

L'engranatge bàsic del rellotge biològic

Bru Papell

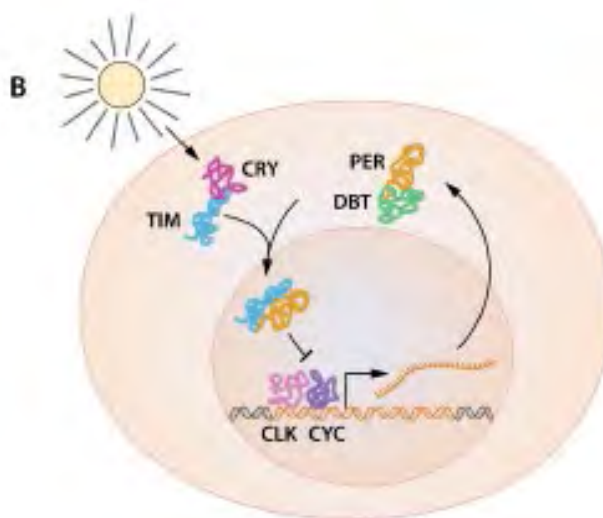
Si pensem en el moviment de rotació de la Terra i en el cicle dia/nit que ocasiona, sembla lògic pensar que la vida que alberga hi estigui adaptada i pugui anticipar-se a aquesta alternança entre llum i fosc.

La idea de l'existència d'un rellotge biològic ve de gairebé tres segles enrere, però no és fins a mitjans dels anys seixanta que els cronobiòlegs posen fil a l'agulla per desentrellar els engranatges moleculars del rellotge cel·lular. El 2017, el Nobel de Fisiologia o Medicina va distingir els nord-americans Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash i Michael W. Young, tres investigadors que han contribuït a explicar decisivament com es regula el ritme circadiari.

Com relata el professor de neurociència de l'Institut Karolinska Carlos Ibáñez al dossier científic del premi, una primera etapa important en aquesta cursa la van protagonitzar els investigadors de l'Institut Tecnològic de Califòrnia Seymour Benzer i Ronald Konopka. En un treball publicat el 1971 descriuen tres drosofíles mutants que tenen alterat el ritme circadiari, i totes tres mutacions involucren un mateix gen del cromosoma X que, posteriorment, bategen com a *period*.

A mitjans dels anys vuitanta, Hall i Rosbash, des de la Brandeis University, i Young, des de la Rockefeller University, aïllen *period*, però en un primer moment res indicava que tingués a veure amb la regulació del ritme circadiari. Més endavant, Hall, Rosbash i el seu equip descobreixen que el producte del gen, la proteïna PER, s'acumulava durant la nit i es degradava durant el dia, la qual cosa indicava que podria tenir alguna cosa a veure amb el rellotge cel·lular.

Observacions posteriors també fan pensar que, d'alguna manera, PER regula l'expressió del seu propi gen, idea que es reforça als anys noranta quan es descobreix que aquesta proteïna oscil·lava entre el citoplasma i el nucli amb una temporalitat regular. Poc després, l'equip de Young hi descobreix un altre gen involucrat: *timeless*, la proteïna del qual, TIM, era capaç d'unir-se a PER, tot impeding-ne la degradació i facilitant-ne la migració al nucli.



† Figura 1. Esquema simplificat del mecanisme autoregulator del ritme circadiari amb les principals proteïnes implicades. CLK i CYC són els factors de transcripció dels gens *period* i *timeless*, que precisament són inhibits pels productes d'aquests gens.

A finals dels noranta, es descobreixen els factors de transcripció de *period* i *timeless*, i s'evidencia que, precisament, PER i TIM inhibeixen l'acció d'aquests factors de transcripció, amb la qual cosa es confirma l'existència d'un sistema d'autoregulació del rellotge biològic. El puzzle molecular (Figura 1) es completa amb la descoberta de *doubletime* i de *cryptochrome*.

El primer gen codifica una proteïna quinaasa (DBT) que facilita la degradació de PER. El segon genera una proteïna, CRY, que activada per la llum s'uneix a TIM i també en facilita la degradació. Així doncs, els primers raigs de llum després de la nit activarien CRY, que promouria la degradació de TIM, deixant PER indefensa davant de DBT per ser eliminada. Aquest procés explicaria l'oscil·lació dia/nit de PER detectada per Hall i Rosbash en drosofíles, un sistema que seria similar en mamífers.

L'alliberament d'hormones, la tensió arterial i la temperatura corporal són tres exemples de processos fisiològics regulats pel ritme circadiari. Potser un dels efectes més comuns, i també lleus, del desajustament d'aquest engranatge és el *jet lag* o trastorn d'horari, però no és l'únic.

En declaracions al diari *El Mundo*, el professor d'investigació de l'IRB Barcelona Salvador Aznar Benitah explicava que al seu laboratori estudien com el ritme circadiari regula l'activitat de les cèl·lules mare, sobretot de cara a evitar perills, com ara l'exposició a radiació ultraviolada durant la regeneració de la pell. Si aquesta regulació es perd, com ara en l'envelliment, les cèl·lules mare pateixen més danys i redueixen la seva efectivitat.

[Adaptat de Mattias Karlén©. Comitè del Nobel de l'Institut Karolinska.]