

30 DE MARZO DE 2000

## Investigadores identifican el único fotorreceptor del ritmo circadiano

Cuando un animal es expuesto a luz constante e intensa, el reloj interno se confunde, perdiendo por completo el sentido del día y la noche. Las moscas de la fruta presentan la misma reacción y se predice que los seres humanos respondan en forma semejante. Sin embargo, en los laboratorios de Michael Rosbash, investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), y de Jeffrey Hall, en la Universidad de Brandeis, hay una cepa de moscas mutantes que mantienen su reloj constante cuando son bombardeadas con luz intensa.

Las moscas llevan un pigmento que responde a la luz inactivándose, llamado criptocromo. Los experimentos de Rosbash y sus colegas indican que el criptocromo dCRY de la mosca es quizás la única molécula fotorreceptora a través de la cual la luz regula el ritmo circadiano de la mosca, el reloj biológico universal y exacto de 24 horas que gobierna el sueño y la vigilia, el descanso y la actividad, la temperatura corporal, el rendimiento cardíaco y muchas otras funciones.

---

"Un sello distintivo de cada organismo experimental, desde las moscas de la fruta hasta los ratones, es que la luz intensa y constante hace que el ritmo circadiano normal se vuelva arrítmico, esencialmente se enloquece."

— **Michael Rosbash**

---

En un artículo publicado en el número del 30 de marzo de 2000, de la revista *Nature*, Rosbash, Hall y Patrick Emery, de la Universidad de Brandeis, y Ralf Stanewsky de la Universidad de Regensburg, en Alemania, muestran que moscas mutantes, llamadas moscas *cry<sup>b</sup>*, que tienen un gen criptocromo dCRY defectuoso, presentan una respuesta aberrante a la iluminación intensa y constante.

"Un sello distintivo de cada organismo experimental, desde las moscas de la fruta hasta los ratones, es que la luz intensa y constante hace que el ritmo circadiano normal se vuelva arrítmico, esencialmente se enloquece", dijo Rosbash.

"Sin embargo, encontramos que estas mutantes *cry<sup>b</sup>* no mostraron tal arritmia bajo condiciones de luz constante, de acuerdo a lo medido por su actividad. Si hubieran otros fotorreceptores circadianos aparte de dCRY, entonces la luz constante debiera haber producido tal arritmia".

"El descubrir que estas moscas siguen siendo rítmicas bajo la luz constante, realmente comienza a probar que dCRY es el principal fotorreceptor del ritmo circadiano en este organismo, porque no hay otros fotorreceptores que puedan recoger la señal de la luz y llevar el reloj a una arritmia afuncional", dijo.

Las moscas mutantes *cry<sup>b</sup>* todavía presentan un significativo misterio, dice Rosbash, porque presentan un ciclo rítmico diario normal de actividad de luz y oscuridad, aun con moléculas fotorreceptoras presumiblemente inactivadas.

"Una posibilidad es que todavía exista un poco de función restante en el criptocromo de la mutante *cry<sup>b</sup>*", dijo. "Otra posibilidad es que siga habiendo otra ruta de ingreso al sistema circadiano, pero no una ruta circadiana verdadera. Puede ser que la luz que entra en los ojos cosquillee el reloj biológico interno con bastante información sobre el mundo exterior para mantenerlo sincronizado con el ciclo de la luz y la oscuridad".

O, dijo Rosbash, el mismo aspecto de una señal luminosa puede causar en las moscas una "respuesta sorpresa", que es suficiente para fijar su reloj biológico interno al horario del día.

Los próximos esfuerzos de los científicos serán los de identificar moscas mutantes con potenciales defectos en la vía que une dCRY a las proteínas dentro de los marcapasos centrales. "Al explorar a otras mutantes que sigan siendo rítmicas bajo la luz constante, podríamos ser capaces de identificar a las proteínas que sirven de uniones entre dCRY y el mecanismo del reloj central".

"Hay realmente muy poca evidencia sobre cómo la proteína dCRY se conecta, realmente, con el mecanismo del reloj que está gobernado por los genes *período*, *atemporal*, *reloj* y *ciclo*", dijo Rosbash. "Probablemente, haya una cierta clase de cambio de conformación en la proteína dCRY- cuando absorbe un fotón de luz -que afecta, de alguna manera, el mecanismo del reloj. Pero en la actualidad, el sistema es prácticamente una caja negra".

Según Rosbash, la aplicación de los resultados sobre la fotosensibilidad circadiana de las moscas de la fruta a los mamíferos es problemática, en este momento, porque todavía no se ha identificado un fotorreceptor circadiano en mamíferos. Las moléculas de criptocromo de mamíferos parecen estar implicadas en el mecanismo del reloj central, más que en la detección de la luz, dijo.