

23 DE MARZO DE 2007

Estudios genéticos dotan a ratones de nueva visión de colores

Aunque los ratones, como la mayoría de los mamíferos, típicamente ven el mundo con una gama de colores limitada -similar a lo que ven algunas personas con acromatopsia al rojo y verde- unos científicos han transformado su visión al introducir un único gen humano en un cromosoma de ratón. El gen humano codifica para un sensor de luz que los ratones no poseen normalmente y su inserción permitió que los ratones distinguieran colores como nunca antes lo habían hecho.

En un estudio publicado en el número del 23 de marzo de 2007, de la revista *Science*, investigadores del Instituto Médico Howard Hughes en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, junto a investigadores de la Universidad de California en Santa Barbara, demostraron en una serie de pruebas de visión de color, diseñadas de forma inteligente, que la modificación genética permite que los ratones vean y distinguan un espectro más amplio de ondas de luz. Los experimentos fueron diseñados para determinar si los cerebros de los ratones alterados genéticamente podían procesar eficientemente información sensorial proveniente de los nuevos fotorreceptores en sus ojos. Entre los mamíferos, este tipo más complejo de visión de los colores sólo se ha observado en primates y, por lo tanto, los cerebros de ratones no necesitaron evolucionar para realizar estas discriminaciones.

"Lo que estamos observando en estos ratones es el mismo evento evolutivo que sucedió en uno de los ancestros distantes de todos los primates y que en última instancia llevó a la visión de color tricromática que ahora disfrutamos."

— **Jeremy Nathans**

Las nuevas habilidades de los ratones diseñados genéticamente indican que el cerebro mamífero posee una flexibilidad que permite una mejora casi instantánea en la complejidad de la visión de los colores, dicen los autores senior del estudio, Gerald Jacobs y Jeremy Nathans.

La evolución de la visión de los colores ha sido un tema de estudio intensivo durante más de tres décadas. La nueva investigación es la más definitiva hasta el momento en aclarar los primeros pasos que llevaron a la aparición de la tricromacia -variedad de visión de los colores que se encuentra hoy en la mayoría de los primates, entre los que se encuentran los seres humanos-.

Lo que estamos observando en estos ratones es el mismo evento evolutivo que sucedió en uno de los ancestros distantes de todos los primates y que en última instancia llevó a la visión de color tricromática que ahora disfrutamos, dijo Nathans.

La tricromacia depende de tres tipos de células fotorreceptoras de la retina que absorben preferentemente luces en distintas longitudes de onda. Se las conoce como células conos y cada tipo contiene una clase particular de proteína sensor que absorbe luz. Las células conos (S) que son sensibles a la longitud de onda corta son las más sensibles a las luces azules, las células conos (M) que son sensibles a la longitud de onda mediana son las más sensibles a las luces verdes y los conos (L) que son sensibles a la longitud de onda larga son los más sensibles a las luces rojas. Cuando la luz impacta la retina y activa las células conos, el cerebro compara las respuestas de los fotorreceptores S, M y L, y la evaluación que el cerebro realiza de sus niveles relativos de activación es lo que percibimos como color.

La mayoría de los mamíferos, entre los que se encuentran los ratones, son dicrómatas, ya que sólo poseen pigmentos de conos S y M. Por consiguiente, sólo pueden distinguir una fracción de las longitudes de onda que pueden distinguir los seres humanos. John Mollon, en la Universidad de Cambridge, ha sugerido que la evolución de la tricromacia habría permitido que los primates discriminen entre la fruta inmadura, que es típicamente verde, y las frutas rojas y anaranjadas maduras. De modo recíproco, los colores de las frutas maduras podrían haber coevolucionado con la tricromacia primate, dado que los animales capaces de reconocer y comer las frutas maduras habrían ayudado a las plantas al diseminar sus semillas.

Nathans, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en Johns Hopkins, comenzó a resolver la estructura de los pigmentos humanos S, M y L y la base genética de la variación de la visión humana de los colores en los años 80. Al mismo tiempo, Jacobs, en la UCSB, descifró el mecanismo genético distintivo que da lugar a la visión de color tricromática en primates del Nuevo Mundo (sudamericanos). La combinación de su trabajo ha sugerido que el tipo de visión tricromática de los colores que poseen los monos del Nuevo Mundo también podría ser el precursor evolutivo de la forma que se encuentra entre los primates del Viejo Mundo (africanos), entre los que se encuentran los seres humanos.

En el estudio actual, los investigadores se propusieron repetir lo que la mayoría de los científicos había considerado el paso crucial en la evolución de la visión de color tricromática de primates: la introducción del gen receptor L. Su objetivo era determinar si ese único gen podía alterar la percepción sensorial de un animal. No ha sido claro, explicó Jacobs, si la

simple adición de un fotopigmento es suficiente para producir una nueva dimensión de visión de colores o si se podría necesitar, además, algunos cambios en el sistema nervioso.

En 2003, Nathans y Jacobs, junto con Markus Meister, de la Universidad de Harvard, presentaron sus estudios iniciales en ratones diseñados genéticamente que llevaban el gen receptor L en lugar del gen receptor M. Dado que estos genes se encuentran en el cromosoma X, están sujetos a un proceso conocido como inactivación del cromosoma X. En mamíferos, cada célula femenina tiene dos cromosomas X, mientras que cada célula masculina tiene un solo cromosoma X. La inactivación de X sólo ocurre en las hembras y resulta en el silenciamiento de la mayoría de los genes en uno de los cromosomas X en cada célula. Dado que las distintas células eligen silenciar uno u otro cromosoma X, los ratones hembras, diseñados para tener una copia de cada uno de los genes receptores M y L, expresan el receptor M en algunas células conos y el receptor L en otras células conos. Estos dos tipos distintos de conos están mezclados entre sí a lo largo de la superficie de la retina. Este mecanismo basado en la inactivación de X para producir receptores M y L en distintas células conos es el mismo que Jacobs había identificado anteriormente en primates del Nuevo Mundo. Para el estudio actual, el equipo seleccionó ratones que poseían proporciones aproximadamente iguales de células conos M y L, y comparó su visión con la de ratones normales.

El grupo de Jacobs en la UCSB desarrolló pruebas de comportamiento para determinar si los ratones hembras podían discriminar entre luces de colores comparando la activación relativa de células conos M y L. Los investigadores realizaron decenas de miles de pruebas en las cuales dos longitudes de onda o intensidades de luz distintas se exhibieron sobre tres paneles de prueba. Cuando los ratones identificaron correctamente qué panel era distinto de los otros dos, recibieron una gota de leche de soja como recompensa. Los ratones alterados genéticamente demostraron su nueva capacidad visual eligiendo el panel correcto en un 80 por ciento de los ensayos. Por el contrario, los ratones normales sólo realizaron la elección correcta un tercio de las veces, que es el resultado que se obtendría aleatoriamente distinguiendo entre los tres paneles.

Según los científicos, sus resultados tienen implicaciones no sólo para la evolución de la visión de color, sino que también para la evolución de los sistemas sensoriales en general. Experimentos anteriores con los sistemas visuales, olfativos (olor), y gustativos (gusto) han sugerido que el introducir un receptor sensorial nuevo puede ampliar el rango de percepción sensorial de un animal, alterando su comportamiento y actividad nerviosa. Jacobs hizo notar que el nuevo estudio es el primero en demostrar que estos cambios genéticos simples pueden tener efectos aún más profundos. Simplemente cambiando las proteínas del receptor, no sólo se puede extender la gama de información que un animal podría ser capaz de detectar, sino que también si el sistema nervioso tiene la plasticidad que hemos visto en estos ratones, se puede extraer una nueva dimensión de experiencia, explicó.

Nuestra observación de que el cerebro de ratón puede utilizar esta información para hacer discriminaciones espectrales implica que alteraciones

en genes receptores podrían tener un valor selectivo inmediato no sólo porque amplían la gama o los tipos de estímulos que puedan ser detectados sino porque también permiten que un sistema nervioso plástico discrimine entre estímulos nuevos y existentes, escribieron los autores en el artículo de *Science*. Cambios genéticos adicionales que refinan el circuito neural en etapas posteriores para extraer información sensorial de forma más eficiente podrían entonces continuar a lo largo de muchas generaciones.