

INTRODUCCIÓN

La demanda energética y su aporte fluctúan como una función a lo largo del día. Ello hace que haya una variación en el metabolismo diario. El reloj autónomo celular contribuye a establecer los ritmos diarios metabólicos, lo cual le permite a la célula, órgano u organismo anticipar estímulos diarios predecibles antes de su aparición. El sistema de sincronización circadiano en mamíferos se compone de varios relojes endógenos, permitiendo variar las funciones fisiológicas en función de la fase del día. El núcleo supraquiasmático (SCN) está formado por varios relojes celulares acoplados que pueden generar oscilaciones. Sus neuronas reciben la información directa de la retina mediante fotorreceptores y la vía retino-oftálmica para sincronizarse al ciclo de 24 horas de luz/oscuridad. Los genes reloj estos se co-expresan en prácticamente todos los tejidos, y sus productos interactúan recíprocamente a nivel translacional y transcripcional para generar oscilaciones. Se han observado al menos 3 ciclos de retroalimentación conectados:

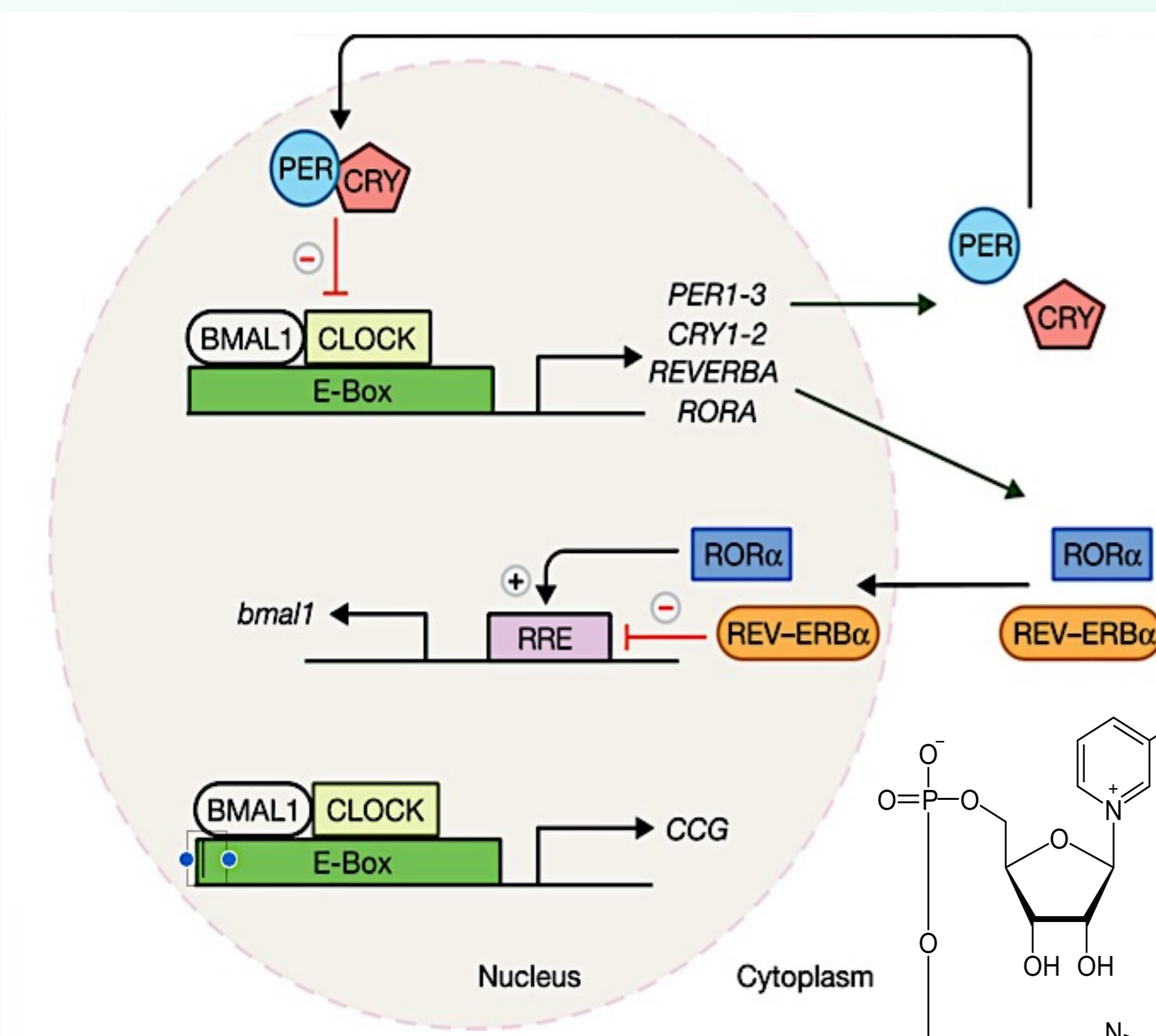
1. CLOCK y BMAL-1 son dos factores de transcripción que se dimerizan formando un heterodímero que activa la transcripción de los genes *Per* y *Cry* positivamente, al unirse específicamente a una región del ADN donde se localiza su promotor, conocida como "E-box", siendo la secuencia de nucleótidos de dicho promotor CACGTG.
2. Al llegar a una concentración crítica, las proteínas PER y CRY entran al núcleo e inhiben la transcripción mediada por CLOCK:BMAL-1, inhibiendo por tanto su propia transcripción.
3. El ciclo de conexión incluye a los receptores y su capacidad para activar *Bmal1* o su análogo neuronal *Npas 2*; y a los Rev-erbs y su capacidad para inhibir *Bmal-1*, *Clock* y *Npas-2* mediante los receptores ROR). Este ciclo asegura la puesta a punto de los ritmos circadianos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha usado la base de datos PubMed como herramienta de consulta y recopilación bibliográfica de datos.

OBJETIVOS

- Conocer la manera en la que se regulan los relojes por determinados mecanismos y moléculas que afectan a la estabilización, degradación y localización subcelular de las proteínas de reloj y sus genes.
- Saber la influencia de los relojes sobre el metabolismo a nivel de nutrientes y otros aspectos del organismo.
- Analizar algunas de las consecuencias que pueden desencadenarse por el descontrol de los relojes.



Bailey, et al. Journal of endocrinology. 2014

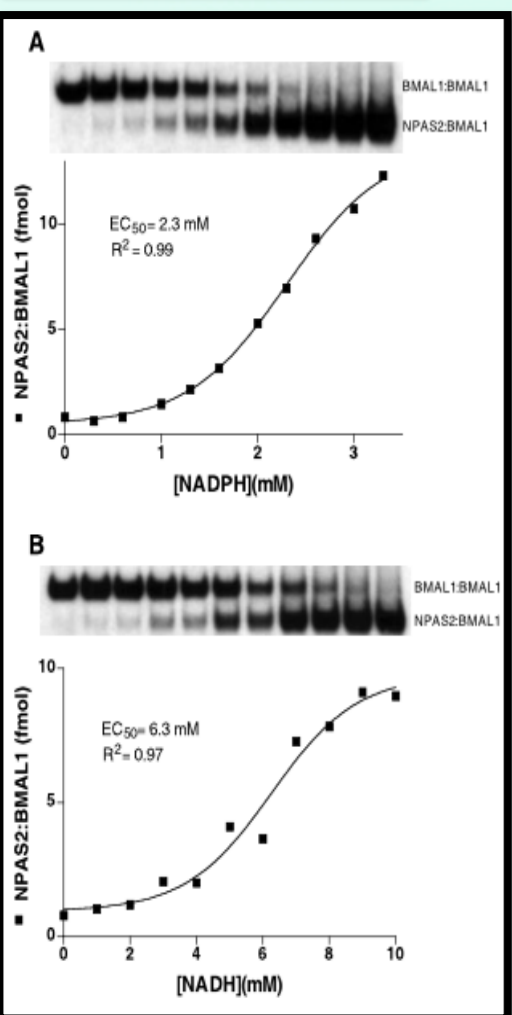
DISCUSIÓN

1. ¿CÓMO SE REGULA EL RELOJ CIRCADIANO?

NAD⁺

Es una molécula que además de funcionar como intermediario en innumerables mecanismos redox en el organismo, goza de importancia por su papel en la señalización celular, en modificaciones post-traduccionales. Las dos vías que controlan los niveles de esta molécula son la de biosíntesis a partir de triptófano y la ruta de recuperación, la cual sirve para preservar los niveles de NAD⁺ cuando se utiliza como cofactor en reacciones de señalización.

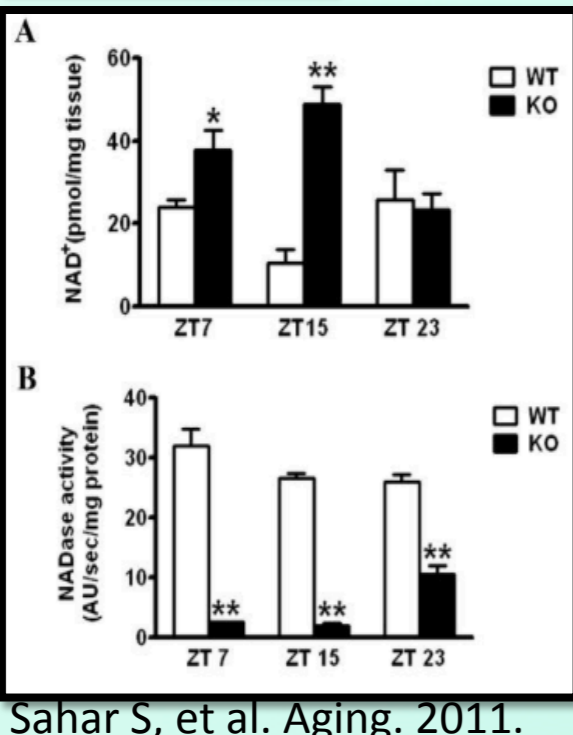
Estado Redox



Rutter J, et al. Science. 2001.

↑[NAD(P)H] aumentan la unión de CLOCK:BMAL-1.
↑[NAD(P)⁺] disminuye esta unión.

Acetilación

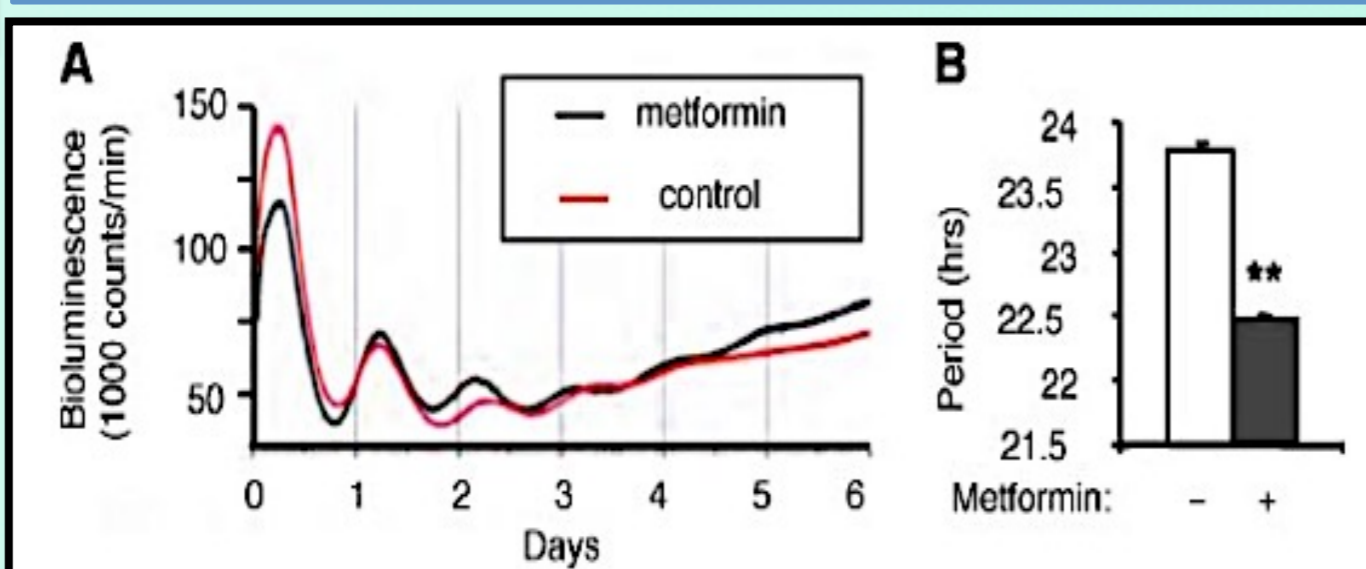


Sahar S, et al. Aging. 2011.

SIRT-1 desacetila BMAL-1 y PER-2 de una manera dependiente de NAD⁺, contrarrestándose así la actividad de acetilasa de CLOCK.

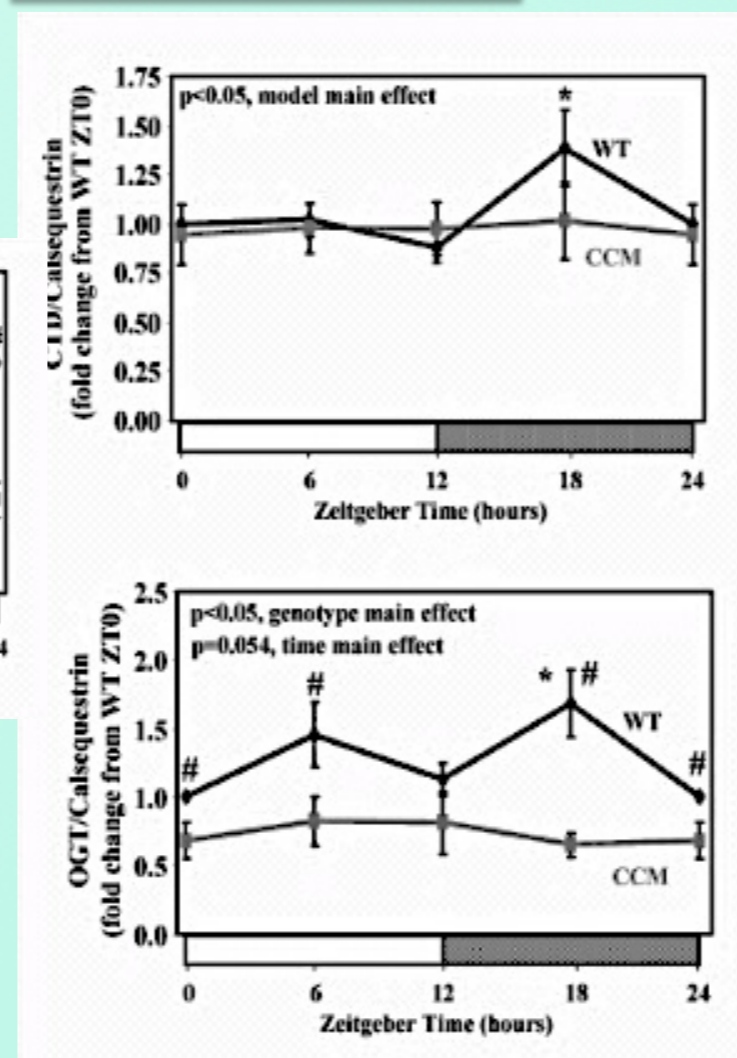
AMPK

Las AMPK catalizan la fosforilación algunas proteínas de reloj como CRY-1, CRY-2 o PER.



Um JH, et al. J Biol Chem. 2007

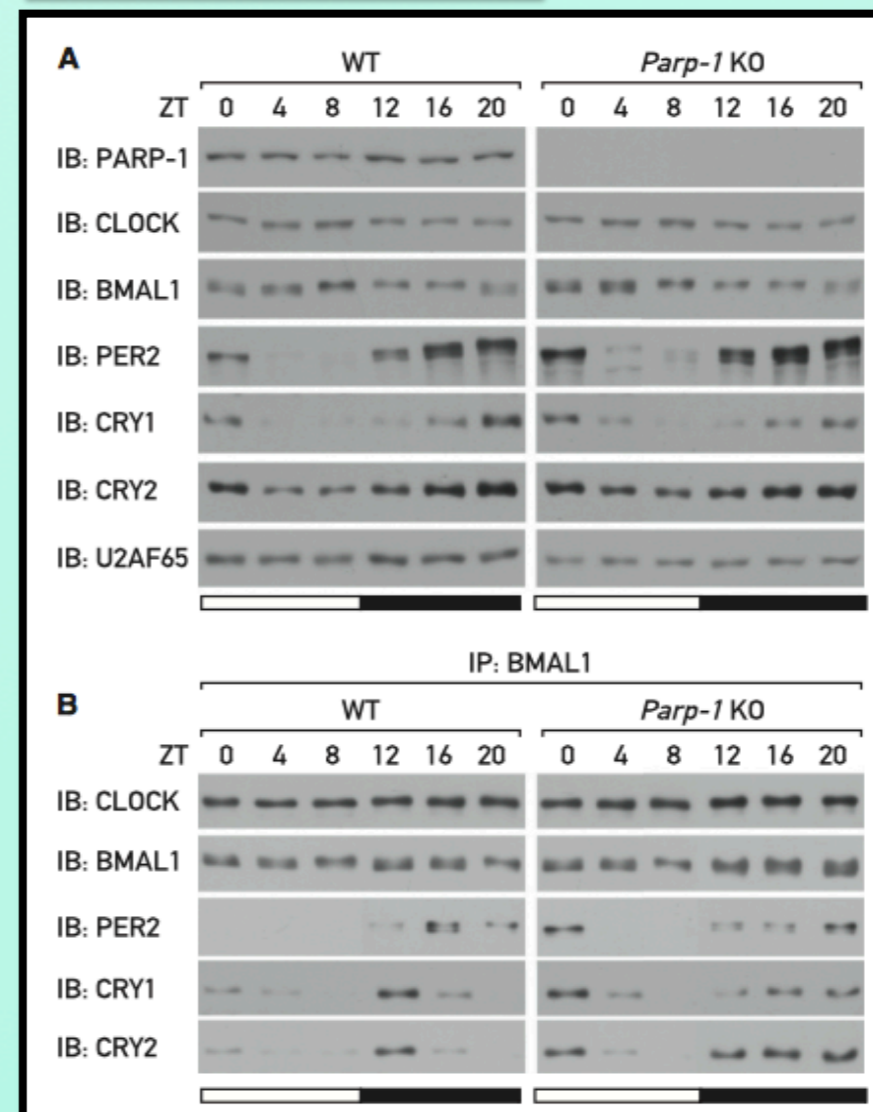
O-GlcN-Acilación



Durgan DJ, et al. J Biol Chem. 2011.

Se dan variaciones diarias coordinadas con el metabolismo de la glucosa, OGT y OGA. Previene a BMAL-1 y CLOCK de su degradación.

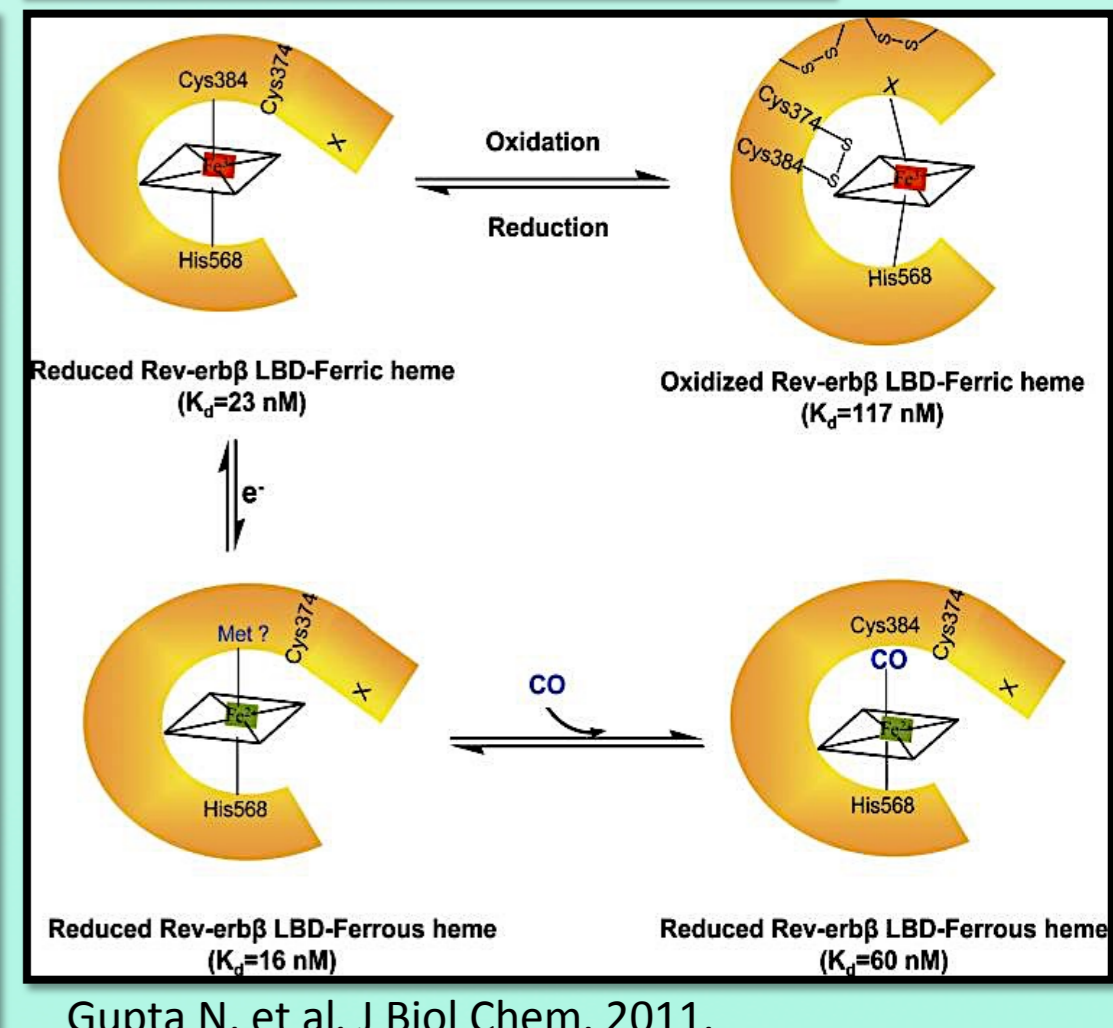
ADP-Ribosilación



Asher G, et al. Cell. 2010.

PARP-1 se une a CLOCK y lo poli-ADP-ribosila, reduciendo su unión al DNA.

Hemo y Especies Derivadas



Gupta N, et al. J Biol Chem. 2011.

ALAS-1 muestra un ritmo circadiano a nivel génico debido a la activación por NPAS-2 y PGC-1α. Hemo una moléculas gaseosas señalizadoras que influyen en el reloj molecular de distintas maneras.

2. ¿CÓMO INFLUYE EL RELOJ CIRCADIANO EN EL ORGANISMO?

INFLUENCIA SOBRE EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

- Niveles y usos de la glucosa, tanto a nivel general como de órgano/célula.
- Gasto de glucosa dependiente e independiente de insulina.
- Niveles de glucógeno, así como las enzimas implicadas en su metabolismo.
- PEPCK y gluconeogénesis.
- Niveles y sensibilidad a insulina. Niveles de glucagón.

INFLUENCIA SOBRE EL METABOLISMO DE LÍPIDOS

- Absorción de lípidos y colesterol debido a variaciones génicas en el enterocito.
- Biosíntesis y β-oxidación de lípidos.
- Niveles y enzimas implicadas en el metabolismo de triglicéridos.
- Niveles de NEFA.

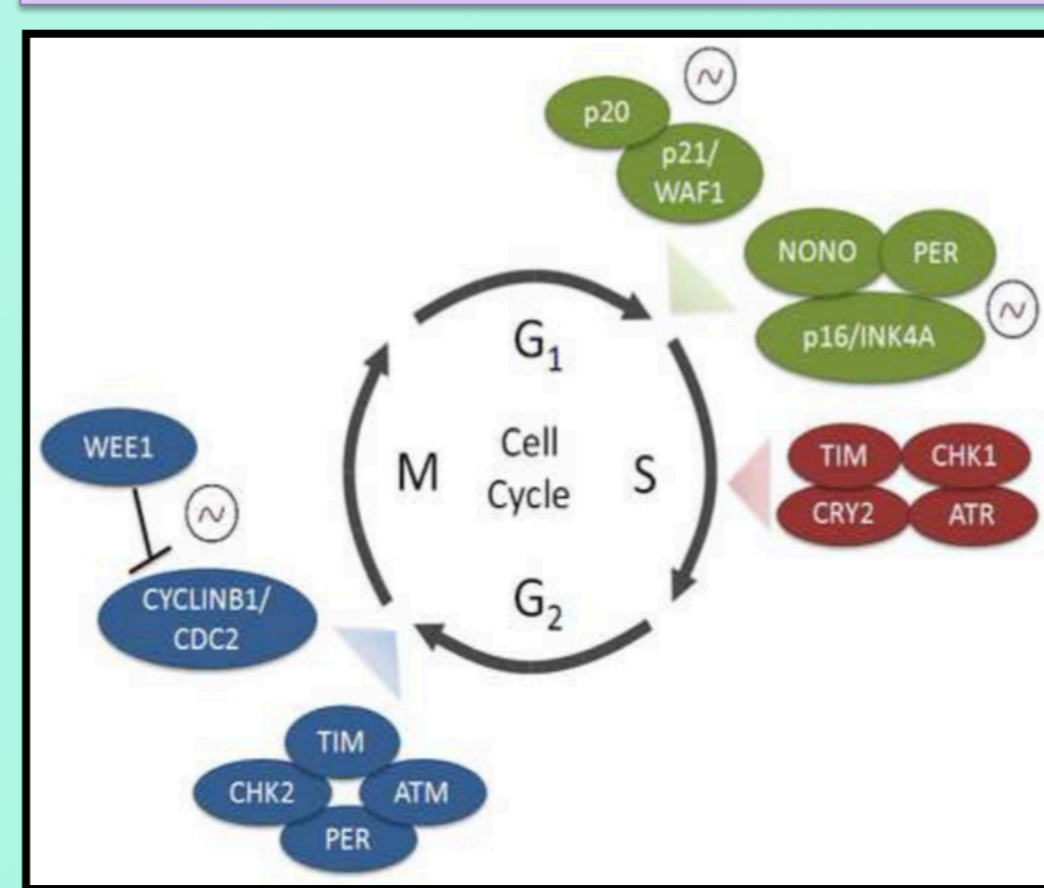
INFLUENCIA SOBRE EL METABOLISMO DE PROTEÍNAS

- Recambio proteico.
- Autofagia y eliminación de proteínas. Sistema de ubiquitinas/proteasoma.
- Síntesis de proteínas.
- Niveles de aminoácidos.

CONCLUSIÓN

El control y puesta a punto del reloj se cumple gracias a la presencia de mecanismos post-traduccionales y algunas moléculas clave, los cuales son capaces de activar y reprimir genes circadianamente. Si este mecanismo funciona bien se podrán regular todos los aspectos repasados en el presente trabajo. Gracias a los descubrimientos de alguno de estos estudios se ha mejorado el tratamiento de pacientes. Por todo ello, se hace de vital importancia seguir investigando sobre el mecanismo y la naturaleza de los ritmos circadianos en el futuro.

INFLUENCIA SOBRE LA DIVISIÓN CELULAR



Masri S, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013

INFLUENCIA SOBRE EL SISTEMA INMUNE

- Variaciones de receptores patrón de reconocimiento de moléculas asociadas a patógenos
- Expresión de genes proinflamatorios
- Diferenciación de células inmunitarias, y por tanto tipo de respuesta inmune

INFLUENCIA SOBRE LA ENFERMEDAD

