con elevada concentración de sales a las aguas superficiales con menos concentración de sales al que acompaña un sincronizador desencadenante, el térmico, cuya acrofase se identifica en los 17°C.

La anadromía típica es el que nos ofrecen el salmón, lampreas y esturiones. El ritmo biológico de un anadrome típico viene determinado por varias fases. Una primera coincidente con la aparición de los alevines en la cabecera de los ríos, con una coincidencia de temperatura adecuada e iluminación óptima, favorecedoras del crecimiento. Estos dos sincronizadores son óptimos para condicionar el proceso metabólico adecuado.

Una segunda fase viene condicionada por un movimiento migratorio. Es en busca de aguas de elevada concentración salina. Es evidente que tiene que existir un condicionador endógeno que ponga en marcha una actividad locomotora que tienda a buscar ese medio hipertónico. Posiblemente se encuentre condicionada por una bomba de sodio. Esta corriente migratoria les desplaza hacia la plataforma continental. Sobre ella se inicia el desarrollo, el cual viene supeditado por un condicionamiento ambiental, un tipo de plancton que no le proporcionan las aguas dulces y que resulta esencial para alcanzar la madurez sexual.

Alcanzada la madurez sexual, existe un condicionamiento interno que les obliga a buscar un medio hipotónico que les impulsa a buscar nuevamente las aguas dulces. La llegada a las aguas salobres de los estuarios y rías determina en ellos la recuperación de ese equilibrio, pero se manifiesta una dinámica interna con liberación energética que utilizan para hacer frente a la corriente fluvial, saltando rápidos y desniveles. Al llegar a medios marcadamente hipotónicos, como son las aguas situadas en las cabeceras de los cursos fluviales, la fecundación, ovoposición y desequilibrios hidrodinámicos, determinan la muerte de éstos animales y con ello la finalización de ese ciclo cronobiológico, que no son más que el resultado de la interacción de unos condicionantes externos o sincronizadores con la puesta en marcha de relojes internos.

Cuando se estudia una forma catadrómica, se aprecia que el ciclo biológico se encuentra condicionado por dos acrofases bien marcadas: nutrición y reproducción.

El ejemplo bien conocido es el ciclo de la anguila. Una anguila vive en los cursos fluviales con una gran voracidad, entre los 6 y 7 años. Transcurrido éste tiempo, un impulso desconocido, evidentemente de carácter endógeno que lleva consigo una marcada desmineralización la obliga a buscar aguas con elevada concentración de sales y busca el mar. Al cabo de un corto periodo de adaptación a las aguas salobres ingresa en el mar e indica el movimiento migratorio. La dirección es siempre hacia el mar de los Sargazos y siguen la isoterma de 8°C. Esta isoterma es el sincronizador que le sirve de guía y le conduce a zonas de gran profundidad y elevada salinidad. Tiene lugar la reproducción y muerte de las anguilas.

De los huevos se originan las conocidas larvas leptocefalas, las cuales

ganarán el continente americano si corresponden a la especie Anguilla rostrata o el continente europeo si son de la especie Anguilla anguilla.

Constituye un enigma su sentido orientador diferencial. El metabolismo de estas larvas es muy lento, tardando varios años en llegar a la correspondiente plataforma continental. Se ha visto que su llegada coincide con las transgresiones oceánicas. En la plataforma se transforman en las angulas y cuando existe una concurrencia ambiental, noches oscuras con cielo cubierto y temperatura invernal, que evidentemente constituyen las acrofases de los sincronizados, penetran en los estuarios de los ríos. Más tarde tendrá lugar el ascenso por los cursos fluviales hasta que alcanzan la edad adulta. Al igual que en el caso de los seres anadromos, la catadromía es el resultado de la interacción coherente, rítmica y controlada entre factores externos de naturaleza muy variada y factores endógenos, que evidentemente tienen que estar previamente registrados en el genomio específico de éstos animales.

7. CRONOBIOLOGIA Y RELOJES BIOLÓGICOS

En la exposición que hemos realizado acerca del comportamiento rítmico de los seres vivos, la primera pregunta que se presenta es localizar aquellas estructuras simples o complejas, de carácter fotosensible o receptoras de la gravedad, magnetismo, etc. que sean capaces de captar el zeitgeber correspondiente, determinante de su comportamiento cronobiológico.

En el mundo animal se conocen estructuras como son los estatocistos, manchas pigmentarias, formaciones de orden táctil, que evidentemente, aparte de su misión estrictamente sensorial, existe cierta posibilidad de que puedan formar parte de los relojes biológicos.

Es en el campo de los Insectos así como en Vertebrados, donde se han realizado estudios y que han posibilitado la detección de estructuras que tienen papel esencial en el comportamiento cronobiológico de los seres vivos.

Por ejemplo, las estructuras fotosensibles de los Insectos se hallan representadas en primera instancia por los ocelos y ojos compuestos.

Existen casos, como ocurre con la Periplaneta americana o cucaracha gigante, en que los únicos órganos fotosensibles, son los ojos compuestos, capaces de identificar la alternancia día-noche. En cambio, el Grillus campestris o grillo común, presenta como fotorreceptores cronobiológicos a los ocelos y ojos compuestos.

En el grupo de los Efipigerinos, conocidos como chicharras, sobre los que hemos tenido ocasión de realizar estudios citogenéticos y fisiológicos, hemos podido apreciar, como los sonidos emitidos por el frotamiento de sus élitros y que están muy relacionados con el comportamiento sexual y búsqueda del alimento, se encuentran estrechamente relacionados al ritmo circadiano, correspondiéndose a un pic de su acrofase localizado con la luz del amanecer y otro con la intensidad luminosa del atardecer, ritmo que se mantiene aun cuando se haya efectuado la enocluación binocular así como la anulación de los ocelos.

Si la cabeza se pinta de negro, se observa como al cabo de unos días, cesa

la emisión cíclica de sonidos que se ofrecía ante condiciones naturales con marcado ritmo circadiano, prueba de todo ello, de la existencia de fotorreceptores especiales, localizados en la región cefálica. Experiencias realizadas por diversos autores sobre especies variadas de insectos, han demostrado la existencia de esos fotorreceptores cefálicos.

Hasta el momento presente, ha sido posible localizar cuales son esos fotorreceptores, pero puede asegurarse que se trata de un tipo de células especializadas. En nuestro trabajo realizado sobre distintas especies de Efipigerinos, MARCO MOLL (1950), se hacía resaltar la presencia en el ectodermo cefálico de éstos animales, de la presencia de unas células especiales, los enocitos a los que asignaba un carácter endocrino. Estos enocitos siempre albergaban unos simbiontes, que posiblemente podrían tener una estrecha relación con la fotosensibilidad. Falta la comprobación correspondiente, pero se podría ofrecer una posible hipótesis, tomando como base, los actuales conocimientos de la Biología molecular, cual sería la formación, por efecto de una determinada intensidad luminosa, de un organizador primario, hormona endocelular, que vertida en el medio interno, pusiera en marcha en el corpora allata (formación típica de los insectos, de carácter neurohormonal), la secreción de un estimulador interno que se proyectara en la emisión de sonidos.

En el mundo de los Vertebrados, es bien conocida la existencia en el encéfalo, de la epífisis o glándula pineal, conocida por el "tercer ojo" y que por lo menos en los animales de sangre fría, tiene una gran importancia, tanto en la fotorrecepción como en la regulación de los ciclos circadianos.

En muchos peces, KAVALLIERS (1980) se han realizado experiencias significativas mediante la previa ablación de la epífisis, órgano que en estos animales, ofrece una estructura equiparable a la ofrecida por la capa de los conos y bastones de una retina.

En los Anfibios (por ejemplo, la rana) se ha comprobado que no solamente presentan epífisis, sino también el llamado órgano frontal o divertículo hipofisario, localizado en la dermis cefálica y conectado a la epífisis, mediante el nervio frontal. Este complejo pineal, se encuentra estrechamente relacionado con los cambios de coloración, en respuesta a la alternancia luz-oscuridad así como para la percepción de las radiaciones que emite el medio ambiente, favoreciendo el comportamiento mimético tan característico de éstos animales. Es muy posible que el órgano frontal de las ranas tenga un papel equiparable al de los enocitos indentificados en los Efipigerinos.

En los Urodelos (por ejemplo salamandras) falta el órgano frontal, por lo que se especula acerca de la posible existencia de fotorreceptores situados en la dermis, extremo éste que aun no ha sido debidamente comprobado.

En los Reptiles existe el llamado ojo parietal, perfectamente desarrollado en el Sphenodon punctatum o tuatara. UNDERWOOD (1951) en experiencias significativas, ha comprobado, entre otros hechos, que los días largos, facilitan en los machos el desarrollo de los testículos, mientras que los días cortos son determinantes de la regresión testicular. A lo largo de éstas experiencias, la ablación de los ojos, epífisis y ojo parietal, no determina alteraciones

de orden fotoperiódico, por lo que resulta inegable la presencia de otros fotoreceptores.

KAVALIERS y colab. (1980) en sus observaciones sobre el Alligator mississippiensis, animal que carece de glándula pineal, han detectado que los ritmos circadianos persisten, prueba indicativa de que ésta glándula no resulta tan esencial como reloj biológico o bien en casos como éste, la misión controladora de los ritmos, se ha localizado en otra formación.

En Aves y Mamíferos, la epífisis que de por sí no es un órgano fotosensible, existen pruebas actuales, como ofreceremos más adelante, de su papel esencial como regulador del ciclo luz-oscuridad y que se halla relacionada con los ojos.

8. CRONOBIOLOGIA Y ACTIVIDADES FISIOLÓGICAS

Resultan curiosas y muy significativas la relación que existe entre ritmos circadianos, lunares, circanuales con las actividades fisiológicas de los seres vivos que en muchos casos, puede afectar profundamente en el individuo y como resultado de ello, afectar a la convivencia entre los componentes de una comunidad biológica.

La aparición de sustancias endógenas, pueden motivar estados agresivos y que en muchas ocasiones se encuentran estrechamente relacionados con ritmos naturales. DUDCHENKO (1978) aborda de forma exhaustiva las manifestaciones de orden bioquímico, especialmente dirigidos en Neurospora, Acetabularia y Gonyaulax polyedrica.

RICHARD y ZUMPE (1978) sometiendo al mono Maccacus Rhesus al efecto de un fotoperiodismo constante, apreciaron como los machos exhiben un ciclo anual de marcada agresión hacia sus compañeros, coincidente con el intervalo anual agosto-octubre y que resulta coincidente con una elevada concentración de testosterona plasmática.

Resultados algo parecidos son los conseguidos por CAMPBELL y colab. (1978) al someter machos de hamster, previamente castrados, a un ciclo luz-oscuridad (14L-10) durante varias semanas al cabo de las cuales se les injertó un preparado a base de testosterona, observandose una mayor incidencia en la eyaculación.

En ambos experimentos se detecta la existencia de una estrecha interacción entre fotoperiodicidad y andrógenos.

Se han sometido ratas albinas a fotoperiodicidades normales en ciclos circadianos, apreciándose que afectan a la interacción bioquímica de proteínas y lípidos por un lado y a la acción de tres enzimas objeto de estudio: amino transferasa (GTP-glutamato-pirúvico transaminasa), la 6-fosfogluconato dehidrogenasa y la gluco-6-fosfo-deshidrogenasa. En todos éstos casos se observan variaciones que afectan a la acrofase de éstas intervenciones bioquímicas. Estos resultados han sido debidamente estudiados por MARKOWA y colab. (1980).

Igualmente se ha efectuado estudios acerca de las relaciones existentes

entre ritmos circadianos, corticosteronas plasmáticas y actividad locomotriz. A éste respecto están los trabajos de SZAFARCZYK y colab. (1980) y los de HONMA (1977). Los trabajos se han realizado sobre ratas, previamente sometidas a enucleación binocular, después de haber sido tratadas a intensos procesos fotoperiódicos, sacándose la conclusión de que el fotoperiodo constituye un sincronizador fundamental para estabilizar los sincronizadores endógenos, responsables de los ritmos endocrinos.

Hay estrecha relación entre la presencia de sales y ritmos biológicos. GAGGI y colab. (1978) han comprobado que existe una variación de tipo circadiano en el contenido calcio y fosfatos presentes en el suero y orina de las ratas, comprobándose la existencia de un ritmo circadiano que afecta a la relación Ca/PO_4 .

AID y colab. (1981) han estudiado el papel que tiene el contenido en N y P para facilitar el crecimiento de las algas, comprobándose que existe un ciclo circanual en que el nitrógeno constituye el factor limitante del potencial de crecimiento de las algas, que les afecta desde noviembre a abril, mientras que el fósforo les afecta desde el mes de mayo a octubre.

La presencia de ácido glucurónico en la orina se encuentra estrechamente relacionado con las oscilaciones circanuales, en observaciones realizadas por MLETZKO y FRANZEN (1980).

El comportamiento de muchos insectos en su maduración sexual, así como lo que hasta época reciente constituía un enigma como es el de la langosta, que puede adoptar tres formas distintas, solitaria, transiens y gregaria, siendo ésta última la determinante de la aparición de las plagas, se ha podido establecer, según los trabajos de GIRARDIE y colab. (1981), que se debe a un proceso estimulador del medio ambiente. La Locusta migratoria en su forma solitaria, vive en rodales orientados al mediodía y únicamente, circunstancias ambientales inducen la aparición de la forma gregaria, mediante el intermedio de una forma de transiens. Se ha observado el papel fundamental que tiene el corpora allata, MARCO MOLL (1950) y que afecta directamente a la maduración ovárica, que en la forma gregaria, exhibe dos pics en el periodograma de la actividad secretora de la citada glándula: un pic de baja intensidad que se corresponde al periodo previtelógeno y un máximo coincidente con la fase vitelógena. El corpora allata estimula la formación de la hormona juvenil de los insectos y ésto explica la intensa actividad reproductora de la langosta, en las épocas en que se desarrollan las plagas. Por ejemplo, en Aragón no se ha detectado plaga de langosta desde el año 1914, pero hace unos años tuvimos ocasión de observar, en rodales situados en zonas agrestes de los Monegros, la presencia del Stauronotus maroccanus en su forma solitaria.

El ritmo de ovoposición ha sido tema de estudio en éstos últimos tiempos tomando como material de investigación a los insectos. ALLEMAND (1981) lo ha realizado sobre la Drosophila melanogaster. Comprueba la estrecha relación que existe entre ritmo circadiano y ritmo de ovoposición. El paso luz-oscuridad representa el estímulo para que tenga lugar la puesta de huevos.

CLARET y colab. (1981) han comprobado la existencia de un factor circadiano

cadiano que afecta a la diapausia del Pieris brassicae. Establecen, con los resultados conseguidos, tanto en animales como en vegetales, la existencia de dos relojes biológicos.

Uno representado por un reloj biológico que podría funcionar como un reloj de arena, capaz de medir una fotofase que se pondría en marcha ante el estímulo determinado por el paso luz-oscuridad o viceversa (SAUNDERS (1976)).

El otro tipo de modelo teórico se encontraría determinado por una especie de oscilador interno, que podría identificarse con una unidad génica, dotado de ritmo circadiano, siendo de todo ello una medida de tiempo con una coincidencia entre un punto determinado de la oscilación y la fotofase, que en las experiencias realizadas, presentaba una duración constante, que formaban ciclos cuyos periodos se incrementaban en el orden de dos horas, PITENDRIGH (1976).

En ovejas se ha determinado la relación existente entre ritmo circadiano y secreción de prolactina. YENIKOYE y RAVALT (1981) observan como las altas concentraciones de prolactina (del orden de 200 mg/ml o más) se manifiesta de una forma bien clara, durante los meses de abril y mayo, es decir, coincidente con dos zeitgeber o sincronizadores: días más largos y media térmica más elevada, correspondiendo los niveles de prolactina inferiores a 100 mg/ml en los días más cortos y media térmica más baja, coincidente con los meses de diciembre y enero.

Al estudiar los coeficientes de regresión correspondientes a los niveles de prolactina y fotoperiodo y niveles de prolactina y temperatura, se ha podido comprobar como las correlaciones eran más intensas con el fotoperiodo y poco significativas con la temperatura, deduciéndose de ello, que existe una marcada correlación entre prolactina y el ritmo luz-oscuridad, afectando por todo ello a la intensidad de la secreción láctea de éstos animales.

Prosiguiendo con ésta demostración, tan significativa acerca de la estrecha relación entre ritmos ambientales y actividades fisiológicas, QUEIROZ-CLARET (1981) ha comprobado sobre Kalanchoe blossfeldians, la influencia que tiene el clima sobre determinadas actividades enzimáticas. Existe una correlación estadísticamente significativa entre ritmo circadiano y la actividad del malato-deshidrogenasa. Igualmente hay una correlación para la actividad de la fosfoenolpirúvico carboxilasa.

Todos estos hechos confirman la hipótesis de que los relojes biológicos se inscriben a nivel molecular, es decir, una estrecha relación con la activación del cronón localizado en el informante que se traducirá en los correspondientes RNA que sintetizarán las distintas hormonas y enzimas correspondientes.

Igualmente han resultado significativas las experiencias orientadas en establecer relaciones entre ritmos circadianos y procesos metabólicos. BERMAN y MELTZER (1978) observaron que variaciones en el ciclo luz-oscuridad afectaban al metabolismo en el orden de un 50%, en gallinas objeto de experimentación.

Igualmente en experiencias efectuadas en la rata de agua, Microtus montanus por PETERBURG y LARRY (1978) han demostrado que el metabolismo, medido en variaciones del peso corporal, experimentaba variaciones. Un intervalo luz-

oscuridad del tipo 18D-6 o, es decir, con un fotoperiodo largo, ganaban rápidamente en peso corporal, cosa que no ocurría si el periodo de iluminación se reducía a 6 horas. Estas observaciones experimentales concuerdan con lo que se observa en muchos animales ante los cambios estacionales que afectan a la duración de la alternancia luz-oscuridad. Los ritmos circadianos afectan al contenido de sustancias diversas del organismo, como se ha observado en el Carassius auratus por trabajos realizados por DELAHUNTY y colab. (1978).

9. CRONOBIOLOGIA Y GENETICA

Cuando se estudia la estructura del DNA, puede comprobarse que toda unidad génica se encuentra registrada en la doble hélice del DNA, que presenta tres dimensiones.

Recientemente GEDDA y BRENCI (1976), partiendo del estudio sobre gemelos idénticos, comprobaron la existencia de un tiempo biológico de carácter hereditario, es decir, un tiempo determinado con una actividad informática, que representa la cuarta dimensión del gen y cuyo estudio constituye una nueva rama de la genética, conocida por la Cronogenética.

En realidad puede afirmarse que LINNEO es el descubridor de la Cronogenética, aun cuando se necesitara que transcurrieran alrededor de cien años para que MENDEL enunciara sus leyes. LINNEO estudia la hora del día, a la cual distintas especies vegetales, inician la apertura de sus flores. El momento crítico de la apertura floral o antesis viene determinado por la conjunción de un tiempo físico que es un ritmo circadiano y un tiempo que resulta ser propio de la especie, que condiciona la apertura de la flor a una hora determinada del día o de la noche (recuérdese el caso del don Diego de noche) y que se transmite hereditariamente.

Este reloj linneano marca una estrecha relación entre un tiempo físico, alternancia luz-oscuridad, sincronizador que comunicado a la materia viva, lo identifica y registra y un tiempo de naturaleza endógena, que siendo específico del ser vivo, es heredable.

En el momento actual, se puede afirmar que la actividad rítmica de todos los seres vivos, ofrece un carácter hereditario.

Sobre ésta cuestión hay experiencias significativas. BUNNING (1977) cruzando dos estirpes de judías que diferían en su ritmo circadiano, una de 23 horas y la otra de 26 horas, los descendientes de éstos cruces se comportaban, tanto en la F_1 como en la F_2 , de la misma forma que si se trataran de un par de alelos típicamente mendelianos.

DUDCHENKO (1978) trabajando con el alga Gonyaulax polyedra comprobó que su ritmo normal de bioluminiscencia, que es de tipo circadiano era heredable. Esta alga sometida a un nuevo ritmo de 16 horas durante un periodo de siete meses, recobraba su ritmo natural cuando al cabo de éste tiempo se hallaba en su ritmo normal.

DRIESSCHE (1971) ha demostrado como el DNA y el RNA, se encuentran estre-

chamente relacionados con los ritmos biológicos.

Cuando las observaciones se efectúan en la especie humana y muy en particular cuando es objeto de estudio, el comportamiento de determinados parámetros cronobiológicos, como son por una parte aquellos de tipo evolutivo (primeros pasos de un bebé, aparición del primer diente, primera sonrisa, la menarquia) o los que corresponden al tipo involutivo (caída del pelo, las primeras apariciones de canas, la adopción de lentes para la vista cansada, menopausia) y ésto se lleva a cabo estableciendo la comparación entre gemelos idénticos y gemelos hermanos, GEDDA y BRENCI (1975) comprueban la gran diferencia existente en la contemporaneidad de esos parámetros.

De éstos resultados, se deduce que en todos los seres vivos, hay que tener en cuenta un tiempo cósmico de origen externo, que estudia la Cronobiología y un tiempo biológico de origen endógeno que es la Cronogenética.

El tiempo cósmico determina ritmos; el tiempo biológico resulta continuo. La interferencia de ambos es responsable de un tiempo mixto.

El tiempo biológico, siendo de carácter hereditario, se encuentra en el genotipo y se manifiesta en el fenotipo, bajo la forma de un tiempo en que dura la actividad informática del gen.

La posibilidad de que los ritmos biológicos se encuentren previamente programados en el DNA de la especie animal o vegetal, fueron comprobados por EHRET (1966 y 1970). Sus trabajos se realizaron sobre el Paramoecium bursaria, observando que exhiben una reproducción rítmica durante el día, que cesa en las horas nocturnas. Sometidos a oscuridad constante, el ciclo reproductor se sigue manteniendo con un ritmo circadiano de 22-23 horas.

Operando con iluminaciones de distinta longitud de onda, corrobora la hipótesis inicial referente a la existencia de un reloj biológico y que afecta muy particularmente a variaciones en el RNA mensajero. Cuando utiliza radiaciones ultravioletas, que actúan sobre el DNA, determinando modificaciones, comprueba como el Paramoecium es capaz de realizar una rápida regeneración del DNA dañado, si rápidamente se les coloca bajo luz natural.

EHRET (1967) establece el concepto de cronón, cuya definición ya ha sido expuesta anteriormente.

GEDDA y BRENCI (1976) aceptan la existencia y concepto de cronón propuestos por EHRET, pero al establecer una cuarta dimensión del DNA en estrecha dependencia con la programación de los ritmos biológicos, proponen el modelo que interpreta la herencia del tiempo, el sistema ergón-cronón.

GEDDA y BRENCI proponen el nombre de ergón a la fracción de DNA responsable de la estabilidad del tiempo informativo de un gen y el de cronón como a la duración del tiempo informativo correspondiente.

10. CRONOBIOLOGIA Y REGULACION RITMICA

Las distintas observaciones y hechos experimentales demuestran de una forma clara y evidente la relación existente entre factores exógenos o sincroniza-

dores y factores endógenos.

La dificultad que lleva consigo el estudio íntimo de ésta regulación, ha frenado durante años la posible interpretación de éstos hechos.

BINKLEY (1979) en el resumen de sus trabajos experimentales acerca del papel que tiene la glándula pineal en los organismos vertebrados, al hacer un resumen de investigaciones muy localizadas a partir del año 1960 en que se había detectado como la glándula pineal de ratas sometidas a iluminación constante, pesaban un 25% menos que en las ratas sometidas a oscuridad y que venía a reafirmar el supuesto de que la glándula pineal, por lo menos en los Vertebrados, podría tratarse de un reloj biológico.

En la glándula pineal se ha determinado la presencia de dos sustancias que se comportan como hormonas, la serotonina y la melatonina.

La serotonina aparece con un contenido máximo durante el día y con mínimos durante la noche, en ratas sometidas a un ritmo luz-oscuridad de 12:12 horas.

La melatonina en cambio aparece con los pics invertidos, mínimo durante el día y máximo en la oscuridad.

UNDERWOOD (1979) pudo comprobar que la melatonina representa un mensajero químico que relaciona ojos, glándula pineal y aquellos elementos característicos del sistema circadiano.

La glándula pineal en su actividad normal, lleva a cabo la síntesis de la serotonina a partir del triptófano, el cual experimenta una hidroxilación y descarboxilación.



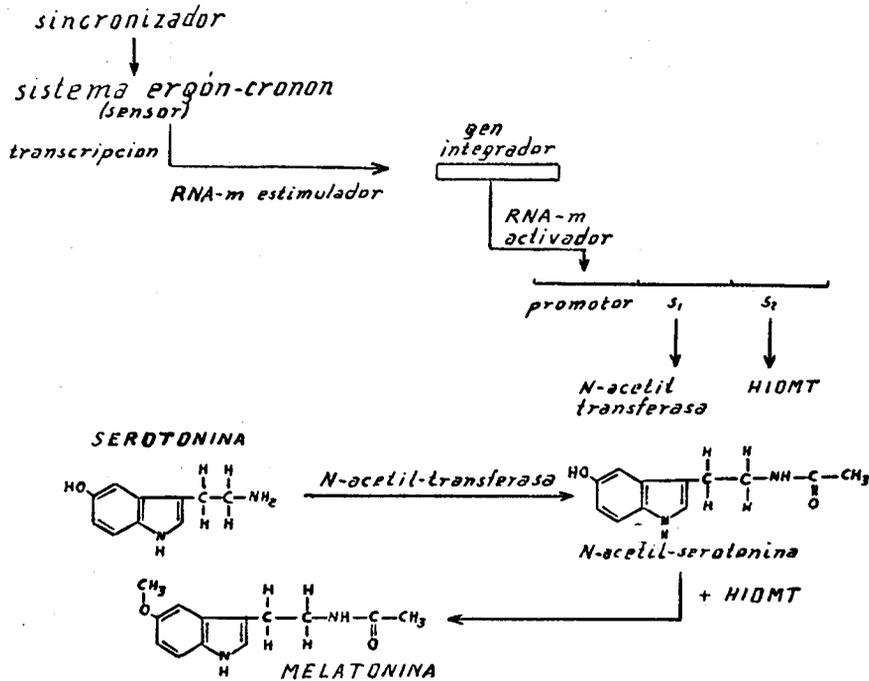
La melatonina se origina a partir de la serotonina, sustancia que constituye, como se ha indicado anteriormente un inductor secundario, típicamente endógeno.

Se ha determinado por diversos investigadores, la presencia en determinados momentos, que coinciden con la existencia del sincronizador, pic de iluminación, con la presencia de dos enzimas, debidamente correlacionados, la N-acetiltransferasa y el enzima hidroxindol-0-metil transferasa (HIOMT). Es evidente que éste sistema enzimático tiene que estar informado por dos genes estructurales, que se ponen en marcha cuando el sincronizador actúa en el momento adecuado.

Este mecanismo regulador cae perfectamente con el modelo de regulación, propuesto en 1969 por BRITTEN y DAVISON. El llamado gen sensor sería el sistema ergón-cronón de GEDDA y BRENCI (1976) que se pondría en marcha por efecto del sincronizador. Este sensor opera sobre el gen integrador que al proporcio-

nar el RNA activador, provocaría la traducción de los genes estructurales que codifican a los dos enzimas anteriormente indicados. Experiencias diversas confirmaron la elevada concentración de estos enzimas durante la oscuridad, que iba acompañada de elevadas cantidades de melatonina, que al ser vertidas a la sangre, actuaban en los órganos de respuesta al ritmo circadiano.

Adjunto exponemos un posible modelo teórico de la actuación de éste reloj biológico.



Esperamos que los continuos avances de la Biología molecular, muy especialmente en lo que se refiere a los procesos de regulación génica en los seres superiores, proporcionen en un día de mañana, la clave esencial de todos éstos procesos autorregulados.

BINKLEY ha demostrado que la glándula pineal, en sus experiencias con pollos, posee una "memoria" acerca de las intensidades luminosas a que han sido sometidos los citados animales.

11. CRONOSUSCEPTIBILIDAD

Cuando se incorporan sustancias tóxicas al organismo, puede observarse que en ciertas circunstancias no ejercen efecto alguno o su acción es más bien moderada. Si coinciden con el pic de su efecto, se manifiestan letalmente.

Algo parecido tiene lugar cuando a un organismo se incorporan productos farmacéuticos, cuyo grado de eficacia, se encuentra en muchos casos estrechamente ligado a ritmos circadianos.

REINBERG (1972 y 1978) ha publicado los resultados conseguidos en relación con la cronosusceptibilidad y cronótoxicología.

La inoculación de sustancias tóxicas en animales, se encuentra relacionada con la hora en que tuvo lugar esa incorporación.

REINBERG ha comprobado que si una determinada dosis de un producto tóxico, inoculada a un lote de animales y efectuada en una hora crítica, ha determinado una mortalidad del orden de un 90%. En cambio esa dosis incorporada a otro lote de animales 12 horas antes o 12 horas después de esa hora crítica, la mortalidad no supera el 10%.

Estas y otras experiencias, demuestran que un tratamiento a base de sustancias químicas o bien tratamientos con agentes físicos, no siempre proporcionan los mismos resultados en el tiempo. Ofrecen una variación de tipo rítmico.

Como en todos los procesos biológicos, este tipo de cronosusceptibilidad tiene que hallarse bajo control genético y por tal motivo, debe entrar de lleno en el modelo que hemos propuesto.

Es bien sabido, que en determinadas épocas del año, el índice de mortalidad experimenta un marcado incremento para determinadas enfermedades.

Intimamente relacionado con la cronosusceptibilidad, se estudia actualmente la cronofarmacología o cronoterapéutica. REINBERG (1978) ha podido comprobar como el efecto de un determinado fármaco se encuentra directamente relacionado con la hora que se ingerió o inyectó. Por ejemplo, el tiempo que se precisa para eliminar el ácido salicílico, puede experimentar notables variaciones.

Se ha visto como la incorporación de fármacos portadores de cortisonas, muy utilizados en diversos tratamientos, pueden provocar, según la hora en que ha tenido lugar su ingestión, fatiga, una clara inhibición de las glándulas suprarrenales. Estos inconvenientes pueden ser evitados. La inyección de una dosis de un corticosteroide en el intervalo de 24 horas, puede coincidir con el pic circadiano de la secreción de cortisona por glándulas suprarrenales de la persona y entonces los efectos secundarios pueden quedar aminorados.

REINBERG (1978) ha demostrado que la distribución de esa dosis en tres, distribuidas en la mañana, mediodía y tarde, puede determinar un marcado descenso en la actividad secretora de las glándulas suprarrenales, siendo responsable de una marcada desincronización en diversas variables fisiológicas.

De lo expuesto puede deducirse, la importancia que tiene el estudio cronobiológico de actividades fisiológicas y su relación con la terapéutica médica, lo que precisa un mayor conocimiento de nuestras actividades y reacciones circadianas.

12. CRONOBIOLOGIA Y VIDA ACTIVA DEL HOMBRE

Un sincronizador que resulta esencial en la vida del hombre, lo constituye la alternancia entre actividad y descanso, íntimamente ligado a los imperativos de la jornada laboral. Se ha observado como un simple cambio de fase de cinco horas, son más que suficientes para provocar una alteración en el ritmo circadiano de una persona adulta. El continuo sometimiento de una persona a una intensa iluminación, puede provocar una profunda alteración de sus ritmos biológicos con una intensa desincronización de actividades fisiológicas que se traduce, entre otras manifestaciones, en graves perturbaciones que afectan al sistema nervioso, técnica como se sabe, muy utilizada, para vencer la resistencia moral de una persona detenida.

Un ajuste a un nuevo horario, se proyecta en adaptaciones de tiempo muy diversos. Un ritmo de vigilia-sueño es objeto de una rápida resincronización, cuando el individuo recupera al cabo de unos días su nuevo ritmo circadiano. Para otros parámetros fisiológicos, el proceso de readaptación precisa un tiempo mucho mayor, como ocurre con la temperatura y actividad corticosuprarrenal.

En ésta época de transportes transcontinentales, se ha observado estadísticamente que el tiempo de resincronización se encuentra estrechamente relacionado con el sentido en que tiene lugar el avance o retroceso de la fase. La adaptación para un avance de fase de cinco horas es normalmente mucho más rápido que si se trata de un retraso de cinco horas, constituyendo la edad un factor primordial: la readaptación es muy rápida en personas jóvenes y lenta para los adultos. Una de las cuestiones que tienen que abordar los tripulantes de naves espaciales, es ésta de la readaptación a las nuevas fases a que se encuentra sometido el cuerpo.

En la especie humana, hay ritmos naturales que pueden quedar gravemente afectados por los cambios de fase, como son la temperatura, presión arterial y actividad corticosuprarrenal.

El ritmo circadiano de la temperatura que exhibe una actividad laboral normal, exhibe un máximo en el día y un mínimo en la noche, aun cuando en realidad el pic mínimo es a las 7 horas y el pic máximo a las 18 horas. Si se invierten los horarios de trabajo y descanso, los pics térmicos se invierten. Se ha comprobado que un sujeto sometido a un aislamiento total, sin tener una información de la alternancia día-noche, sigue manteniendo durante varios días el ritmo térmico al que se encontraba adaptado. Existe por lo tanto una memoria temporal del ritmo.

Igualmente un hecho parecido se manifiesta en la presión arterial. Hay un pic máximo a las 16 horas y un pic mínimo a las 4 horas. Si la persona se mantiene aislada durante mucho tiempo, con una iluminación constante, acabará con una anarquía fisiológica que afecta gravemente a su presión arterial.

En experiencias llevadas a cabo por GHATA y colab. (1977) utilizando tres grupos de personas localizadas en tres localidades alejadas (París, Colombo y Sidney), han podido observar como factores geográficos, de origen étnico y costumbres alimenticias, pueden ser responsables de significativas alteraciones

en determinados ritmos, como son la temperatura oral, contenido en la orina del K, Na, Ca, 17-hidrocorticosterona, serotonina y catecolamina. Esta es la explicación acerca de las dificultades que tienen muchas personas, cuando se desplazan a lugares alejados de sus áreas normales de residencia, de adaptación y que no es más que la suma de una serie de ritmos biológicos que han sido alterados.

Realmente, la especie humana como sujeto de experimentación biorrítica, se sabe poco y posiblemente serán de gran utilidad los datos conseguidos en el tiempo que se encuentran sometidos a la ingravidez y otros factores, los ocupantes de satélites. STEPANOVA (1978) ha estudiado el status biorrítico en la especie humana, afirmando que existe una constancia biorrítica así como una cierta labilidad en el sistema circadiano humano.

13. CONCLUSIONES

- a) Resulta evidente que el comportamiento biológico de especies vegetales y animales, se encuentra estrechamente relacionado con la presencia de los llamados relojes biológicos.
- b) Los ritmos biológicos están previamente programados en el genomio de los seres vivos. Existen los llamados sistemas ergón-cronón que representan los sensores responsables de ser activados periódicamente por el sincronizador físico o químico del medio ambiente.
- c) Al existir una estrecha relación entre medio ambiente y los relojes biológicos, la perturbación de éstos factores ambientales pueden ser motivo de graves alteraciones en los ritmos biológicos con el subsiguiente perjuicio en la actividad vital de un ser vivo.
- d) De todo ello, al desenvolverse un ser vivo en un medio ambiente, es preciso mantener y conservar esas condiciones ambientales, o sea, establecer una defensa de la Ecología del medio que puede afectar de una forma esencial al comportamiento o Etología.

He dicho.

14. BIBLIOGRAFIA

14-1. Bibliografía citada

- 1.- Aid, F.; Gaumer, G.; Sanvan-Kechachs. "Phosphorus and nitrogen roles in Algal-Growth. Potential Limitation of the waters of Algiers Bry". C.R. Acad. Sc. t. 293 (1981).
- 2.- Allemand, R. "Déterminisme exogène du rythme de ponte chez Drosophila melanogaster. Rôle du passage photophase-scotophase". C.R. Ac. Sc. t. 243 (1981).
- 3.- Aschoff, J. "Circadian Clocks". North Holland Publ. Co Amsterdam (1965).
- 4.- Aschoff, J. and Pohl, H. "Phase relations between a circadian rhythm and its zeitgeber within the range of entrainment". Naturwissenschaften 65(2) 80-84 (1978).
- 5.- Beeston, D. and Morgan, E. "A crepuscular rhythm of locomotor activity in the freshwater prosobranch Melanoides tuberculata". Anim. Behaviour 27(1) 284-291 (1979).
- 6.- Berman, A. and Meltzer, A. "Metabolic rate: Its circadian rhythmicity in the female domestic fowl". J. Physiol. (Lond) 282, 419-428 (1978).
- 7.- Binkley, Sue. "Light-to-dark transition and dark-time sensitivity: Importance for the biological clock of the house sparrow". Physiol. Zool 5(3) 272-278 (1978).
- 8.- Binkley, Sue. "Un enzima de la glándula pineal que controla el tiempo". Investigación y Ciencia, Junio (1979).
- 9.- Britten, R.J. and Davidson, E.H. "Gene regulation for higher cells: A theory". Science, 165, 349-357 (1969).
- 10.- Brown, L.E. "Oecología". (1969).
- 11.- Brown, F.A. "Biological clocks: endogenous cycles synchronized by subtle geophysical rhythms". Biosystems 8(2) 67-81 (1976).
- 12.- Brown, F.A. and Scow K.M. "Magnetic induction of a circadian cycle in hamsters". J. Interdiscip. Cycle Res. 9(2) 137-145 (1978).
- 13.- Bünning, E. "Die physiologische Uhr: Circadiane Rhythmik und Biochronometrie". Springer-Verlag, Berlin (1977).
- 14.- Bünning, E. "Circadian rhythms, light and photoperiodism: A re-evaluation". Bot. Mag. Tokyo 92(1025) 89-104 (1979).
- 15.- Campbell, C.; Finkelstein, J and Turek, F.W. "The interaction of photoperiod and testosterone on the development of copulatory behavior in castrated male hamsters". Physiol Behav. 21(3) 409-416 (1978).
- 16.- Chailakhyan, M.K. "Internal Factors of Plant Flowering". Ann. Rev. Plant. Physiol. V. 19 1-36 (1968).
- 17.- Chay, T. "A model for biological oscillations". Proc. Nat. Acad. Sci. USA 78(4) 2204-2207 (1981).

- 18.- Chernyshev, V.B. "Model of the regulation of circadian rhythm by a time interval factor". Zh. Obshch Biol. 39(3) 433-443 (1982).
- 19.- Claret, J. y colab. "Mise en évidence d'une composante circadienne dans l'horloge biologique de Pieris brassicae (Lepidoptera) lors de l'induction photoperiodique de la diapause". C.R. Acad. Sc. Paris t.292, 423 (1981).
- 20.- Delahunty, G. y colab. "Diurnal variations in the physiology of the goldfish Carassius auratus". Interdiscip. Cycle 9(2) 73-88 (1978).
- 21.- Driesche, Th. "Les rythmes circadiens, mécanisme de regulation cellulaire". La Recherche (2) 255-261 (1971).
- 22.- Dudchenko, L.H. "Biochemical manifestations of biorhythms". UKR Bot. ZH 35(6) 585-597 (1978).
- 23.- Ehret, C. "The Sense of Time: Its Radiological Implications and consequences". Office Coll. Univ. Coop. Argoana (1966).
- 24.- Ehret, C. and Trucco, E. "Molecular Models for the Circadian Clock I. The Chrono Concept". Jour. of Theoretical Biology v. XV 240-262 (1967).
- 25.- Ehret, C. and Wille J. "The Photobiology of Circadian Rhythms in Protozoa and Other Eukaryotic Microorganisms". Photobiology of Microorganism. New York (1970).
- 26.- Gaggi, R. y colab. "Circadian variation of calcium and phosphorus in the serum and urine of rats: Considerations on the calcium to phosphate ratio". Arch. Scienc. Biol. 62(1-4) 1-12 (1978).
- 27.- Gédda, L. et Brenci, G. "Chronogénétique, l'hérédité du temps biologique". Herman, Paris (1975).
- 28.- Gédda, L. et Brenci, G. "Chronogénétique: la quatrième dimension du gène". L'Année Biologique T.15, 429-448 (1976).
- 29.- Geppinger, G. y colab. "Diurnal rhythmicity of nuclear and cytoplasmic polyadenylated ribonucleic acids and of polyadenylate dependent polyadenylate polymerase in rat liver". Int. J. Chronobiologie 6(1) 23-30 (1979).
- 30.- Ghata, J. y colab. "Human circadian rhythms documented un May-June from three groups of young healthy males living respectively in Paris, Colombo and Sidney". Cronobiología 4(3) 181-190 (1977).
- 31.- Girardie, J. et colab. "Byosynthèse de l'hormone juvenil C_{16} (JH-III) et maturation ovarienne chez le criquet migrants". C.R. Acad. Sci. t. 293 (1981).
- 32.- Goodenough, J. "The monthly orientation rhythm of planarians is not generated by interaction of solar-day and lunar-day rhythms". J. Interdiscip. Cycle Res. II(2) 117-124 (1980).
- 33.- Honma, Ken-Ichi. "The mechanism of synchronization of endogenous biological rhythms: I Analysis on the mode of synchronization of circadian rhythms of locomotor activity, body temperature and plasma corticosterone in the rat". Hokkaido J. Med. 52(3) 213-236 (1977).

- 34.- Kavaliers, M. and Ralph, C. "Circadian organization of an animal lacking a pineal organ, the young American alligator, Alligator mississippiensis". J. Comp. Physiol. Sen. Neural Behav. Physiol. 139(4) 287-292 (1980).
- 35.- Kavaliers, M. "Circadian activity of the white sucker, Catostomus commersoni. Comparison of individual and shoaling fish". Can. J. Zool. 58(8) 1399-1403 (1980).
- 36.- Kawato, M. and Sukuzi, R. "2 coupled neural oscillators as a model of a circadian pacemaker". J. Theor. Biol. 86(3) 547-576 (1980).
- 37.- Kraft, R. "Observations on the 24-hours-rhythm of wild and domestic rabbits". Z. Säugetierkd 43(3) 155-166 (1978).
- 38.- Kruell, F. "The position of the sun is a possible zeitgeber for arctic animals". Oecologia 24(2) 141-148 (1976).
- 39.- Lynch, G. and colab. "The effect of constant light and dark on the circadian nature of daily torpor in Peromyscus leucopus". J. Interdiscip. Cycles Res. 11(2) 85-94 (1980).
- 40.- Marco Moll, H. "Contribución al estudio anatómico y fisiológico de los Eufigierinos de la Sierra del Guadarrama, en especial del cuerpo adiposo y del corpus allatum". Rev. Acad. Cienc. Zaragoza, t. V 187-191 (1950).
- 41.- Markowa, M and colab. "Circadian rhythms of proteins, carbohydrates and lipids in albino rats under natural and reversed light cycle". Khig Zdraveopaz 23(1) 56-66 (1980).
- 42.- Mletzko, H.G. and Franzén, E. "Circannual oscillations of urine and glucuronic acid excretion in rats". Z. Versuchstierkd 22(3) 165-172 (1980).
- 43.- Palmer, J and colab. "An introduction to biological rhythms". Academic Press (1976).
- 44.- Petterborg, Larry J. "Effect of photoperiod on body weight in the vole Microtus montanus". CAN J. Zool. 56(3) 431-435 (1978).
- 45.- Pittendrigh, C.S. "The Molecular Basis of Circadian Rhythms". Berlin 11-48 (1976).
- 46.- Prud'hon, M. Goussopoulos J. and Reyne, Y. "Feeding behaviour of wild rabbits in captivity: II Changes induced by light phases shift". Ann. Zootech. 27(1) 101-106 (1978).
- 47.- Pushkarew, S.A. "Method of calculating macrobiorhythms". Fiziol. Chel 4(6) 1127-1132 (1978).
- 48.- Queiroz Claret, C. y Queiroz, O. "Rhythmes circadiens spontanés d'activité enzymatique (PEP carboxilase et malate déshydrogénase de Kalanchoe) dans des extraits maintenus en conditions constants". C.R. Acad. Sc. t. 292 (1981).
- 49.- Reinberg, A. "Thérapeutique et rythmes circadiens". Revue du Praticien 22, 4627-4638 (1972).
- 50.- Reinberg, A. and Ghata, J. "Les Rythmes biologiques". PUF 3^e edic. (1978).

- 51.- Reinberg, A. "La chronopharmacologie". La Recherche n° 88 (1978).
- 52.- Richard, P.M. and Zumpe. "Annual cycles of aggression and plasma testosterone in captive male rhesus monkeys". *Psycho-Neuroendocrinology* 3(2) 217-220 (1978).
- 53.- Roberts, S. and Church, R.M. "Control of an internal clock". *Exp. Psychol. Anim. Behav. Processus* 4(4) 318-337 (1978).
- 54.- Saigusa, M. and Hidaka, T. "Induction of a semilunar rhythm under an artificial moonlight cycle in the terrestrial crab Sesarma haematochier". *Zool. Mag. (Tokio)* 89(2) 166-170 (1980).
- 55.- Saunders, P.S. "Insect clocks". *Intern. Series in Pure and Applied Biol. Division Zool. Pergamon Press V. 54* (1976).
- 56.- Scheibe, K. "The circadian activity pattern of sheep and its change by artificial annual cycles". *Biol. Zentralbl.* 97(3) 329-336 (1978).
- 57.- Sokolove, P. and Wayne N.B. "The chi square periodogram: Its utility for analysis of circadian rhythms". *J. Theor. Biol.* 72(1) 131-160 (1978).
- 58.- Stepanova, S.T. "Constancy of the circadian system of the human body". *Kosm. Biol. Aviakosm Med.* 12(6) 28-34 (1978).
- 59.- Sweeney, B. "Circadian rhythms in corals, particularly fungiidae". *Biol. Bull.(Woods Hole)* 151(1) 236-246 (1976).
- 60.- Surowiak, J.F. "Circadian rhythms". *Med. Biol. (Helsinki)* 56(3) 117-127 (1978).
- 61.- Szafarczyk, A. and colab. "Corrélation entre les rythmes circadiens de l'ACTH et de la corticostérone plasmatiques et l'activité motrice, évoluant en "libre cours" après énucléation oculaire chez le rat". *C.R. Acad. Sc. Paris t. 290* (1980).
- 62.- Tokura, Hiromi and Aschoff, J. "Circadian rhythms of locomotor activity in the squirrel monkey Saimiri sciureus, under conditions of self-controlled light-dark cycles". *Jpan. J. Physiol.* 29(2) 151-158 (1979).
- 63.- Underwood, G. "Reptilian retinas". *Nature Lon.* 167, 183-185 (1951).
- 64.- Underwood, H. "Melatonin effects circadian rhythmicity in lizards". *J. Comp. Physiol. B. Bioch. Syst. Environ Physiol* 130(4) 317-324 (1979).
- 65.- Vince-Prue, D. "Photoperiodism in Plants". *Londres* (1975).
- 66.- Yenikoye, A. and Ravault, J.P. "Circannual Rhythm in the Secretion of Prolactin in the Peulh Ewe". *C.R. Acad. Cienc. t. 293* (1981).

14-2. Bibliografía complementaria

- 1.- Allot-Derome, M. "Effects d'une température fraîche (5°) appliquée soit au niveau des racines, soit au niveau des parties aériennes, sur la floraison du Perilla ocymoides L". *C.R. Acad. Sc. Paris t. 290* (1980).
- 2.- Bayter, R.M. and colab. "Activity patterns of Myosorex varius and Myosorex cafer captivity". *S. Afr. Journ. Zool.* 14(2) 91-94 (1979).

- 3.- Bhatti, B.M. and Morris, T.R. "Entrainment of oviposition in the fowl using light-dark cycles". Br. Poul. Sci. 19(3) 333-340 (1978).
- 4.- Box, B.M.; Saudino, D. and Mogenson, G.J. "Light-dark rhythms and drinking behavior in the rat". Behav. Biol. 24(1) 107-112 (1978).
- 5.- Brown, F.A. "Relojes biológicos". C.E.C.S.A. (1982).
- 6.- Canivenc, R. and colab. "Déclenchement de l'ovo-implantation par allongement de la phase sombre de la photopériode chez le Blaireau européen Meles meles L". C.R. Acad. Sc. Paris t. 292 (1981).
- 7.- Chandola, Asha et colab. "Environmet correlates of the annual fattening cycle of spotted munia Lonchura punctata (Estrilidae)." J. Interdiscip. Cycle res. 11(2) 125-134 (1980).
- 8.- Dietrich, N. "Entrainment of a semilunar rhythm by stimulated tidal cycles of mechanical disturbance". J. Exp. Mar. Biol. Ecol. 35(1) 73-86 (1978).
- 9.- Fatton, E. and colab. "Fluctuations de l'activité des sources hydrothermales océaniques enregistrees lors de la croissance des coquilles de Calytoga magna magna par les isotopes stables du carbone et de l'oxygene". C.R. Acad. Sc. Paris t. 293 (1981).
- 10.- Glass, L.; Graves, C. and colab. "Unstable dynamics of a periodically driven oscillator in the presence of noise". J. Theor. Biol. 86(3) 455-476 (1980).
- 11.- Halburg, F. "Chronobiology". Annual Rev. of Physiology 31, 675-725 (1969).
- 12.- Hunter, Kathleen and Harris Shane, R. "Time of death and biorhythmic cycles". Percept Mot Skills 48(1) 222 (1979).
- 13.- Kavaliers, M. "Circadian rhythm of nonpineal extraretinal photosensitivity in a teleost fish, the lake chub Couesius plumbeus". J. Exp. Zool. 216(1) 7-12 (1981).
- 14.- Kavaliers, M. "Retinal and extraretinal entrainment action spectra for the activity rhythms of the lake chub Couesius plumbeus". Behav. Neural Biol. 30(1) 56-57 (1980).
- 15.- Kauss, P. "Possible adaptive values of the resonant slave in biological clocks". J. Theor. Biol. 61(2) 249-265 (1976).
- 16.- Knoerchen, R. and Hildebrandt, G. "Circadian variations of the visual light sensitivity in man". J. Interdiscipl. Cycle 7(1) 51-69 (1976).
- 17.- Macquart-Moulin, C. "Rhythm of endogenous activity in a Nebaliacea (Crustacea, Phyllocarida)". J. Exp. Mar. Biol. Ecol. 37(3) 287-296 (1979).
- 18.- McCormack, C. and Sontag, Ch. "Entrainment by red light of running activity and evolution rhythms of rats". Am. J. Physiol. 239(5) 450-453 (1980).
- 19.- Meis, P.J.; Hulcher, F.H. and colab. "Meal timing alters circadian rhythm of skin surface temperature in nonhuman primates". Int. J. Chronobiologie 7(2) 65-76 (1980).

- 20.- Mills, J.N. "Biological aspects of circadian rhythms". Plenum Press, New York (1973).
- 21.- Nastasecu, G. and Torcea, S. "Circadian rhythm of energetic metabolism in the mole rat (Spalax leucodon)". Trav. Mus. Hist. Nat. "Grigore Antipa" 18, 335-340 (1977).
- 22.- Pavlidis, T. "What do mathematical models tell us about circadian clocks?" Bull. Math. Biol. 40(5) 625-636 (1978).
- 23.- Pokhodzei, B.B. "Character of circadian rhythm of functional activity in epithelial cells of the small intestine in mice subjected to different feeding regimes". Tsitologiya 21(1) 35-39 (1979).
- 24.- Saint Girons, M.C. and Fons, R. "Effect of senility on the circadian rhythm in the insectivore Suncus etruscus". Mammalia 42(2) 258-260 (1978).
- 25.- Sulzman, F.; Fuller and colab. "Comparison of synchronization of primate circadian rhythms by light and food". Am. J. Physiol. 234(3) 130-135 (1978).
- 26.- Thames, H. and Alten, D.E. "Equilibrium states and oscillations for localized two-enzyme kinetics. A model for circadian rhythms". J. Theor. Biol. 59(2) 415-427 (1976).
- 27.- Vanden Driessche, Th. "Les rythmes circadiens, mecanismes de régulation cellulaire". La Recherche 2, 255-261 (1971).
- 28.- Van der Wethuyzen, J. "The diurnal cycle of some energy substrates in the fruit bat Rousettus aegyptiacus". S. Afr. J. Sci. 74(3) 99-101 (1978).
- 29.- Ward, R. "Los relojes vivientes". Ed. Grijalba (1977).
- 30.- Warden, A.W. "Circadian rhythms of self-selected lighting in golden hamsters. Relation to gonadal condition". Chronobiologie 5(1) 28-38 (1978).
- 31.- Wever, R. "Circadian rhythmus of finches under steadily changing light intensity: Are self-sustaining circadian rhythmus self-excitatory?" J. Comp. Physiol a Sens Neural Behav. Physiol. 141(2) 113-120 (1980).
- 32.- Williams, J.A. and Naylor, E. "A procedure for the assessment of significance of rhythmicity in time series data". Int. J. Chronobiol. 5(3) 435-444 (1978).