

31 DE ENERO DE 2002

Feromonas controlan el reconocimiento del sexo en ratones

Unos investigadores han encontrado las primeras pistas moleculares que explican cómo un grupo de señales químicas no muy bien entendidas, llamadas feromonas, permite que los ratones distingan a los machos de las hembras.

Al anular el gen para un receptor de feromonas en ratones, los investigadores descubrieron que las feromonas parecen ser importantes para el reconocimiento del sexo. Los ratones knock-out machos no sólo carecían de agresividad hacia otros machos porque no los reconocían como tales sino que inmediatamente intentaban aparearse tanto con machos como con hembras, dijo la autora senior Catherine Dulac, investigadora del Instituto Médico Howard Hughes, en la Universidad de Harvard.

"Asombrosamente, encontramos que al anular este receptor, de alguna forma estábamos desacoplando el comportamiento de apareamiento y la especificidad del sexo para el apareamiento."

— Catherine Dulac

Los descubrimientos de Dulac y sus colegas de Harvard fueron publicados en Internet, el 31 de enero de 2002, en *Science Express*, sitio que ofrece una publicación electrónica rápida para artículos seleccionados que luego aparecerán en la revista *Science*.

Dulac y sus colegas han estado interesados por mucho tiempo en el órgano vomeronasal (OVN), que es una estructura de percepción química que se encuentra en las cavidades nasales de muchos animales y que es anatómica y funcionalmente distinta del sistema olfativo. El OVN, que posee receptores que responden a las feromonas secretadas, se conecta con una parte del cerebro distinta a la que se conecta el sistema olfativo.

“Comúnmente se creía que el OVN controlaba tanto el apareamiento como la agresión, de modo tal que cuando un animal recibía un tipo de feromona, ésta inducía el apareamiento y otro tipo de feromona inducía la agresión”, dijo

Dulac. Para comprender mejor al OVN, los científicos generaron ratones knock-out que carecían de un canal iónico importante, llamado TRP2, que se pensaba mediaba la señalización de las feromonas en el OVN. Estudios anteriores habían revelado que el TRP2 se encontraba exclusivamente en el OVN.

“Para nuestra sorpresa y desilusión, al principio encontramos que estos machos knock-out podían aparearse con las hembras perfectamente”, dijo Dulac. Para comprender por qué sucedía esto, los coautores Markus Meister y Timothy Holy realizaron estudios electrofisiológicos en preparaciones *in vitro* de tejido de OVN de ratones knock-out. Meister y Holy aplicaron orina de ratón que se sabe contiene una mezcla de feromonas al tejido del OVN y utilizaron varios electrodos para medir la actividad eléctrica del tejido obtenido del OVN. Los estudios confirmaron que el OVN proveniente de los ratones knock-out no respondía correctamente a las señales de las feromonas. Estudios fisiológicos adicionales en los ratones knock-out revelaron que las conexiones nerviosas de sus OVN parecían normales, lo que eliminaba la posibilidad de que un defecto durante el desarrollo fuera la razón de que persistiera el comportamiento de apareamiento en los ratones knock-out.

Después de que los científicos establecieron que los ratones tenían OVN cuya única anomalía era que no podían responder a las feromonas, la autora Lisa Stowers, asociada de investigación del HHMI, comenzó a estudiar los efectos que tenía la anulación de *TRP2* en el comportamiento. En un experimento, Stowers roció las espaldas de los ratones machos con orina y los introdujo en las jaulas de los ratones knock-out. Los ratones knock-out no presentaron agresividad hacia sus nuevos compañeros de jaula.

“Es bien sabido que si se pone a un ratón macho en una jaula por un rato, establece a la jaula como su territorio; y si se pone a otro macho en la jaula, éste será atacado”, dijo Dulac. “Y este ataque depende de la capacidad para detectar feromonas del macho residente”.

“Además de esta ausencia de agresividad por parte de los ratones knock-out, Lisa Stowers observó otra cosa muy extraña los machos knock-out intentaron aparearse con los machos intrusos”, dijo Dulac. “Nos tomó cierto tiempo darnos cuenta de lo que esto significaba”, dijo. “Teorizamos que el macho knock-out podría ser sexualmente hiperactivo dispuesto a aparearse con cualquier animal o que no podía detectar la diferencia”.

Los científicos resolvieron el rompecabezas cuando colocaron a los ratones knock-out en jaulas con machos o hembras y encontraron que los ratones knock-out intentaban aparearse con cualquier sexo. Estudios adicionales demostraron que los ratones knock-out emitían las mismas vocalizaciones de ultrasonido relacionadas con el apareamiento cuando estaban en presencia de machos y hembras, demostrando que toda una gama completa de comportamiento de cortejo se veía afectada por la pérdida de TRP2.

“Asombrosamente, encontramos que al anular este receptor, de alguna forma estábamos desacoplando el comportamiento de apareamiento y la especificidad del sexo para el apareamiento”, dijo Dulac. Los

descubrimientos sólo se aplican a ratones, dijo Dulac, dado que la señalización por feromonas puede ser diferente en otros roedores y mamíferos, y se piensa que no se encuentra en primates superiores y en seres humanos.

Dulac enfatizó que el ratón knock-out para *TRP2* podría tener muchos otros efectos, que los científicos todavía no han observado, en el comportamiento controlado por feromonas. “Probablemente sólo hemos visto la punta del iceberg”, dijo. “Todavía no hemos estudiado los efectos de la anulación del gen en las hembras, y quisiéramos descubrir en qué momento se requiere la función del OVN para establecer un comportamiento normal. Se puede imaginar que hay un período durante el desarrollo cuando el ratón necesita tener un OVN en funcionamiento, pero después de un tiempo, el OVN ya no es necesario porque el animal puede contar con otra información sensorial”. Además, dijo Dulac, el ratón knock-out para *TRP2* les permitiría a los científicos rastrear el circuito neuronal por el cual las señales de las feromonas permiten que los ratones discriminen el sexo.