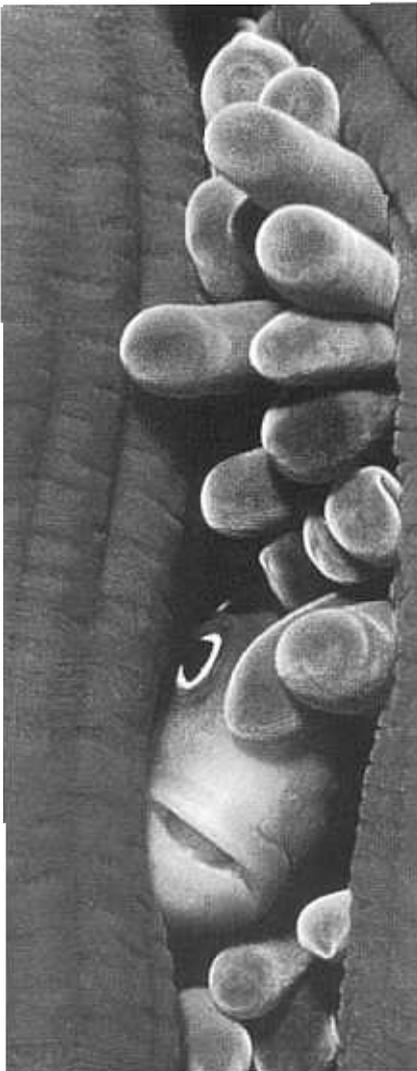


Los **ojos**



del **reloj**



en los **mamíferos**

MANUEL MIRANDA ANAYA



Durante el transcurso del día los animales están expuestos a cambios en la iluminación natural, de tal forma que la conducta de muchos puede estar determinada por las condiciones de luz u oscuridad que les rodean. La luz es un agente de particular importancia para la sincronización de los ritmos circadianos, tanto en animales diurnos como nocturnos, e incluso una luz tan tenue como la de una noche estrellada es suficiente para dar información a los relojes biológicos de los animales.

Los ritmos circadianos permiten que los seres vivos coordinen sus funciones internas con las variaciones ambientales diarias. Éstos se caracterizan por ser endógenos, es decir, que en ausencia de señales ambientales cíclicas se manifiestan con un perio-

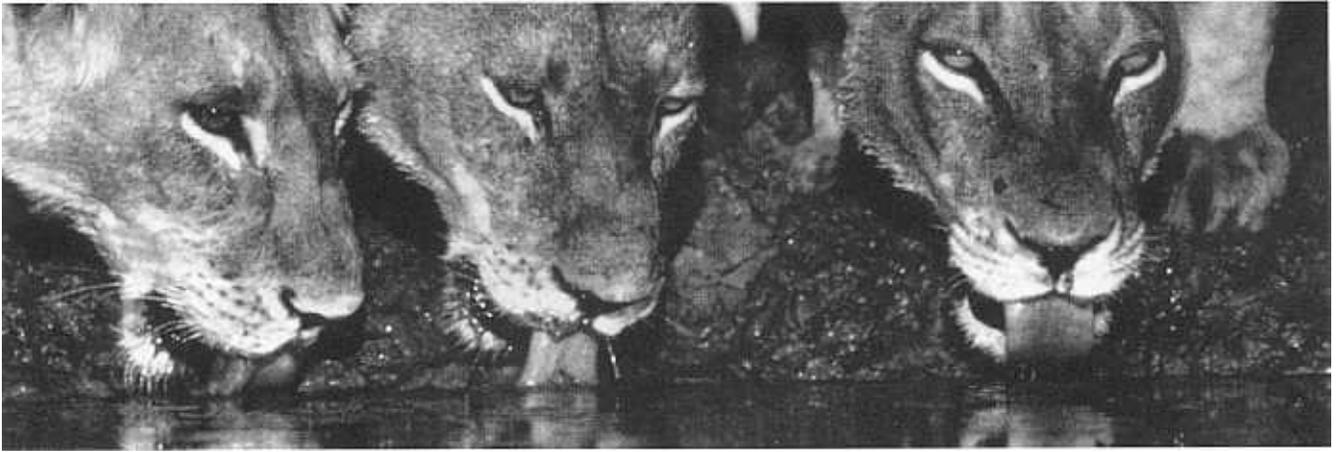
do aproximado al de la rotación de la Tierra (de ahí el término circadiano: circa, cerca y diano, día). Sin embargo, en la naturaleza no parece que los ritmos circadianos presenten periodos distintos al de un día, lo que indica que el mecanismo de generación del ritmo se encuentra ajustado a los ciclos diarios presentes en los factores ambientales.

La sincronización del reloj

Por aproximadamente tres décadas, diversos investigadores han dedicado su atención a la forma en que funciona el reloj circadiano y la manera en que se ajusta a los ciclos diarios. La luz parece actuar sobre el reloj circadiano de dos formas, la primera, conocida como sincronización no pa-

ramétrica, que consiste en la presencia de pulsos de luz a la hora del amanecer y del ocaso, cuya duración es de horas a minutos. Este tipo de estímulos son las señales fóticas a las cuales estaría expuesto un animal nocturno que a lo largo del día se mantiene en su madriguera oscura. La luz ajusta al reloj circadiano únicamente durante estos dos periodos de exposición.

El segundo tipo de sincronización es la paramétrica, en donde la acción de la luz comprende la exposición constante a la irradiación durante la mayor parte del periodo de iluminación. Los animales están expuestos a cambios de intensidad y de variaciones en el espectro de la luz natural. En este tipo de sincronización los ajustes a la velocidad interna



del reloj circadiano se hacen de manera constante mientras se mantenga el periodo de iluminación y su intensidad depende de la hora a la que se presenta la luz y de su propia intensidad.

Los ojos del reloj

La información que da la luz al reloj circadiano es mediada por estructuras sensibles a ella conocidas como fotorreceptores circadianos. Las vías neurales que van del fotorreceptor llegan directamente al sistema que contiene el marcapasos del reloj y no a sistemas de integración de visión. La ubicación de estos fotorreceptores circadianos es diversa según el grupo animal en que se estudie; en invertebrados y vertebrados no mamíferos, por ejemplo, distintos fo-

torreceptores se encuentran fuera de la retina y son conocidos como fotorreceptores extrarretinianos. Aunque la ubicación de estos fotorreceptores es diversa, en general, puede considerarse que existe fotosensibilidad en distintas regiones del sistema nervioso central. Ejemplos típicos en invertebrados incluyen desde crustáceos decápodos que presentan fotorreceptores extrarretinianos en el sexto ganglio abdominal y en el ganglio cerebroide, hasta moscas de la fruta en las cuales casi cualquier parte del cuerpo que contiene la maquinaria molecular del reloj es sensible a la luz.

En los vertebrados no mamíferos la glándula pineal es el fotorreceptor extrarretiniano más reconocido, mientras que en algunas especies de reptiles existe el ojo parietal (también lla-

mado tercer ojo), y en ausencia de los fotorreceptores anteriores, en algunos reptiles su capacidad de responder a la luz es mediante fotorreceptores existentes en el cerebro profundo. En los mamíferos la organización es distinta, ya que la información que da la luz al reloj está mediada por células contenidas exclusivamente en la retina. La pregunta que surge a raíz de estas diferencias es ¿por qué sólo el grupo de los mamíferos es carente de fotorreceptores extrarretinianos?

La retina de los mamíferos

La respuesta a esta pregunta es incierta, sin embargo, diversas hipótesis apuntan a que durante su evolución temprana, los mamíferos pasaron por procesos de selección (a lo que algu-



nos investigadores han llamado “cuello de botella”) que dieron como resultado una reorganización del sistema circadiano entero, y en particular de los fotorreceptores circadianos. Se cree que los primeros mamíferos, al ser nocturnos, dependían de los sistemas fotorreceptores más sensibles para dar la información fótica al reloj circadiano, de tal forma que otros fotorreceptores circadianos menos sensibles fueron perdiendo influencia en los mecanismos centrales del reloj, hasta dejar de ser funcionales como fotorreceptores circadianos. Esta teoría se basa principalmente en el hecho de que actualmente se conocen diversas especies de vertebrados e invertebrados de hábitos nocturnos, que presentan una reducción significativa en la sensibilidad de fotorreceptores extrarretinianos. Algunos ejemplos son la pineal en algunos búhos, que es muy pequeña o incluso ausente, o bien la falta de ojos parietales en reptiles de hábitos principalmente nocturnos. En el caso de los insectos, se discute si la cucaracha también ha perdido fotorreceptores circadianos extrarretinianos. Sin embargo, también es frecuente encontrar especies nocturnas en las que no se cumple esta tendencia.

La diversidad en los fotorreceptores circadianos de los animales parece también ser consecuencia de que cada uno tiene influencia sobre un tipo de oscilador en particular. En los animales no mamíferos existen diversos tejidos, principalmente de origen neural, que funcionan como marcapasos circadianos, ya que son capaces de oscilar de manera autónoma y de coordinar funciones fisiológicas a través del tiempo. Así los animales que presentan diversos marcapasos coordinando distintas funciones, pue-

den a su vez depender de distintos fotorreceptores circadianos. De ahí que en sistemas con múltiples marcapasos, se espera la existencia de múltiples sistemas fotorreceptores circadianos. En el caso de los mamíferos se sabe que el principal marcapasos es el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, y que aunque se presume de la existencia de otro, como el que regula funciones digestivas, no se ha localizado ningún marcapasos en mamíferos de la importancia del núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Al existir un solo marcapasos principal, se mantiene por lo tanto un solo fotorreceptor circadiano, el de mayor sensibilidad a los cambios más tenues en intensidad y en composición espectral de luz.

Hasta el momento se sabe que los mamíferos carecen de fotorreceptores extrarretinianos y que todas las respuestas a la luz son mediadas por la retina. La glándula pineal de los mamíferos, sin embargo, presenta gran parte de los elementos necesarios para la fotorrecepción, pero ésta no responde a la luz; aunque existen algunos reportes de que se puede inducir fotosensibilidad en células cultivadas de la glándula pineal de ratas neonatas.

En la retina, la energía luminosa es transducida por los conos y los bastones, estas células pasan la información a neuronas de segundo y tercer orden, entre las cuales se encuentran las bipolares y posteriormente las ganglionares. En esta red de células (coordinadas también por otras neuronas como amácrinas y horizontales) es donde se lleva la primera fase de integración de la información visual antes de ser transmitida al cerebro. El núcleo supraquiasmático del hipotálamo recibe la infor-





mación lumínica vía el nervio óptico, principalmente por el tracto retinohipotalámico y la hojuela intergeniculada.

¿Dónde se hallan los fotorreceptores?

Se esperaría que los conos y los bastones fueran en sí las células fotorreceptoras, al ser la retina el tejido que media la fotorrecepción circadiana. En diversos experimentos realizados con ratones que presentan una mutación en la cual degeneran bastones y en aquellos en que se ha inducido una degeneración transgénica de conos —considerados como conductualmente ciegos—, las respuestas eléctricas de la retina a un pulso de luz (electrorretinograma) son ausentes y las retinas estudiadas histológicamente muestran pérdida de bastones y de conos; sin embargo, estos anima-

les aún son capaces de sincronizar sus ritmos a ciclos de luz tan tenues como la luz reflejada por la luna. Esto ha sugerido que los fotorreceptores que llevan la información luminosa al reloj son distintos a los conos y bastones.

La evidencia de que no se trata de células involucradas en la visión hace más interesante el problema de su localización, aunque se sabe que tales fotorreceptores residen en la misma retina. Debido a que los fotorreceptores circadianos son distintos a los que intervienen en la visión, los mejores candidatos son las neuronas ganglionares y las bipolares. A raíz de ello surgen interesantes preguntas como ¿cuál es el fotorpigmento que contiene el fotorreceptor circadiano? (la molécula sensible a la luz que inicia el proceso de transducción de la información).

En los conos y bastones, el fotorpigmento es la rodopsina, una combinación entre una molécula fotosensible llamada cromóforo (retinal), el cual es un derivado de la vitamina A, y una proteína conocida como opsina. La sensibilidad espectral de la rodopsina va desde 400 nanómetros (luz violeta-azul) hasta 700 (rojo lejano) y su máxima sensibilidad es a 500 (verde-amarillo). La sensibilidad espectral del reloj circadiano sugiere un cromóforo semejante al retinal de opsina. Los fotorpigmentos base retinal que han sido extraídos de los ratones mutantes *rd* son la melanopsina (que también se encuentra en los melanocitos de la piel de los anfibios) y un tipo de opsina ancestral, localizadas ambas en las células bipolares y ganglionares de la retina.

El segundo candidato es un miembro de la familia de los criptocromos,



los cuales son moléculas fotorreceptoras con base en flavinas del grupo de las fotoliasas. Es decir, que son semejantes a enzimas reparadoras de ADN que dependen de la luz, estas fotorreactivas. En la maquinaria molecular del reloj circadiano, los criptocromos han perdido su actividad de fotoliasa y en la mosca de la fruta *Drosophila* parece ser el único fotorreceptor que media la información lumínica en la maquinaria molecular del reloj. Los criptocromos han sido localizados también en los mamíferos, pero ya no con la función de molécula fotorreceptora como en *Drosophila*, es decir, que parecen estar involucrados en la maquinaria molecular del reloj mismo más que como un fotorreceptor.

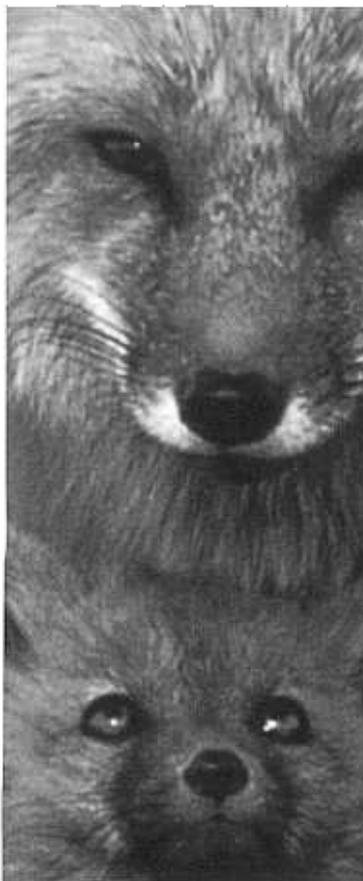
Una manera de estudiar la función de un gen en la fisiología de un organismo es mediante la producción de mutantes para ese gen, lo que significa que éste ha sido eliminado o su expresión ha sido modificada. En este sentido, los ratones mutantes que no producen criptocromos muestran una arritmia total, por lo cual no

sido posible distinguir su papel como fotopigmentos de los fotorreceptores circadianos en estos animales.

Tanto la melanopsina como los criptocromos han sido localizados en células ganglionares, sin embargo, un estudio publicado recientemente en la revista *Science*, muestra que en células ganglionares marcadas progresivamente desde el núcleo subquiasmático del hipotálamo prese-

respuesta a la luz de forma distinta la que tienen los fotorreceptores de la visión. Esto significa que la fisiología de algunas células ganglionares estaría dedicada a recibir y transmitir la información de los cambios de luz diaria hacia el reloj circadiano.

Todo esto nos permite reflexionar sobre cuáles han sido los procesos de selección que han dado lugar a un grupo especializado de células que tiene lugar como fotorreceptores circadianos en los mamíferos. Como costumbre en el desarrollo del conocimiento científico, cada descubrimiento da lugar a más preguntas que a respuestas. Parece que la evolución suele favorecer el mejoramiento de los sistemas existentes, aumentando su eficiencia más que originando nuevos. Ahora no sólo cabe preguntarse ¿por qué los mamíferos presentan fotorreceptores circadianos exclusivamente en la retina? Sino también ¿por qué en la evolución de los fotorreceptores visuales y los fotorreceptores circadianos parece haberse desarrollado tipos tan distintos?



Manuel Miranda Anaya
Facultad de Ciencias,
Universidad Nacional Autónoma de México

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Berson, D. M., F. A. Dunn y M. Takao. 2002. "Transduction by Retinal Ganglion Cells that Express Melanopsin in the Mammalian Retina", en *Science*, vol. 1295, número 57, p. 1070.

Gruart, A., J. M. Delgado, C. Escobar y R. A. Roblero. 2002. *Los relojes que gobiernan la vida*. FCE/SEP, México.

Provencio, I., M. D. Rollag y A. M. Castrucci. 2002. "Photoreceptive Net in the Mammalian Retina", en *Nature*, vol. 415, p. 493.

Van Gelder, R. N. 1998. "Circadian Rhythms of the Clock", en *Current Biology*, pp. 798-803.

IMÁGENES

P. 20: Michele B. Hall, pez payaso dentro de una anémona, detalle, islas Solomon; Tom Camp-

burón caribeño de arrecife, detalle, mar Caribe; P. 21: Frans Lanting, pingüinos emperador, Antártida, 1995. P. 22: Frans Lanting, leonada, detalle, Bonaire, 1990; Kevin Schafer, frailecillo copetón, islas Farallón, EUA. P. 23: Jim Brandenburg, los bosques, detalle, Minnesota, EUA, 1993. P. 24: Tom y Pat Leeson, oso negro, detalle, Alaska, 1984; Michael S. Quinton, búho mayor gris, detalle, EUA, 1984; Michael Fogden, rana arborícola, Ecuador, 1988. P. 25: Wendy S. Bob Rozinski, zorra roja y cachorro, detalle, 1995.