

SEMBLANZAS DE LOS PREMIOS NOBEL 2017

EN FISIOLÓGÍA O MEDICINA

Los galardonados con el Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2017 han sido Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash de la Universidad Brandeis y Michael W. Young de la Universidad Rockefeller, “por el descubrimiento de los mecanismos moleculares que controlan el ritmo circadiano” [1]. La vida en la Tierra se adapta a la rotación del planeta de modo que los organismos vivos, incluidos los humanos, poseen un reloj biológico interno que les ayuda a anticiparse y adaptarse al ritmo regular diario. Los investigadores Hall, Rosbash y Young han sido capaces de analizar este reloj biológico interno y han comprendido su funcionamiento. Sus descubrimientos explican cómo las plantas, animales y humanos adaptan sus respectivos ritmos biológicos de modo que estén sincronizados con las rotaciones de la Tierra.

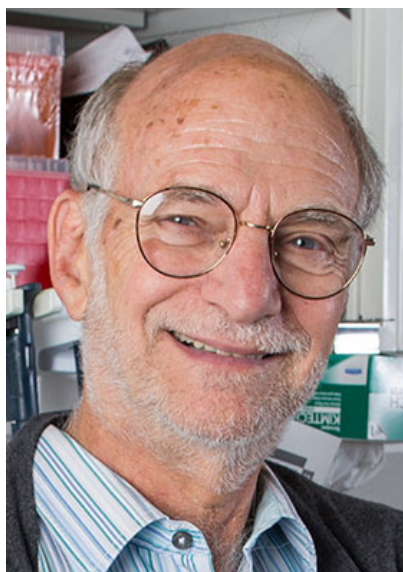
RITMOS CIRCADIANOS, RELOJ BIOLÓGICO

Los ritmos circadianos son definidos como aquellos cambios mentales, conductuales y físicos que siguen un ciclo diario, es decir, de 24 horas. Uno de los principales cambios que regulan estos ciclos son la luz y la oscuridad del ambiente en el que vive el organismo, un ejemplo, es el hecho de que los individuos duerman de noche y se mantengan despiertos durante el día. La cronobiología es una disciplina de fisiología en la que se estudian los ritmos biológicos, incidiendo tanto en su origen como en sus características e implicaciones.

El segundo punto importante a la hora del estudio de la cronobiología son los relojes biológicos, entendidos como aquellos mecanismos internos de los seres vivos que les permiten contar con una orientación temporal. Se componen de moléculas específicas (proteínas) que interactúan con las células de todo el cuerpo. Los relojes biológicos se encuentran en casi todos los tejidos y los órganos, producen ritmos circadianos y regulan su programación.



Jeffrey Connor Hall (Nueva York, 1945). Se doctoró en 1997 en la Universidad de Washington (EE.UU.). En la actualidad es Profesor Emérito de la Universidad Brandeis (Boston, EE.UU.).



Michael Rosbash (Kansas City, 1944). Se doctoró en 1970 en el Instituto de Tecnología de Massachusetts en Cambridge (EE.UU.). Actualmente es Profesor de la Universidad de Brandeis (Boston, EE.UU.).



Michael Warren Young (Miami, 1949). Se doctoró en 1975 en la Universidad de Texas (EE.UU.). Actualmente Profesor y Vicepresidente de asuntos académicos de la Universidad Rockefeller, Nueva York (EE.UU.).

LOS HALLAZGOS

Los primeros indicios en este terreno de estudio se remontan a los años 70 cuando Seymour Benzer y Ronald Konopka, descubrieron que la mutación de un gen desconocido producía alteraciones en el ritmo circadiano de la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, pero no pudieron determinar cómo funcionaba dicho gen [2]. En los años 80 Rosbash y Hall comenzaron a colaborar para seguir estudiando el reloj biológico de este insecto y en 1984 junto con Michael Young fueron capaces de aislar en la mosca de la fruta un gen denominado *period gene*, gen del período, el cual estaba implicado en los ritmos circadianos del insecto [3]. Posteriormente descubrieron que este gen codificaba para una proteína llamada PER, cuyos niveles oscilaban durante las 24 horas del ciclo diario del insecto, aumentando durante la noche y disminuyendo durante el día [4]. El siguiente objetivo era entender el funcionamiento y el mantenimiento de estos ritmos circadianos, por ello plantearon como hipótesis que la proteína PER se encargaba de bloquear la actividad del mismo gen *per*, mediante autorregulación negativa la proteína *per* controlaba así su síntesis..

La Figura 1 muestra la secuencia de eventos que tienen lugar durante una oscilación de 24 horas. Cuando el gen del período está activo, se sintetiza el ARNm del período, este es transportado al citoplasma de la célula y sirve como plantilla para la producción de la proteína PER. La proteína PER se acumula en el núcleo de la célula, donde la actividad del gen del período está blo-

queada. Esto da lugar al mecanismo de retroalimentación inhibitoria que subyace a un ritmo circadiano.

El modelo era interesante pero seguía sin completar totalmente el puzle, un punto crítico era determinar cómo se transportaba la proteína PER del citoplasma hasta el núcleo celular donde realizaba su acción. En 1994, Young descubrió un segundo gen de reloj, que codificaba la proteína TIM, sin la cual era imposible un ritmo circadiano normal. El funcionamiento consistía en que la proteína TIM se unía a PER, las dos podían entrar en el núcleo celular y allí bloqueaban la actividad del gen *per*, con lo que se cerraba el ciclo de 24 horas de autorregulación negativa, todo ello fue comprobado mediante la utilización de cepas mutantes [5].

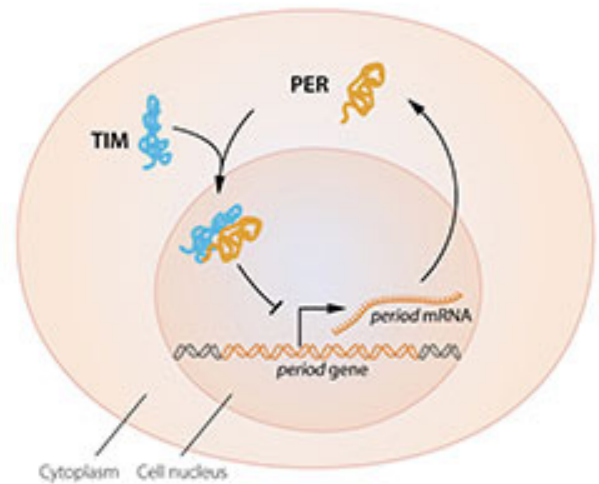


Figura 2. Ilustración simplificada de los componentes moleculares del reloj circadiano.

Este mecanismo de retroalimentación sirvió de explicación de la oscilación en los niveles de proteína *per*, ¿qué controlaba la frecuencia de las oscilaciones? Michael Young identificó otro gen, *doubletime*, que codifica la proteína DBT encargada de retrasar la acumulación de la proteína PER, con este último descubrimiento se obtuvo la información suficiente para saber cómo se ajustaba la oscilación con el ciclo de 24 horas [6].

Sus descubrimientos sirvieron para establecer los principios clave de nuestro reloj biológico. Este reloj interno adapta nuestra fisiología a las distintas fases del día, regulando funciones críticas como son el metabolismo, la temperatura corporal, el sueño, los niveles hormonales.

De modo que cualquier alteración en nuestro patrón normal generará modificaciones de nuestro estado de bienestar, debido a la falta de coincidencia temporal en-

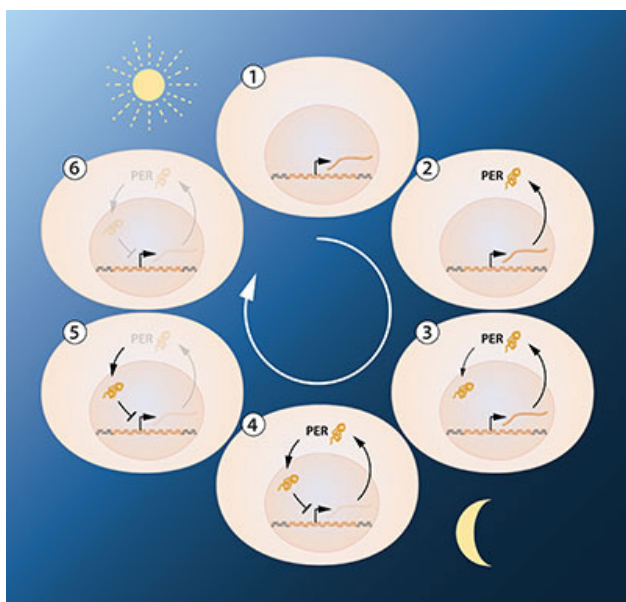


Figura 1. Ilustración simplificada de la regulación de retroalimentación del gen *per*.

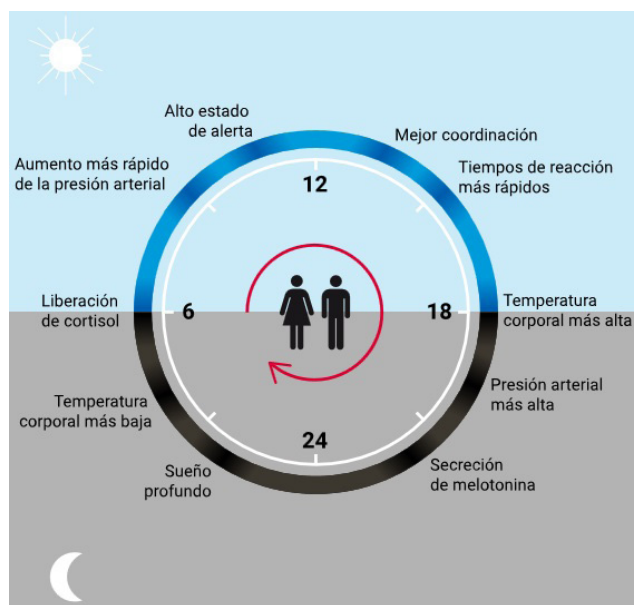


Figura 3. Ilustración del funcionamiento de nuestro reloj biológico en un ciclo de 24 horas.

tre el entorno externo y nuestro reloj biológico interno, un claro ejemplo de ello es el “jet-lag” o desfase horario producido cuando se viaja a zonas con diferente franja horaria.

REFERENCIAS

[1] https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017

- [2] Konopka RJ, Benzer S (1971). Clock Mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 68, 2112–2116.
- [3] Zehring WA, Wheeler DA, Reddy P, Konopka RJ, Kyriacou CP, Rosbash M, Hall JC (1984). P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic *Drosophila melanogaster*. *Cell* 39, 369–376.
- [4] Liu X, Zwiebel LJ, Hinton D, Benzer S, Hall JC, Rosbash M (1992). The period gene encodes a predominantly nuclear protein in adult *Drosophila*. *The Journal of neuroscience* 12, 2735–2744.
- [5] Vosshall LB, Price JL, Sehgal A, Saez L, Young MW (1994). Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, timeless. *Science* 263, 1606–1609.
- [6] Price JL, Blau J, Rothenfluh A, Abodeely M, Kloss B, Young MW (1998). Double-time is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. *Cell* 94, 83–95.

Ana Belén Muñoz González
Dpto. de Física Matemáticas y Fluidos