

Los mecanismos y procesos del sueño

Georgina Hernández Montes
RAI-UNAM

La Dra. Georgina Hernández Montes es Química Farmacobióloga egresada de la Facultad de Química de la UNAM. Actualmente es parte de la Red de Apoyo a la Investigación (RAI) de la UNAM y se ha especializado en el área de bioinformática.

Esta publicación fue revisada por el comité editorial de la Academia de Ciencias de Morelos.

Los seres humanos pasamos un tercio de nuestra vida durmiendo, es decir que si logramos vivir 90 años habremos estado dormidos 30 años, lo que nos lleva a pensar que debe tener una función muy importante en nuestro desarrollo y evolución para que ocupe tanto tiempo de nuestra vida. Se propone que el sueño permitió a los animales y los humanos conservar y restaurar su energía, optimizar los tiempos de actividad y ocio además de permitir que los cerebros fueran más ágiles. Aunque el sueño parece una etapa de inactividad en realidad sucede todo lo contrario, ya que el cerebro sigue trabajando.

Durante el sueño, se produce una relajación postural, se eleva nuestro umbral sensorial, lo que nos permite aislarnos del medio, y el cerebro presenta una actividad eléctrica característica. El sueño posee dos grandes etapas: una llamada NREM (por sus siglas en inglés,

de "Non-rapid eye movement sleep") y otra etapa llamada REM ("Rapid eye movement sleep"). La etapa NREM tiene, a su vez, diferentes fases basadas en el tipo de actividad en el cerebro. Durante la noche, una persona atraviesa las diferentes etapas, alternando sueños livianos y más profundos. En las primeras horas de la mañana, el sueño se vuelve más ligero y pasamos más tiempo en sueño REM, un periodo en el que "soñamos" más. Figura 1

Un sueño reparador...

Las funciones del sueño son básicamente la restauración, el procesamiento de memoria y soñar. Durante la vigilia, el metabolismo genera compuestos llamados especies reactivas de oxígeno, que tienen diferentes funciones pero dañan las células. Sin embargo, en los periodos de sueño, las tasas metabólicas disminuyen y la generación de especies reactivas de oxígeno se reduce, lo que permite que los procesos restaurativos tomen el control. Se ha demostrado que durante el sueño el sistema *glinfático* (la vía de limpieza del sistema nervioso central) se activa 10 veces más en comparación con el estado de vigilia, permitiendo que los residuos de las células cerebrales se eliminen con mayor eficacia. Se propone que durante este periodo se produce una contracción de las células cerebrales, creándose

así más espacio entre ellas y con ello permitiendo que el líquido cefalorraquídeo circule más fácilmente a través del tejido cerebral, limpiándose así más eficientemente los residuos.

Desde el punto de vista del sistema endocrino, también se libera más hormona del crecimiento que ayuda a los niños a crecer y en los adultos ayuda a aumentar la masa muscular y la reparación de células y tejidos. Se liberan hormonas sexuales que contribuyen al desarrollo de la pubertad y a la fertilidad. En cuanto al sistema inmune se ha observado que el sueño aumenta el recuento de glóbulos blancos.

Con respecto a la memoria, el sueño ayudaría a consolidar los nuevos recuerdos y a actualizar los antiguos sobre la base de lo que acabamos de aprender. También permite establecer nuevas conexiones neuronales filtrando las que no tienen importancia. El cerebro dormido elige qué información nueva es lo suficientemente significativa como para mantenerla y, por el contrario, qué puede atenuarse o desaparecer. Finalmente, desde el punto de vista del sistema cardiovascular, el corazón descansa al bajar el ritmo cardíaco y las venas y arterias se dilatan.

Con respecto a los sueños propiamente, no se tiene una respuesta definitiva acerca de cuál es su papel biológico, pero puede tener una función en nuestro bienestar psicológico y emocional.

El sueño a nivel molecular y el uso de modelos

Como hemos visto, desde el punto de vista fisiológico tenemos una buena idea de la importancia del sueño. Sin embargo, el propósito y el mecanismo molecular sigue siendo uno de los mayores misterios de la biología. A la fecha, sabemos que el sueño está ampliamente regulado por dos procesos principales: el ciclo circadiano, que son los cambios físicos, mentales y conductuales que siguen un ciclo diario, y que responden a la luz y la oscuridad.

El otro mecanismo importante en la regulación del sueño es el sistema homeostático, que es el encargado de mantener el equilibrio interno del cuerpo cuando sufre alguna perturbación, como por ejemplo, mantener la temperatura interna cuando en el ambiente hace un frío o calor extremo.

El estudio de los ritmos circadianos ha sido principalmente analizado en ratones y en humanos. Se sabe por ejemplo, que el reloj principal del cuerpo controla la producción de melatonina, una hormona que provoca sueño. Este reloj recibe información sobre la luz que entra en los nervios ópticos, los cuales transmiten la información al cerebro. Cuando hay menos luz este reloj le dice al cerebro que produzca más melatonina para hacer que le dé sueño.

Sin embargo, aún sabemos muy poco acerca de los mecanismos moleculares que generan el impulso homeostático para dormir. Los estudios de la homeostasis

del sueño a menudo se basan en privar a los organismos del sueño y en evaluar la recuperación posterior del sueño que resulta del aumento del impulso. Uno de los primeros experimentos en este campo se hizo en 1909, por el científico japonés Kuniomi Ishimori, quien recolectó líquido cefalorraquídeo de perros privados de sueño y lo inyectó en perros activos y descansados. En cuestión de horas, estos últimos cayeron en un sueño profundo. Por su parte, unos investigadores franceses hicieron los mismos experimentos unos años más tarde y obtuvieron los mismos resultados. Estos estudios apoyaron la idea de que la vigilia prolongada promueve la acumulación de compuesto químicos que denominaron somnógenos o sustancias hipogénicas que pueden inducir el sueño, algunas de las cuales pueden ser secretadas.

Durante los años recientes se han descubierto y caracterizado varias moléculas que están relacionadas con la inducción del sueño (Figura 2), como la prostaglandina D2, que es una molécula derivada de los ácidos grasos y que está involucrada en la disminución de la temperatura corporal durante el sueño; la adenosina, que es un nucleósido formado de la unión de la adenina (una base nitrogenada) con un anillo de ribosa (azúcar) y que se genera principalmente por la degradación del ATP (por las siglas en inglés de adenosin-trifosfato), que es la moneda energética de todas las células humanas; la anandamina, que es un compuesto que produce nuestro organismo y del cual se sabe que tiene actividad de neurotransmisor y que imita los efectos de compuestos presentes en la marihuana, y, finalmente, la urotensina II, que es un péptido que participa en el sistema nervioso central activando algunos tipos de neuronas.



Figura 1. Etapas del sueño tomada de <https://invdes.com.mx/wp-content/uploads/2017/06/08-06-17-etapas-sue%C3%B1o.jpg>

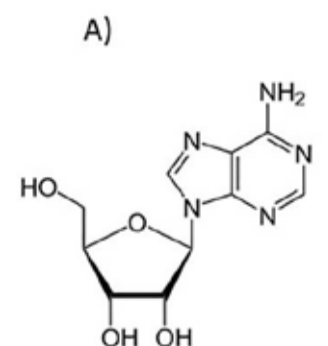


Figura 2. Somnógenos. A) Adenosina, B) prostaglandina D2, C) anandamina, D) urotensina II.

También se han encontrado muchas evidencias de que la regulación del sueño está íntimamente relacionada con el sistema inmune a través de las citosinas, que son proteínas que se producen esencialmente por los linfocitos y los macrófagos activados y participan en la modulación de la secreción de inmunoglobulinas.

La serendipia en el estudio molecular del sueño

Para llegar más al fondo de los mecanismos moleculares del sueño, los investigadores han utilizado como modelo a la mosca de la fruta debido a que presenta varias ventajas sobre otros modelos animales: 1) tiene periodos de crecimiento muy cortos; 2) pueden reproducirse fácilmente en el laboratorio y 3) responden de una manera similar a los humanos a los ciclos de luz y oscuridad. Muy recientemente se publicó en una importante revista científica el descubrimiento de un gen al que llamaron *nemuri*, el cual activa el sueño en moscas de la fruta. Sin embargo, otro hallazgo inesperado (serendipia) fue que también descubrieron que este gen se activa durante las infecciones microbianas y la proteína para la cual codifica es un péptido antimicrobiano que puede matar bacterias. Esto parece ser parte de un sistema de autorregulación, muy parecido a un termostato interno, que además estaría funcionando por separado de los relojes circadianos que nos hacen sentir cansados por la noche. Este descubrimiento sugiere que los animales dormimos ya sea porque estamos enfermos o simplemente porque no hemos dormido lo suficiente.

El experimento en mosca tenía la premisa de buscar genes que, de estar encendidos, harían que las moscas se dur-

mieran. Para este fin, el grupo de investigación trabajó con 8,000 moscas diferentes que habían sido modificadas genéticamente para activar un gen determinado cuando se les alimentaba con un químico en particular. Estas moscas se colocaron en tubos individuales y fueron monitoreadas por una computadora que registraba sus movimientos y notaba cual de todos los individuos dormía más de lo normal. Por lo tanto, de los 8,000 genes analizados, solamente se encontró uno que indujo el sueño.

Se observó que cuando a las moscas no se les permitía dormir, ya sea porque los investigadores agitaban regularmente los tubos donde se encontraba la mosca o bien, por estar alimentada con cafeína, el gen *nemuri* se vuelve más activo, produciendo una proteína (del mismo nombre) que actúa en una parte del cerebro con forma de abanico y que se conoce que es el centro de control para el sueño. Cuando los investigadores controlaban la activación del gen, las moscas durmieron entre un 20 y un 30 por ciento más con respecto a las moscas control. También durmieron más profundamente, esto es, que tenían menos respuesta de despertarse cuando sus tubos fueron golpeados, y los pocos que fueron despertados lo hicieron muy lentamente.

Otro resultado inesperado fue que al desactivar el gen *nemuri*, las moscas aún dormían durante el tiempo habitual, pero eran mucho más fáciles de despertar y tardaron más en volver a quedarse dormidos. De acuerdo a sus experimentos, *nemuri* podría no ser un elemento importante en la homeostasis del sueño, pero podría ser un elemento fundamental durante periodos de estrés, privación del sueño o enfermedades. El grupo de investigación tam-

bién demostró que la proteína codificada en el gen *nemuri*, tiene una actividad antimicrobiana y es capaz de matar bacterias como *Escherichia coli* o *Serratia marcescens*, que son bacterias intestinales con potencial patógeno.

Aunque aún no se ha encontrado un equivalente en hu-

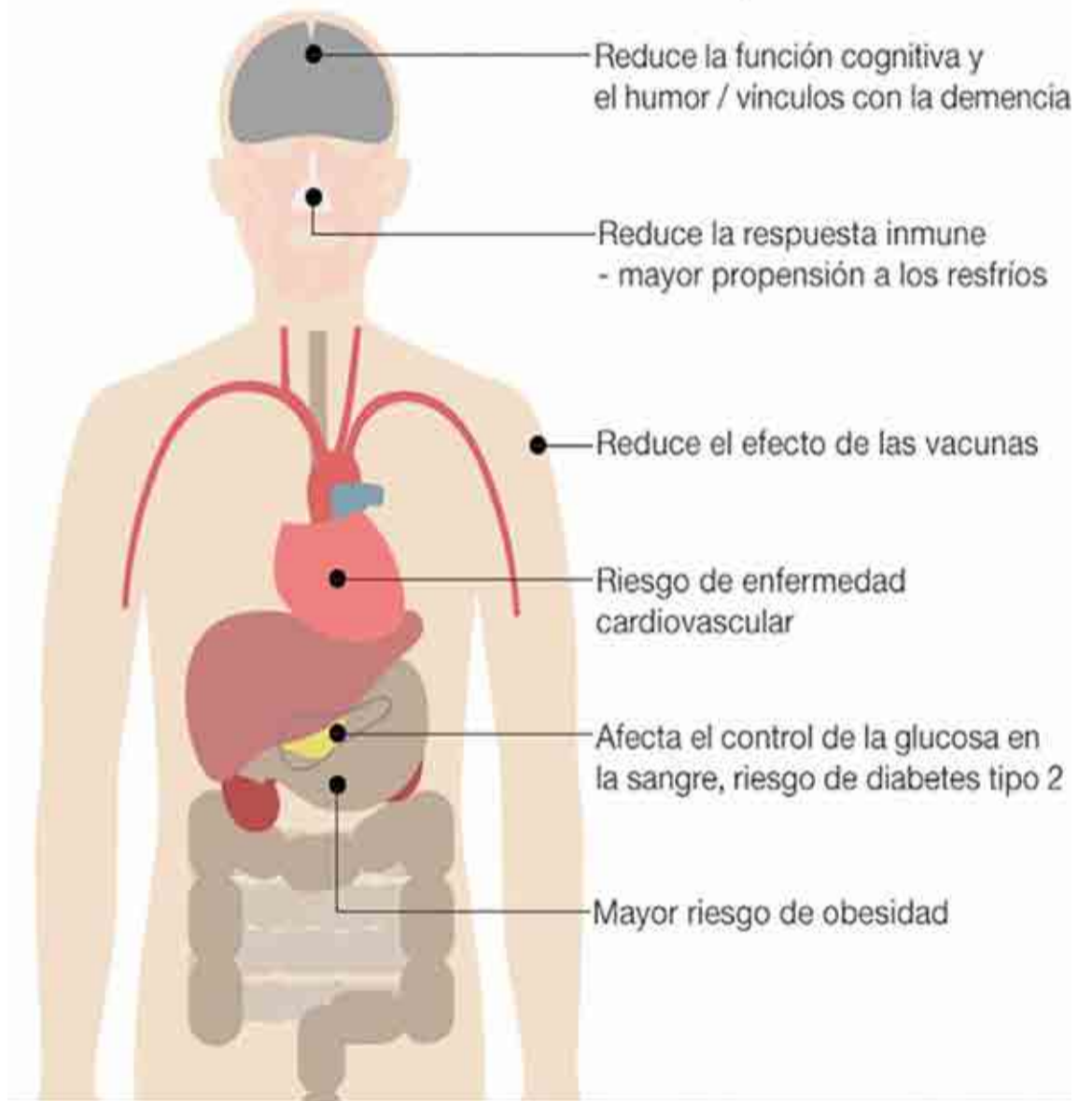
manos, estos resultados abren la posibilidad de buscar dentro de los más de 100 péptidos antimicrobianos que se han reportado en humanos y que alguno tenga la misma función o alguna similar, lo que permitiría descifrar el mecanismo homeostático del sueño.

Desde que nacemos, nuestro

nos permiten entender cómo funciona uno de los procesos fisiológicos más importantes, y después porque nos van a permitir encontrar tratamientos a los diferentes trastornos asociados a la falta de sueño.

Esta columna se prepara y edita semana con semana, en con-

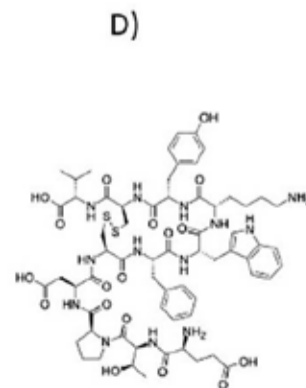
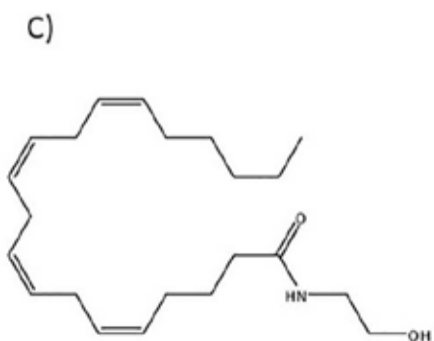
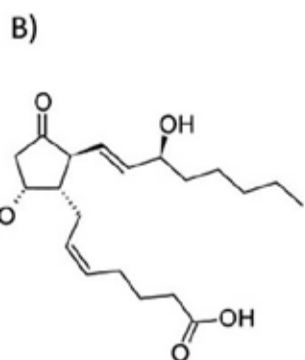
Cómo la falta de sueño afecta tu cuerpo



Fuente: BBC

Figura 3 tomada de <https://www.bbc.com/mundo/noticias-41811949>

BBC



ciclo de sueño-vigilia mantiene un equilibrio que se autorregula, pero una vez que se altera es muy difícil de recuperar. En nuestro estilo de vida actual, tenemos iluminación artificial permanente ya sea en las calles, en los centros de trabajo o por las pantallas de los diferentes dispositivos electrónicos, lo que altera el equilibrio del sueño.

También la implementación del trabajo por turnos y el consumo inmoderado de sustancias estimulantes como la cafeína, están afectando nuestro tiempo y calidad de sueño, lo que se traduce en muchos trastornos físicos, tal y como se muestra en la Figura 3. En este contexto las investigaciones antes descritas son fundamentales, primero porque

junto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos. Desde la Academia de Ciencias de Morelos nuestra preocupación por el vacío que genera la extinción de la Secretaría de Innovación, Ciencia y Tecnología dentro del ecosistema de innovación estatal que se debilita sin la participación del Gobierno del Estado.

Lecturas recomendadas

<https://www.bbc.com/mundo/noticias-41811949>
https://elpais.com/elpais/2015/10/12/ciencia/1444635682_009779.html
<https://www.theatlantic.com/science/archive/2019/01/sleeping-when-sick-could-have-its-own-gene/581719/>