

NEUROBIOQUIMICA DE LA TEMPORALIDAD

Pedro GARCIA BARREMO

Kant¹ propuso que *Espacio y Tiempo* subyacen en todo proceso cognitivo; manifestó, que sus representaciones mentales no son empíricas, sino que son *a priori* o innatas. Langer² recalca, que el cambio desde la memoria animal al registro humano de acontecimientos pasados, define la temporalidad de la mente del hombre; el tiempo es una nueva dimensión que hay que verbalizar. Para la neurociencia de hoy día, las bases físicas de la representación del espacio kantiano pueden interpretarse como una función, sensorial y motora, localizada en regiones cerebrales específicas, a veces somatotípicas, pero que pueden mapearse de acuerdo con patrones topológicamente coherentes³. Son ya clásicos los trabajos de Libet *et al*⁴ en los que hipotetizan la existencia de un referencial subjetivo de temporalidad para la experiencia sensorial, y la participación de un sistema de proyección

¹ KANT, I. (1787): *Kritik der reinen Vernunft*; trad. castellana: *Crítica de la Razón Pura*, 2v (Losada S.A., Buenos Aires. 1938). Vol. 1, pp. 173-97.

² LANGER, S. K. (1972): *Symbols and human world*. En: *Mind: An Essay on Human Feeling*. S. K. Langer. (Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore) Cap. 18; pp. 317-55.

³ ZEKL, S. (1993): *A Vision of the Brain* (Blackwell, Oxford).

⁴ LIBET, B., WRIGHT, E. W., FEINSTEIN, B. & PEARL, D. K. (1979): Subjective referral of the timing for a conscious sensory experience. A functional role for the somatosensory specific projection system in man. *Brain* 102, 193-224.

(lemniscal) específico que media dicho referencial; hipótesis, por supuesto, no aceptada universalmente ⁵.

¿Qué puede corporalizar el concepto de *Tiempo*?, pregunta Schwartz ⁶. Una primera aproximación es que al *Tiempo* se accede a través de la memoria, proceso que integra la estructura del cerebro y los aspectos temporales del mundo empírico. Un paso más supone que el *Tiempo* está representado en el cerebro por una familia de proteína (serina-treonina) quinasas (Ser/Thr PKs); familia cuyos miembros principales son: PK dependiente de cAMP (cAMP K), proteína quinasa C (PKC), y proteína quinasas II dependientes de calcio y calmodulina (Ca²⁺/CaM KII) ⁷. La hipótesis prevalente que guía la investigación neurobiológica cognitiva es que los cambios moleculares persistentes inducidos por el estímulo —causa aparente de la eficacia sináptica—, son los responsables del aprendizaje y la memoria ⁸⁻¹⁰. El *Tiempo* es crítico en el aprendizaje asociativo (relación entre dos estímulos —condicionamiento clásico—, o entre un estímulo y el comportamiento del organismo —condicionamiento operativo—); no, en cambio, en el aprendizaje no asociativo ¹¹.

La activación persistente (*long-term potentiation*, LTP) es el modelo mejor establecido de memoria explícita. En un principio se describió en animales intactos, en los que una breve estimulación de alta frecuencia de las vías aferentes al hipocampo, provoca una activación de la transmisión sináptica que persiste durante horas o días; las sinapsis reforzadas

⁵ GLYNN, I. M. (1990): Consciousness and time, *Nature* 348, 477-79.

⁶ SCHWARTZ, J. H. (1993): Cognitive kinases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 8310-13.

⁷ HANKS, S. K., QUINN, A. M. & HUNTER, T. (1988): «The protein kinase family: conserved features and deduced phylogeny of the catalytic domains», *Science* 241, 42-52.

⁸ HEBB, D. O. (1949): *Organization of Behaviour* (Wiley, New York).

⁹ KANDEL, E. R. & SCHWARTZ, J. H. (1982): «Molecular biology of learning: modulation of transmitter release», *Science* 218, 433-43.

¹⁰ JESSELL, T. M., KANDEL, E. R., LEWIN, B. & REID, L.; eds. (1993): *Signaling at the Synapse. Cell* 72/ Neuron 10. (Review Suppl. to).

¹¹ KANDEL, E. R. (1991): «Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality», en: *Principles of Neural Science*. E. R. Kandel, J. H. Schwartz & T. M. Jessell, eds (Elsevier, New York). 3* ed; cap. 65; pp. 1009-31.

se localizan entre la vía aferente estimulada y sus neuronas postsinápticas en el hipocampo. Hoy es posible estudiar el fenómeno LTP *in vitro*, en lonchas de tejido hipocámpal; la accesibilidad experimental permite estudios combinados versátiles que demuestran que el estímulo (refuerzo) de la transmisión sináptica implica procesos pre y postsinápticos¹¹. Trabajos *in vitro* de Klann *et al*¹² y de Sacktor *et al*¹³, confirman que la inducción de LTP provoca la activación de PKC, que persiste a lo largo de la fase de activación sináptica mantenida, y caracterizan bioquímicamente las tres fases del fenómeno LTP.

El incremento del flujo de Ca²⁺, provocado por el estímulo de receptores aminoacídicos excitadores, activa dos de las tres Ser/Thr PKs principales, Ca²⁺/CaM KII y PKC. Por su parte, durante la fase de mantenimiento persiste la activación de la PKC, a la vez que la PKC activada es autónoma. Por último, la fase tardía depende de la activación de la cAMP K, el tercer miembro de la familia que requiere su síntesis *de novo*. Las fases inicial y tardía se comprenden bien, no así la fase de mantenimiento; fase dependiente de una activación persistente de la PKC que es independiente de segundos mensajeros y de su inserción en la membrana. Diferentes datos sugieren el papel de alguna modificación intrínseca de la PKC. PKCs presentan una región —COOH terminal catalítica y otra —NH₂ terminal reguladora. Sobre la base de las variaciones de los dominios constantes de la región —NH₂, se ha propuesto la clasificación de las 10 isoformas conocidas en tres subespecies, cPKC o clásica, nPKC o nueva y aPKC o atípica; la denominada PKM son fragmentos de PKCs que han perdido la región reguladora, generalmente por escisión catalítica.

¹² KLANN, E., CHEN, S-J. & SWEATT, J. D. (1993): «Mechanism of protein kinase C activation during the induction and maintenance of long-term potentiation probed using a selective peptide substrate», *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 8337-41.

¹³ SACKTOR, T. C., OSTEN, P., VALSAMIS, H., JIANG, X., NAIK, M. U. & SUBLETTE, E. (1993): «Persistent activation of the ξ isoform protein kinase C of in the maintenance of long-term potentiation», *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 8342-46.

La hipótesis propuesta sugiere la escisión proteolítica, dependiente de calcio, de la región reguladora (modulada por segundos mensajeros) de PKC; hidrólisis que origina PKM, isoforma citosólica libre, cuya activación es independiente de la presencia de los mensajeros y que parece ser responsable de la fase de activación mantenida de la LTP. Los resultados señalan que el aprendizaje y la memoria pueden interpretarse sobre la base de las propiedades moleculares de la PKC y otras Ser/Thr PKs. Como si tales quinasas fueran la representación molecular del *Tiempo*, más allá de su papel en la regulación y coordinación de los relojes biológicos que marcan los ciclos celulares en los eucariontes. En sentido metafórico, la PKC y otras proteína (Ser/Thr) quinasas, se comportan como si estuvieran diseñadas para memorizar relaciones temporales entre acontecimientos del mundo empírico; que esas quinasas son las representaciones moleculares del tiempo. Mas aún, las proteína (Ser/Thr) quinasas son reguladoras decisivas de la temporización y coordinación de los ciclos celulares eucarísticos.

Por otro lado, la LTP proporciona, quizás, el mejor ejemplo documentado en neurobiología de un detector de coincidencia. En el hipocampo la activación repetida de las sinapsis excitadoras resulta en una potenciación sináptica a largo plazo; potenciación que requiere la coincidencia de una actividad presináptica y una despolarización postsináptica. La sinapsis excitadora en el hipocampo libera glutamato, que interactúa, al menos, con dos tipos de receptor colocalizados postsinápticamente: receptores de AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato) y de NMDA (N-metil-D-aspartato). El receptor de NMDA está directamente relacionado con la LTP; receptor que representa el ejemplo mejor caracterizado de un detector de coincidencia 10.

Para los neurocientíficos actuales, la idea de Kant, de que el conocimiento comienza con la experiencia pero que debe conformarse a los conceptos innatos de *Espacio* y *Tiempo*, es una formulación precientífica de las ideas post-Darwinianas del cerebro y del comportamiento. El tiempo dirá si los complejos mecanismos bioquímicos que subyacen en la LTP tienen un respaldo kantiano.

A la vez, el *Tiempo* preocupa y ocupa. El *Tiempo* es la esencia: *análisis molecular del reloj biológico*, titula T. L. Page

un comentario en *Science*¹⁴. Los ritmos circadianos son filogenicamente universales; son esenciales para la regulación temporal correcta de numerosos e importantes acontecimientos: desde el crecimiento y desarrollo microbiano, hasta la reproducción vegetal y animal, y el ciclo vigilia-sueño y la actividad cognitiva del hombre^{15, 16}.

La maquinaria celular que genera esta capacidad se denomina «*reloj biológico*»; un oscilador o sistema de retroalimentación negativa en el que los elementos individuales funcionan bien como variables de estado del oscilador, o como parámetros que median su interacción. Reloj intrínseco y autosuficiente, que puede reprogramarse en respuesta a cronostímulos; ciclos de luz-oscuridad o de temperatura. Los componentes de la supuesta maquinaria se han estudiado en sistemas microbianos, manipulables génica y bioquímicamente. En la década de los años 70, se identificaron dos genes: el *per* (de *period*), cuyo locus mapea en el cromosoma X, en *Drosophila melanogaster*¹⁷, y el gen *frq* (de *frequency*) en *Neurospora crassa*¹⁸. Mutaciones en cualquiera de ellos pueden alterar o incluso suprimir el ritmo celular. Por ejemplo, en *Drosophila*, la emergencia de moscas adultas y la actividad locomotora en el adulto, ocurren rítmicamente, con un periodo circadiano de 24 h; en la denominada mutación *timeless*, que afecta al gen *per*, existe una arritmia para ambos comportamientos^{19, 20}.

¹⁴ PAGE, T. L. (1994): «Time Is the essence: molecular analysis of the biological clock», *Science* 263, 1570-72.

¹⁵ LLOYD, D. & ROSSI, E. L. (1993): «Biological rhythms as organization and informatio», *Biol. Rev.* 68, 563-77.

¹⁶ MILLER, J. D. (1993): «On the nature of the circadian clock in mammals», *Am. J. Physiol.* 264 (*Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 33): R821-32.

¹⁷ KONOPKA, R. & BENZER, S. (1971): «Clock mutants of *Drosophila melanogaster*». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 68, 2112-16.

¹⁸ FELDMAN, J. F. & HOYLE, M. (1973) «Isolation of circadian clock mutants of *Neurospora crassa*», *Genetics* 75, 605-13.

¹⁹ SEHGAL, A., PRICE, J. L., MAN, B. & YOUNG, M. W. (1994): «Loss of circadian behavioral rhythms and *per* RNA oscillations in the *Drosophila* mutant *timeless*», *Science* 263, 1603-06.

²⁰ VOSSHALL, L. B., PRICE, J. L., SEHGAL, A., SAEZ, L. & YOUNG, M. W. (1994): «Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, *timeless*», *Science* 263, 1606-09.

Aunque no existen criterios definidos que identifiquen una molécula determinada como una variable de estado del oscilador, se sugieren dos de ellos: la cantidad de la cronomolécula debe oscilar, y la supresión de su expresión génica debe eliminar los biorritmos circadianos; segundo, cambios transitorios en la cantidad de la molécula deben desplazar la fase de la oscilación y los ritmos expresados. El presente año, Ederly *et al*²¹ han presentado resultados que sugieren que la proteína PER y su mRNA funcionan como variables de estado del oscilador; por su parte, Dunlap *et al*²² han publicado resultados paralelos para el sistema *frq*.

Los genes *frq* y *per* se autorregulan en términos de sus transcriptos; regulación que en el caso de *frq* depende de la posición funcional de FRQ en el sistema de retroalimentación del reloj. Los productos de expresión correspondientes, las proteínas PER y FRQ, interaccionan con elementos de respuesta (CCRE), tanto del propio gen como de los genes que controlan el reloj general (*ccg*). Los ritmos de expresión de *per* y *frq* en el ciclo de transcripción se asocian por tanto, y en el caso de *frq* es esencial, con los ritmos globales. Por su parte, PER interacciona con una (o varias) proteína quinasa; la proteína PER tiene múltiples sitios de fosforilación, y la fosforilación de PER se realiza rítmicamente. Comienza a primeras horas de la noche, cuando la concentración de PER comienza a incrementar en el núcleo; la fosforilación alcanza el valor máximo justo antes de la disminución de PER, lo que ocurre de madrugada. Los ritmos de transcripción y traducción proporcionan una explicación coherente de la eficacia universal de los mecanismos de retroalimentación y en los reajustes del reloj. Los resultados obtenidos hasta ahora han impulsado la investigación de nuevos modelos de análisis; a lo largo del año 1993 se han inducido, de manera sistemática, diferentes cronomutaciones en organismos tan diversos como la cianobacteria *Synechococcus* y el ratón.

²¹ EDERY, I., RUTILA, M. & ROSBASH, M. (1994): «Phase shifting of the circadian clock by induction of the *Drosophila* period protein», *Science* 263, 237-40.

²² ARONSON, B. D., JOHNSON, K. A., LOROS, J. J. & DUNLAP, J. C. (1994): «Negative feedback defining a circadian clock: autoregulation of the clock gene frequency», *Science* 263, 1578-84.

Junto a los estudios cronomoleculares, ha surgido una polémica en relación con la concesión de patentes para la utilización de luz artificial brillante para combatir el insomnio y la somnolencia que afecta a los trabajadores en turnos nocturnos, viajeros con *jet-lag* y muchas otras personas con trastornos del sueño en las que el reloj biológico no se ajusta al ambiente donde desarrollan su actividad. En condiciones normales, el reloj biológico mantiene la cadencia de acontecimientos diarios sobre la base de un ritmo de 24 h, y mediante su ajuste a la luz solar. Un equipo de Harvard, consciente de las aplicaciones potenciales de la luminoterapia (exposición a luz brillante en tiempos específicos), solicitó la patente en 1987. La patente cubre su utilización en el tratamiento de las situaciones apuntadas, y no interfiere con los diferentes proyectos de investigación en curso²³.

²³ NOWAK, R. (1994): «Chronobiologists out of Sync over light therapy patents», *Science* 263,1217-18.

EL TIEMPO

TIEMPO, RELATIVIDAD Y SABERES

Editor: *Alberto DOU*

Ponentes: *Fernando RIAZA*
Juan MASIA
Alberto GALINDO
Andrés TORNOS

UPCO - MADRID - 1995

Con las debidas licencias
© Universidad Pontificia Comillas de Madrid
I.S.B.N.: 84-87840-80-9
Depósito legal: M. 32180-1995

Printed in Spain

Impreso en España

Ed. Gráf. ORTEGA - Avd. Valdelaparra, 35 - 28100 ALCOBENDAS MADRID

PUBLICACIONES DE LA
UNIVERSIDAD PONTIFICIA COMILLAS
MADRID

ESTUDIOS INTERDISCIPLINARES

Actas de las reuniones de la
ASOCIACION INTERDISCIPLINAR
«JOSE DE ACOSTA»

Vol. XXI

INDICE

	<u>Págs.</u>
Participantes	7
Indice	9
Presentación	11
Primera ponencia: <i>Cambio en la consciencia del tiempo: aceleración, historia y vivencia.</i> FERNANDO RIAZA	17
La ciudad posindustrial y sus ritmos	19
Cambios en la consciencia individual del tiempo	28
Cambios de valores al cambiar la vivencia del tiempo	39
Coloquio a la primera ponencia	47
Comunicaciones:	
<i>Las vivencias del tiempo: el diálogo psicoanalítico y la restauración del sentido del ser.</i> M. ^a JOSEFA GARCIA CALLADO	61
<i>El hombre retrospectivo.</i> ANTONIO BLANCH	69
Segunda ponencia: <i>Preguntas antropológicas sobre el tiempo.</i> JUAN MASIA CLAVEL	77
Coloquio a la segunda ponencia	101
Comunicaciones:	
<i>El tiempo en Biología.</i> ISABEL MORENO CASTILLO	115

	<u>Págs.</u>
<i>Cronobiología.</i> ALBERTO PEREZ DE VARGAS	119
<i>El desvelo de la temporalidad.</i> IGNACIO NUÑEZ DE CASTRO.....	123
<i>Percepción del tiempo.</i> ALVARO VILLAPECELLIN	127
Tercera ponencia: <i>El tiempo en la Física.</i> ALBERTO GALINDO TIXAIRE	133
¿Qué fue el tiempo?	134
¿Qué es hoy el tiempo?	149
¿Qué será del tiempo?	185
Coloquio a la tercera ponencia	189
Comunicaciones:	
<i>Modernas teorías sobre el tiempo discreto.</i> MIGUEL LORENTE	199
<i>Neurobioquímica de la temporalidad.</i> PEDRO GARCIA BARRENO	207
Cuarta ponencia: <i>El tiempo de Dios.</i> ANDRES TORNOS	215
1. Dios es Señor del tiempo	221
2. El dominio de Dios sobre el tiempo se reconoce, se realiza y se orienta hacia Jesucristo	224
3. Conexión y separación entre los tiempos del cosmos y los tiempos de la humanidad	236
4. ¿En qué sentido podríamos traspasar los límites del tiempo?	243
5. Para concluir	246
Coloquio a la cuarta ponencia	249
Resumen de las reuniones de grupo. FERNANDO RIAZA	261
Mesa redonda: <i>Veinte años de ASINJA.</i> JOSE RAMON MASAGUER.....	271