

21 DE ABRIL DE 2000

Una mutación genética perturba al reloj biológico de los mamíferos

Los investigadores han identificado la causa de una mutación genética que modifica el ciclo del reloj biológico de un hámster de 24 horas diarias a 20 horas diarias.

En el número del 21 de abril de 2000, de la revista *Science*, Joseph S. Takahashi, un investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad Northwestern y sus colegas, informan que han identificado la enzima que codifica para el gen *tau*, la primera mutación circadiana en un único gen que se ha descubierto en mamíferos. En 1988, unos investigadores describieron por primera vez al gen *tau* en los hámsteres sirios, quienes presentaban un reloj biológico con un ciclo más corto de lo normal.

"El mutante *tau* ha sido, discutiblemente, uno de los modelos animales genéticos más significativo para el estudio de los ritmos circadianos en mamíferos", dijo el investigador del HHMI, Joseph S. Takahashi."

"El mutante *tau* ha sido, discutiblemente, uno de los modelos animales genéticos más significativo para el estudio de los ritmos circadianos en mamíferos", dijo Takahashi. La identificación de la causa de la mutación *tau* ofrece a los investigadores una nueva herramienta para entender los relojes biológicos en seres humanos, como también un objetivo potencial para drogas que controlan el reloj biológico.

"Con la clonación de *tau*, la fuente de mutantes en el reloj de mamíferos se ha agotado por el momento, pero no hay duda de que se han identificado muchos de los elementos críticos de los relojes animales", escribe Michael W. Young de la Universidad Rockefeller, en un editorial que aparece en el mismo número de *Science*.

La mayoría de los relojes biológicos funcionan con un ciclo de 24 horas o circadiano (del latín, para expresar "aproximadamente un día"), ciclo que gobierna funciones tales como el dormir y el despertar, el descanso y la actividad, el equilibrio de los fluidos, la temperatura del cuerpo, el

rendimiento cardíaco, el consumo de oxígeno y la secreción de las glándulas endocrinas. En mamíferos, los componentes principales del reloj circadiano se encuentran en las células presentes en el cerebro. Dentro de estas células, se les "da cuerda" diariamente a los componentes moleculares del reloj, debido a los efectos de la luz y a otros estímulos.

Takahashi y sus colegas de la Universidad Northwestern, Phillip L. Lowrey, Kazuhiro Shimomura, Marina P. Antoch y Peter Zemenides, junto a Shin Yamazaki y Michael Menaker en la Universidad de Virginia, y Martin R. Ralph en la Universidad de Toronto, usaron técnicas genéticas y bioquímicas para encontrar la enzima alterada por la mutación *tau*.

"El descubrimiento de la mutación *tau* de Ralph y Menaker, hace más de una década, fue extremadamente importante porque era la primera vez que se demostraba que una mutación alteraba el ritmo circadiano en un mamífero", dijo Takahashi. "El problema principal en identificar el gen subyacente a esta mutación era que la misma fue encontrada en hámsteres sirios, que no estaban entre los organismos modelo incluidos en el Proyecto Genoma Humano". Por lo tanto, dijo Takahashi, los datos genéticos y las técnicas analíticas disponibles para los estudios de ratones y de seres humanos no estaban disponibles para estudios en hámster.

Para superar estos obstáculos, Takahashi y sus colegas primero intentaron identificar una cepa de tipo salvaje del hámster sirio, que fuera genéticamente distinta al resto de los hámsteres sirios en cautiverio. Los hámsteres sirios en cautiverio son descendientes de los hámsteres capturados originalmente en 1929.

Una vez que encontraron una cepa de hámster de tipo salvaje, proveniente de una segunda captura realizada en 1971, utilizaron un método genético de substracción, llamado análisis figurativo de diferencias dirigido genéticamente, para hacer comparaciones detalladas entre los genes de las dos cepas de hámsteres y de la descendencia que resultó de las cruces entre las dos cepas.

Tales comparaciones les permitieron a los investigadores identificar los segmentos específicos del ADN asociado al locus de *tau*. Utilizando estos fragmentos de ADN, entonces, los científicos aislaron a partir de las secuencias de genes de hámster recolectadas, las secuencias más grandes de ADN, que compararon con los genes de ratón y de humanos. Estas comparaciones mostraron que el gen *tau* de hámster codifica para CKIε (caseína quinasa I épsilon), un tipo de enzima que nunca antes se había sido asociado a la maquinaria del reloj circadiano de mamíferos.

Sin embargo, es muy interesante que Michael W. Young y sus colegas en la Universidad Rockefeller encontraran que la mutación circadiana tiempo doble de *Drosophila* también está codificada por una caseína quinasa I, que es muy similar a la forma épsilon de CKI mamífera.

"Nuestros resultados del análisis de enlace genético y del análisis molecular de la mutación específica del gen, proporcionan evidencias definitivas de que

CKIε es un componente del reloj circadiano de mamíferos", dijo Takahashi.

Los investigadores entonces se propusieron encontrar cómo las substituciones de un solo aminoácido en CKIε podían acortar el ritmo circadiano.

Encontraron que los cambios estructurales sutiles introducidos por el aminoácido substituido, alteraban la capacidad de la enzima para funcionar como un interruptor bioquímico. La mutación hizo que la enzima fuera más lenta para activar a las proteínas producidas por un gen clave del ritmo circadiano, llamado PERIODO, dijo Takahashi. Los aumentos y las caídas regulares en los niveles de estas proteínas circadianas gobiernan la longitud de cada ciclo del reloj biológico. La alteración en CKIε cambia con eficacia el ritmo circadiano de los animales de 24 a 20 horas.

Según Takahashi, el descubrimiento del papel que tiene el gen *CKIε* en los ritmos circadianos ofrece una oportunidad sin precedentes para el desarrollo de drogas que controlen el reloj biológico en seres humanos.

"Actualmente sabemos que existen nueve genes que gobiernan los ritmos circadianos, de los cuales ocho codifican para factores de transcripción de ADN o reguladores transcripcionales. *CKIε* es el único gen que codifica para una enzima, sustancia que es mucho más fácil de utilizar como blanco de drogas. Sería posible que tales drogas modifiquen el reloj biológico de una persona, permitiendo que la persona se adapte más fácilmente a los cambios de horarios debidos a viajes o a los turnos de trabajo, por ejemplo".

Más especulativa, dijo Takahashi, es la idea de que las drogas que controlan los ritmos circadianos puedan ser utilizadas para tratar el trastorno afectivo estacional una depresión causada por la disminución de la luz natural en el invierno o desórdenes psiquiátricos, tales como depresión maníaca, que parecen estar asociados a los trastornos en el sueño.

"El descubrimiento de *CKIε* también nos permitirá estudiar las características cinéticas del sistema del ritmo circadiano", agregó Takahashi. "En este mismo momento, podemos dibujar estos lindos diagramas sobre cómo trabaja el sistema, pero todavía no tenemos ninguna idea sobre las proporciones del proceso. Ahora tenemos a *CKIε* como a una enzima reguladora objetivo, que podemos estudiar en mayor profundidad para estudiar qué hace que el reloj vaya más rápido o más lento en los mamíferos".