

Källa: © Nobelkommittén för fysiologi eller medicin
Illustrator: Mattias Karlén

Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2017: Den biologiska klockan

Text: Lisa Reimegård 

Hormonnivåer, kroppstemperatur, blodtryck och mycket annat varierar över dygnet, i takt med de ständiga skiftningarna mellan dag och natt, mellan ljus och mörker, tack vare en så kallad cirkadisk, eller biologisk klocka – eller egentligen flera. Årets Nobelpris i fysiologi eller medicin tilldelades tre amerikanska forskare som visat hur en sådan klocka kan upprätthålla sin rytm.

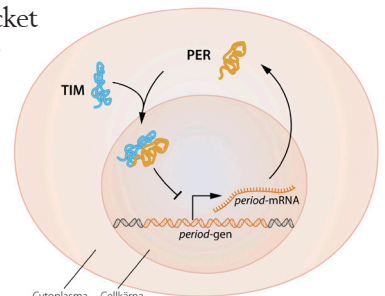
Att organismer anpassar sig efter jordens rotation hade länge varit känt när den första komponenten i den biologiska klockan upptäcktes i bananflugor på 1970-talet. Det var en gen som fick namnet *period*, vars muterade varianter orsakade störningar i dygnsrytmen hos flugorna.

Några år senare, 1984, lyckades två forskarlager parallellt isolera den aktuella genen. I det ena laget fanns Jeffrey Hall och Michael Rosbash, knutna till Brandeis University i Massachusetts, i det andra Michael Young, vid Rockefeller University i New York. Det är dessa tre som nu har belönats med Nobelpriset i fysiologi eller medicin, "för sina upptäckter av molekylära mekanismer som styr cirkadisk rytm".

Jeffrey Hall och Michael Rosbash kunde vidare visa att nivåerna av proteinet PER, som kodas av *period*-genen, oscillerar under en 24-timmarscykel. Proteinmängden är som störst under natten och som minst på dagen. Michael Young upptäckte därefter genen *timeless*, som kodar för proteinet TIM, som också varierar i mängd över dygnet.

Ytterligare forskning av Nobelpristagarna och andra forskare har visat hur PER, TIM och många andra molekyler utgör komponenter i en komplicerad återkopplingsmekanism, där PER hämmar sin egen bildning. Förenklat kan processen beskrivas enligt följande: PER och TIM tar sig tillsammans in i cellkärnan på natten och anri-

kas där, vilket leder till att uttrycket av *period*-genen hämmas. Men när morgonen kommer börjar PER brytas ner, i en process som är delvis ljusberoende, och antalet PER-TIM-komplex i cellkärnan blir lägre. Detta får till följd att *period*-genens aktivitet ökar under dagen, vilket först resulterar i en ökad mängd *period*-mRNA och senare även en ökad mängd PER. När nästa natt kommer är antalet PER-TIM-komplex i cellkärnan återigen tillräckligt stort för att hämma genuttrycket och därmed även produktionen av PER.



Källa: © Nobelkommittén för fysiologi eller medicin.
Illustrator: Mattias Karlén

Den här typen av återkopplingsmekanism kallas för "Transkription-Translation Feedback Loop" (TTFL) och används inte bara för att reglera cirkadisk rytm hos bananflugor – den biologiska klockan hos andra flercelliga organismer bygger på samma princip. Men hos däggdjur är det till exempel inte TIM utan ett annat protein som tillsammans med PER hämmar bildningen av PER.

Hos däggdjur regleras kroppens centrala klocka från en del av hypothalamus i hjärnan som kallas SCN (suprachiasmatiska kärnan). Men de flesta organ och vävnader har även egna klockor, som exempelvis styr hormonfrisättning. Dessa synkroniseras dels av SCN, dels av exempelvis födointag och fysisk aktivitet. ▶

Läs om forskning och övningar kopplade till den biologiska klockan på nästa uppslag!

Aktuell forskning om den biologiska klockan

Vilken roll spelar cirkadisk rytm för vår hälsa och olika sjukdomstillstånd? Detta är frågor som forskare vid Karolinska Institutet arbetar med. I musstudier har de bland annat sett att en rubbad dygnsrytm kan vara ett tecken på en kommande depression och att öronens känslighet för buller varierar över dygnet.

Kronobiologi, den del av biologin som handlar om cirkadisk rytm, intresserar bland annat Sandra Ceccatelli, professor i neurotoxikologi vid Institutionen för neurovetenskap på Karolinska Institutet (KI).

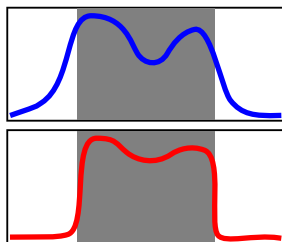
– Många viktiga processer i kroppen följer en cirkadisk rytm och därför är det inte förvånande att flera hälsoproblem förknippas med störningar av den biologiska klockan, säger hon.

Hennes forskargrupp har nyligen upptäckt att möss som exponerades för höga halter av stresshormoner under fostertiden utvecklade ett depressionsliknande beteende, som inte kunde botas med hjälp av ett antidepressivt läkemedel av SSRI-typ* men däremot av ett av SNRI-typ**.

– Dessutom uppvisade mössen en förändrad dygnsrytm långt innan de depressiva symptomen kunde konstateras, säger Sandra Ceccatelli.

Dygnsrytmen bedömdes genom att mäta och jämföra mössens aktivitet i cykler av ljus och mörker, motsvarande dag och natt. Men forskarna upptäckte även att förändringen i dygnsrytm kunde observeras genom att studera hur vissa biomarkörer, molekyler associerade med den biologiska klockan, varierade i nerv- och hudceller.

– Vi har nu påbörjat en klinisk studie där dygnsrytmen hos patienter med depression undersöks med hjälp av aktivitetsarmband och mätningar av hur biomarkörerna varierar i hudceller som isolerats från patienterna. Förhoppningen är att dygnsrytmsanalys i framtiden ska kunna användas för att dels förutsäga vilket antidepressivt läkemedel som har bäst effekt för en enskild patient, dels identifiera i ett tidigt skede vilka personer som löper risk att drabbas av depression.

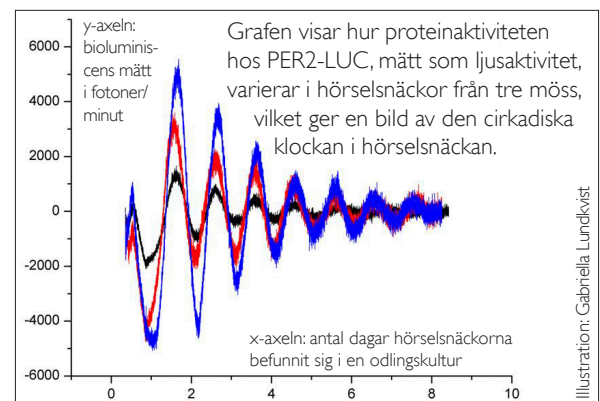


Tack vare den biologiska klockan kan normala möss förutse övergången mellan ljus (inaktiv fas) och mörker (aktiv fas) och justera aktiviteten därefter (möss är nattaktiva). Detta kan visualiseras som en gradvis ökning och minskning i aktivitet före och efter den mörka fasen (se den blå kurvan). Hos möss som exponerats för glukokortikoider (stresshormoner) under fostertiden är denna förmåga nedsatt, vilket resulterar i plötsliga ändringar i aktivitet (se den röda kurvan).

Illustration: Sandra Ceccatelli

Forskaren Gabriella Lundkvist är anknuten till Institutionen för neurovetenskap på KI och är vetenskaplig samordnare vid Max Planck Institute for Biology of Ageing i Tyskland. Hon har studerat uttryck av olika gener kopplade till den biologiska klockan vid schizofreni och bipolär sjukdom. Hon har också undersökt hur stress påverkar den biologiska klockan vid olika tider på dygnet och fann att kvällsstress hos möss, till skillnad från morgonstress, förändrade den molekylära dygnsrytmen.

– Tillsammans med Barbara Canlon*** på KI har jag även upptäckt den biologiska klockan i örat. Vi studerade möss med en luciferas-markör kopplad till klockgenen *period2*. Markören gör att proteinet som produceras, PER2-LUC, avger detekterbart ljus. Genom att ta ut hörselnäcken från mössen och registrera detta ljus kunde vi se att ljusintensiteten och därmed proteinaktiviteten varierade regelbundet, att det fanns en molekylär klocka, i alla celler i hörselnäcken. Vi fann även bland annat att mössen var mer känsliga för buller på kvällen än på morgonen.



* Selektiva serotoninåterupptagshämmare

** Serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare

*** professor på Institutionen för fysiologi och farmakologi på KI

- Mer information om Nobelpriset och cirkadisk rytm: www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017
- BBC Documentary – The Secret Life of Your Bodyclock: www.youtube.com/watch?v=b7xpEH7jvX8
- The Circadian Rhythm and Your Biological Clock in 3 Minutes: www.youtube.com/watch?v=AZUeKoD_3y0
- Om Sandra Ceccatellis forskning: ki.se/en/neuro/ceccatelli-laboratory
- Om Gabriella Lundkvists forskning: www.gabriella-lundkvist.com

Övningar på temat cirkadisk rytm



Text: Britt-Marie Lidesten

Upptäck din egen klocka!

Är du en person som blir trött på kvällen när andra verkar vara som piggast? Eller kanske får du sällan lust att gå och lägga dig innan midnatt? Vår dygnsrytm beror på vår inre klocka som påverkar många av kroppens funktioner. Till exempel beror kvällströttheten på att mängden av hormonet melatonin ökar.

En uppgift i skolan, som knyter an till årets Nobelpris i fysiologi eller medicin, kan vara att eleverna får kartlägga sina sömnvanor. Det blir en bra utgångspunkt för diskussioner om hur mycket man behöver sova i olika åldrar och vilken betydelse sömnen har för funktioner i kroppen och för hur man presterar i skolan. Det kan vara intressant att få en samlad bild av hur sömnvanorna ser ut i klassen genom en anonym enkät.

Gabriella Lundkvist, forskaren som nämns på föregående sida, tipsar om hur man kan undersöka effekten på sömnen vid omställningen mellan sommar- och vintertid. Be eleverna notera vilken tid de vaknar och somnar, en vecka innan tidsomställningen och en vecka efter. Gör därefter en sammanställning av resultaten och fundera på 1) Hur många är kvällsmänniskor och hur många är morgonmänniskor i klassen? Överensstämmer resultatet med vetenskapliga fakta (10–15% är

utpräglade morgonmänniskor och 10–15% utpräglade kvällsmänniskor, medan de flesta är både och). Diskutera i klassen hur tidsomställningen påverkar dygnsrytmen och sömnen och om tidsomställningar är bra eller dåliga. Detta leder till andra frågeställningar som exempelvis: Hur påverkar dygnsrytmen vår prestation och koncentrationsförmåga? När är vi som mest alerta? Borde skolan börja tidigare eller senare?

På webbsidan Automated Morningness-Eveningness Questionnaire (AutoMEQ), www.cet-surveys.com/index.php, finns ett webbaserat frågeformulär alternativt pdf-fil som visar i vilken grad man är kvälls- respektive morgonmänniska. Vårdguiden 1177 har ett sömntest, som visar risken för sömnproblem (sök på "Sömntest"). Dessa frågeformulär, eller ett formulär med frågor som läraren tillsammans med klassen formulerar, kan fungera som underlag för diskussioner.

Om man vill ta reda på mer om den egna sömnen finns gratis mobilappar. Om man lägger mobilen bredvid sig i sängen när man ska sova registreras rörelserna. En normal natt består av 4–5 sömncykler där varje cykel varar 90–120 minuter och består av flera faser.

Linnés blomsterur

Även växter har biologiska klockor som styr dygnsrytmen. En gen* hos växter, som påverkar deras dygnsrytm, liknar en motsvarande mänsklig gen i så hög grad att den mänskliga genen kan sättas in i en växt och vara fullt funktionell. Även motsatsen gäller, att växtgenen fungerar om man sätter in den i defekta mänskliga celler i en cellkultur.

Har du lagt märke till att blommor från olika arter slår ihop sina kronblad vid varierande tider på dygnet? Kanske var de blommande växterna ett hjälpmedel när man inte hade några klockor som vi har idag. Carl von Linné studerade växterna i sin botaniska trädgård i Uppsala och noterade när blommorna öppnades och stängdes. Han skriver om sina upptäckter från år 1748 i de självbiografiska anteckningarna: "Horologium Floræ att se på blommornes öppnande och tillslutande hwad kläckan är om dagen, ifrån morgonen till aftonen, är äfwen af L. upfunnit och blifwer för werlden angenämt". Några exempel från Linnés blomsterur ges i tabellen nedan och många fler finns på hemsidan för Uppsala linneanska trädgårdar, se

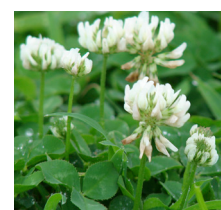
Horologium Floræ enligt Philosophica botanica 1751. Låt eleverna undersöka vilka tider som gäller för några av växterna när våren och sommaren kommer.

Växtart	Öppnar kl	Stänger kl
Sallat	7	10
Höstfibbla	7	15
Vit näckros	7	17

Bladen hos exempelvis vitklöver, harsyra och bönor av olika slag, samt krukväxter eller trädgårdsväxter av släktet *Oxalis*, visar också cirkadiska rytmer genom att de regelbundet fälls ner och reser sig igen. Odlä till exempel bönor och placera plantorna i en låda som hindrar ljusinsläpp. Öppna lådan regelbundet och studera bladen. Reagerar bladen på ljus? Kan man iakttä en inneboende rytm som är oberoende av ljuset? Den biologiska klockan fortsätter att fungera en begränsad period även utan ljus.

* Den aktuella genen kodar för ett histondemetylas som kallas JMJD5 (jumonji domain containing 5).

Referens: Matthew A. Jonesa m.fl. PNAS, December 14, 2010, vol. 107, no. 50, 21623 – 21628



Bladen hos harsyra (överst) och vitklöver (nederst) visar en dygnsrytm.

Foto överst: Simon Koopmann, Wikimedia Commons
Foto nederst: Wikimedia Commons