



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE

---

---

# POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE CIENCIAS

**EFFECTO DEL FOTOPERIODO DE DÍAS  
CORTOS Y LARGOS SOBRE LA  
ESTRUCTURA DEL RITMO DE ACTIVIDAD  
LOCOMOTRIZ Y EL SUEÑO EN EL JERBO  
DE MONGOLIA *Meriones unguiculatus***

# TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE  
**MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS  
(BIOLOGÍA EXPERIMENTAL)**

P R E S E N T A  
CINTHIA ROCÍO JUÁREZ TAPIA

**DIRECTOR DE TESIS: DR. MANUEL MIRANDA ANAYA**

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR: DRA. PILAR DURÁN HERNÁNDEZ  
DR. JAVIER VELÁZQUEZ MOCTEZUMA**

MÉXICO. D.F.

AGOSTO, 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS  
FACULTAD DE CIENCIAS  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**OFICIO FCIE/DEP/376/11**

ASUNTO: Autorización de prórroga para obtener el grado.

**DR. MANUEL ENRIQUE VÁZQUEZ VALDÉS**  
COORDINADOR DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN DEL POSGRADO  
DIRECCIÓN GENERAL DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
Presente

Por medio de la presente me permito informar a usted que el Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas, en su reunión del día 13 de junio del año en curso, **autorizó una prórroga hasta el 31 de agosto de 2011** al(a) alumno(a) **CINTHIA ROCÍO JUÁREZ TAPIA** con número de cuenta **97146603** para obtener el grado de **Maestro(a) en Ciencias Biológicas (Biología Experimental)**.

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Cd. Universitaria, D. F., a 28 de junio de 2011

**COORDINADORA DEL PROGRAMA**

*M. del Coro Arizmendi*

**DRA. MARÍA DEL CORO ARIZMENDI ARRIAGA**

MCAR/ASR/ mnm



## **AGRADECIMIENTOS**

Al posgrado en Ciencias Biológicas de la Universidad nacional Autónoma de México por contribuir en mi formación académica.

Al Concejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por otorgarme el apoyo económico y facilidades para realizar mis estudios de Posgrado (Clave de Becario: 220328 y CVU: 261883).

Con mucho cariño y afecto al Dr. Manuel Miranda Anaya por la orientación, espacio, tiempo y apoyo para llevar a cabo este proyecto; así como por su valiosa amistad.

A los miembros del comité tutorial: Dra. Pilar Durán Hernández por proporcionarme siempre de muy buena manera sus conocimientos y orientación durante el desarrollo y conclusión de mi trabajo.

Al Dr. Javier Velázquez-Moctezuma por orientarme semestre a semestre y brindarme su apoyo para la consolidación de mi proyecto. De manera muy personal y entrañable, porque también fue y es parte de esto al Dr. León Cintra McGlone (Q.E.P.D), por su invaluable asesoría.

## AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A mi maravillosa familia por brindarme su apoyo en todas mis decisiones. A mi papá por respetar mis elecciones y estar siempre conmigo; a mi gran madre por darme todo su amor; a mis hermanos: Adolfo y Eric por compartir etapas suyas y mías. A Lizeth Lozano por ser parte de ésta familia y a la maravillosa existencia de Natalia Juárez Lozano por llenar tanto la mía.

A David Hernández por seguir aquí pese a todo y generando amor. ¡Te amo!

A mi otro big brother: Andrés Juárez por creer en mí. A nuestra hermanita Vanessa Juárez por ser ejemplo de fortaleza. Y a mi tío Andrés por los grandes momentos compartidos, porque “lo importante no es llegar, si no mantenerse”.

A mi tía Chelo por ser una mujer con tanta fuerza interna.

A las grandes mujeres que siempre estuvieron y permanecen conmigo en todo momento: Elena Méndez, Johanna Flores, Kristel Gopar, Alejandra Barrios, Angela páramo, Vania Carmona (gracias por ayudar en la redacción), Airam, “Pity”, Erandi, Fernanda, Mayra Palomino, Esther Hernández, Xitlalli Villanueva y a la Dra. Marisol Menéndez

A los grandes amigos que también forman parte de mi vida: Alán, Christian, Germán, Tona, Javier, Rubén Galicia, Charbel, “El Magalo”, Uriel, Gustavo, Memo, Charles y Mario.

Al power trío que no deja de darme tanto y enseñarme que sí se puede: Sylvia Juárez y Jacques Pozos.

A todas las personas que estuvieron conmigo en momentos difíciles durante el desarrollo de este trabajo, alentándome a continuar (Guajazos, ED, banda de la Balbuena, la banda de la Facultad, la banda de la secu, Familia Castañón-Chalico, Familia Juárez, Familia Tapia, Familia Hernández-Montes de Oca, la banda de los congresos)

Al grupo de cronobiología de la Facultad de Ciencias, UNAM.

## **DEDICATORIA**

### **A mis padres:**

Roció Tapia Olvera  
Adolfo Juárez Peña

### **A mis hermanos:**

Adolfo Juárez Tapia  
Eric A. Juárez Tapia

# I. ÍNDICE

Apartados	Páginas
<b>I. ÍNDICE</b> .....	iv
<b>II. ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	vi
<b>III. ABREVIATURAS</b> .....	viii
<b>IV. RESUMEN</b> .....	x
<b>V. ABSTRACT</b> .....	xii
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1.1 Ritmos circadianos.....	1
1.1.1 Bases moleculares del reloj.....	3
1.1.2 Aferencias y eferencias del núcleo supraquiasmático.....	4
1.1.2.1 Vías de entrada.....	4
1.1.2.2 Vías de salida.....	5
1.2 Fototransducción.....	6
1.3 Fotoperiodo.....	7
1.4 Modelos de medición del fotoperiodo.....	7
1.4.1 Modelo del reloj de arena.....	7
1.4.2 Modelo de coincidencia externa de Bünning.....	8
1.4.3 Modelo de coincidencia interna de Pittendrigh.....	9
1.5 Sincronización, fotoperiodismo y osciladores.....	10
1.6 Relación entre los cambios luminosos y su efecto sobre los ritmos biológicos.....	13
1.6.1 La melatonina y el fotoperiodo.....	14
1.7 El ciclo sueño-vigilia.....	17
1.7.1 Fisiología del sueño.....	19
1.7.2 Regulación homeostática y circadiana del sueño.....	24
1.7.3 La melatonina y el sueño.....	28
1.8 El jerbo.....	29
1.8.1 Biología y distribución geográfica.....	29
1.8.2 Respuestas fotoperiódicas en el jerbo de Mongolia.....	30
1.8.3 El jerbo como modelo de estudio en ritmos circadianos y el sueño.....	31
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	33
<b>3. HIPÓTESIS</b> .....	33
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	34
4.1 General.....	34

4.2 Particulares.....	34
<b>5. MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>35</b>
5.1 Diseño experimental .....	35
5.1.1 Obtención y mantenimiento de animales.....	35
5.1.2 Registro de actividad locomotriz.....	36
5.1.3 Fotoperiodos.....	36
5.1.4 Registro de sueño.....	37
5.2 Análisis de datos.....	38
5.2.2 Registro de actividad.....	38
5.2.2 Registro de sueño.....	38
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
6.1 Actividad locomotriz.....	39
6.1.1 Respuesta a fotoperiodos de días largos.....	39
6.1.2 Respuesta a fotoperiodos de días cortos.....	42
6.1.3 Análisis comparativo de actividad entre DL y DC.....	44
6.2 Ciclo sueño-vigilia.....	47
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>55</b>
7.1 Actividad locomotriz.....	55
7.2 Ciclo sueño-vigilia .....	60
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>64</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>65</b>

## II. ÍNDICE DE FIGURAS

---

- Figura 1** a)Modelo de la constitución del sistema circadiano  
b)Funcionamiento del sistema circadiano en mamíferos
- Figura 2** Modelo del reloj de arena de la medición del fotoperiodo
- Figura 3** Modelo de Bünning de medición del fotoperiodo
- Figura 4** Funcionamiento del modelo de coincidencia externa
- Figura 5** Modelo de Pittendrigh y Daan (1976) para los osciladores de mañana (M) y noche (E) en mamíferos.
- Figura 6** Vía del recorrido de la información fótica desde el ojo hasta la glándula pineal en rata
- Figura 7** Modelo de las redes responsables de la vigilia, sueño de ondas lentas (SOL) y sueño de movimientos oculares rápidos (MOR)
- Figura 8** Modelo de la regulación del ciclo sueño-vigilia dada por el proceso homeostático, circadiano y ultradiano
- Figura 9** Diagrama de la regulación integradora del NSQ hacia diversos centros hipotalámicos
- Figura 10** Diagrama del protocolo experimental
- Figura 11** Fotografía del sistema de registro de actividad locomotriz
- Figura 12** Actogramas de doble gráfica de jerbos sometidos a la transición del fotoperiodos de DL
- Figura 13** Actograma de doble gráfica de jerbo sometido a DL y sus respectivos perfiles promedio de actividad en CTL y DL
- Figura 14** Actogramas de doble gráfica de jerbos sometidos a la transición del fotoperiodos de DC
- Figura 15** Actograma de doble gráfica de jerbo sometido a DC y sus respectivos perfiles promedio de actividad en CTL y DC
- Figura 16** Gráfica del promedio ( $\pm$ EE) del total de movimientos en cinco días continuos en jerbos sometidos a DL (N=8) y DC (N=10) comparados con sus controles (CTL, N=18)
- Figura 17** Gráfica del promedio del total de movimientos ( $\pm$  EE) en la fotofase y escotofase durante CTL, DL y DC
- Figura 18** Gráfica de perfil de distribución de actividad en un ciclo de 24 horas según el promedio de movimientos durante cada hora en CTL, DL y DC
- Figura 19** Electrocoritocograma y electromiograma de los estados de vigilancia identificados en jerbos de Mongolia registrados por medio de acqknowledge

- Figura 20** Gráfica del porcentaje de tiempo de registro para vigilia, SOL y MOR durante 24 horas continuas en los jerbos durante CTL, DL y DC
- Figura 21** Gráficas de los porcentajes del promedio del tiempo de registro ( $\pm$  EE) durante 24 horas continuas para vigilia (A), SOL (B) y MOR (C) según la fase de luz y de oscuridad
- Figura 22** Gráficas de los perfiles de distribución (dobles) cada dos horas durante las 24 horas de registro de todos los estados de vigilancia (Vigilia, SOL y MOR) en los jerbos durante CTL, DL y DC
- Figura 23** Gráfica de los perfiles promedio ( $\pm$  EE) de distribución de los diferentes estados de vigilancia (vigilia, SOL y MOR) en cada fotoperiodo (CTL, DL y DC) según la cantidad de minutos/hora con la que se presentan durante 24 horas de registro
- Figura 24** Gráfica del porcentaje promedio ( $\pm$  EE) del tiempo de vigilia y sueño total de los jerbos en los diferentes fotoperiodos (CTL, DL y DC) durante la fotofase y escotofase

## II. ABREVIATURAS

---

<b>5HT</b>	Serotonina
<b>ADA</b>	Adenosina
<b>AMPc</b>	Adenosín monofosfato cíclico
<b>AVP</b>	Vasopresina
<b>CGR</b>	Células ganglionares de la retina
<b>CREB</b>	Elementos de respuesta unidos a AMPc
<b>Cry</b>	Gen <i>Cryptochrome</i> (Criptocromo)
<b>CK</b>	Caseína kinasa
<b>CTL</b>	Fotoperiodo control (12:12)
<b>DC</b>	Fotoperiodo de días cortos (08:16)
<b>dDPMe</b>	Núcleo reticular mesencefálico profundo
<b>DL</b>	Fotoperiodo de días largos (16:08)
<b>DMH</b>	Núcleo dorsomedial hipotalámico
<b>DPGi</b>	Núcleo reticular paragigantocelular dorsal
<b>DRN</b>	Núcleo del Rafé dorsal
<b>E</b>	Oscilador <i>Evening</i>
<b>EEG</b>	Electroencefalograma
<b>EMG</b>	Electromiograma
<b>GABA</b>	Acido gama amino butírico
<b>GCS</b>	Ganglio Cervical Superior
<b>GiV</b>	Núcleo reticular gigantocelular ventral
<b>Gly</b>	Glicina
<b>Hert</b>	Neuronas secretoras de hipocretinas (orexinas)
<b>HIG</b>	Hojuela intergeniculada
<b>HIS</b>	Histamina
<b>LC</b>	Locus coeruleus
<b>LDT</b>	Núcleo latero dorsal tegmental
<b>LH</b>	Hipotálamo lateral
<b>M</b>	Oscilador <i>Morning</i>
<b>MAPKs</b>	Proteincinasas activadas por mitógenos
<b>MCH</b>	Hormona concentradora de melanina

<b>MnPn</b>	Núcleo medio preóptico
<b>MOR</b>	Sueño de movimientos oculares rápidos
<b>MPO</b>	Área preóptica media
<b>NA</b>	Noradrenalina
<b>NSQ</b>	Núcleo supraquiasmático
<b>on-MOR</b>	Neuronas de encendido de sueño MOR
<b>PB</b>	Núcleo parabranciales
<b>PACAP</b>	Neuropéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria
<i>per</i>	Gen <i>Period</i> (Periodo)
<b>PG</b>	Péptido liberador de gastrina
<b>PGO</b>	Núcleo pontogeniculo occipital
<b>PH</b>	Hipotálamo posterior
<b>PnC</b>	Núcleos pontinos caudales
<b>PnO</b>	Núcleos pontinos orales
<b>POA</b>	Área preóptica hipotalámica
<b>PPT</b>	Núcleo pedúnculo pontino tegmental
<b>PT</b>	<i>Pars tuberalis</i>
<b>PVTa</b>	Tálamo paraventricular anterior
<b>REV-ERB</b>	Receptores nucleares huérfanos
<b>ROR</b>	Ácidos retinoicos asociados
<b>SLD</b>	Núcleo sublaterodorsal
<b>SNAT</b>	Enzima serotonina-N-acetiltransferasa
<b>SOL</b>	Sueño de ondas lentas
<b>SPZ</b>	Zona adyacente subparaventricular
<b>SRAA</b>	Sistema reticular activados ascendente
<b>TMN</b>	Núcleo tuberomamilar
<b>TRH</b>	Tracto retino hipotalámico
<b>VIP</b>	Péptido intestinal vasoactivo
<b>vIPAG</b>	Sustancia gris periacueductal
<b>vIPAG</b>	Área periacueductal ventrolateral gris
<b>VLPO</b>	Núcleo preóptico ventrolateral
<b>vSPZ</b>	Zona subparaventricular ventral

## IV .RESUMEN

---

La cantidad de horas-luz en un ciclo de 24 horas, es conocida como fotoperiodo, éste puede producir alteraciones en el sistema circadiano de varios organismos, incluyendo a los mamíferos; lo que puede reflejarse en diversas funciones fisiológicas y /o conductuales tales como la actividad locomotriz, la secreción de hormonas y el ciclo sueño-vigilia.

El jerbo de Mongolia *Meriones unguiculatus*, presenta cambios en la estructura de su actividad dependiendo del protocolo de iluminación que se emplee, esta especie se caracteriza como semidiurno o crepuscular y se han observado cambios fisiológicos estacionales dependientes del fotoperiodo. Así, el objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos que tienen diferentes fotoperiodos: uno correspondiente a Días Largos (DL, 16 h de luz) y otro a Días Cortos (DC, 08 h de luz) sobre la estructura del ritmo de actividad locomotriz y la distribución del ciclo sueño vigilia en el jerbo de Mongolia.

Los resultados obtenidos indican que el ritmo de actividad se organiza en función del fotoperiodo usado; de tal forma que bajo condiciones de LO12:12 (CTL) se observó un patrón bimodal con un componente que respondió al encendido de las luces y otro componente que se presenta al comienzo de las horas de oscuridad. Los DL incrementaron el total de movimientos cuantificados en la actividad libre ambulatoria, mientras que los DC los disminuyeron; además se presentó un perfil característicamente diurno tanto en DL como en LO12:12; mientras que en DC la tendencia se dio hacia un hábito nocturno y arrítmico.

De acuerdo al análisis de los resultados obtenidos del ciclo sueño-vigilia mediante electrocorticograma, se observó que los jerbos son organismos que pasan despiertos más del 65% del tiempo del registro durante 24 h continuas en el fotoperiodo LO12:12. Tanto en DC como en DL incrementaron la vigilia a expensas de ambos tipos de sueño. Sin embargo, no parece afectarse la homeostasis del sueño de ondas lentas (SOL), pese a que en ambos se presentó una disminución del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR). En conclusión, de acuerdo a la cantidad con que se

presentan los estados de vigilancia en cada fase, los jerbos tienen una tendencia a ser organismos propiamente diurnos; sin embargo, los cambios en la duración de la cantidad de luz alteran la distribución de tales estados.

## V. ABSTRACT

---

The amount of light in a 24h day cycle is a fact known as photoperiod, and it can produce alterations in the circadian system of many organisms including mammals; which can be seen in diverse physiological and behavioral functions, such as the locomotor activity, hormone release and the sleep/wake cycle.

The mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) shows changes of its locomotor activity patterns, according with the illumination protocol used, and may display a diurnal or crepuscular behavior. This species show also seasonal changes in breeding behavior. The aim of the present work was to evaluate the effect of two different light protocols: Long days (16 h light in a 24 h cycle) and short days (8 h light in a 24 cycle) on the locomotor activity structure and sleep and compares with the shown in a reference 12:12 light cycle.

Results obtained indicate that the locomotor activity rhythm was organized regarding the photoperiod used, in such way that in reference protocols of 12:12, gerbils showed a bimodal pattern with an activity bout near lights on and the second component associated to lights off. Long days exposure increased the total amount of locomotor activity and gerbils maintain the diurnal profile as seen in 12:12; while it gets shorter in short days locomotor activity becomes nocturnal or arrhythmic. Analysis of the sleep patterns evaluated by means of electrocorticogram, indicates that gerbils remained awake for about the 65% of the time in a 24h recording when maintained in light dark cycle of 12:12. By other hand, either long or short day photoperiod increased the wake state, reducing the rapid eye movement (REM) sleep, no significant changes were observed in slow wave sleep (SWS). In animals held in 12:12, a reduction of the sleep was consistent with the activity patterns shown in locomotor activity.

The aforementioned indicate the gerbils are diurnal organisms but such activity and sleep pattern is labile and may be altered regarding with different photoperiods

# INTRODUCCIÓN

## Ritmos circadianos

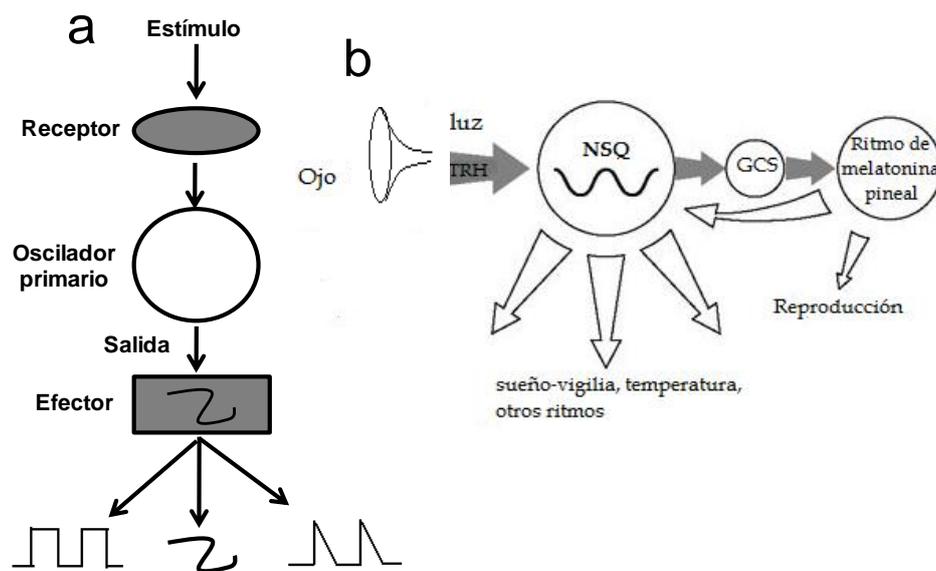
Los ritmos circadianos (*circa*: cerca; *diano*: día; Halberg, 1969) se caracterizan por manifestarse aproximadamente cada 24 horas. Estos se consideran endógenos pues persisten sin estímulos externos; este fenómeno puede apreciarse cuando se mantiene a un organismo en condiciones constantes en las cuales el ritmo se manifiesta con su periodo endógeno, a lo que se le conoce en inglés como “free running” y es traducido como “libre curso”. Los ritmos pueden ser sincronizados por estímulos ambientales cíclicos, conocidos como *zeitgebers* (*del alemán zeit=tiempo, geber=dador*); el principal sincronizador es el ciclo de luz-oscuridad, aunque existen otros sincronizadores importantes como el alimento y la temperatura. Una característica primordial de la sincronización es que permite a los organismos anticiparse a eventos periódicos. Los ritmos circadianos también se caracterizan porque la duración del periodo es independiente de la temperatura ambiental, a lo que se le conoce como compensación de la temperatura (Pittendrigh, 1954, revisado en Johnson, *et al*, 2004).

Se ha propuesto que los ritmos circadianos, son generados por relojes biológicos (figura 1a), compuestos por tres componentes básicos: un sistema generador del ritmo constituido por un marcapaso circadiano y osciladores acoplados entre sí y capaces de generar la periodicidad; una vía de sincronización a partir de receptores y vías sensoriales que transmiten información del sincronizador al marcapaso circadiano y un sistema de sincronización interna entre los marcapasos circadianos y los efectores que expresan la ritmicidad (Aréchiga, 2003).

Los ritmos circadianos se manifiestan en una gran diversidad de mecanismos de control fisiológico, como en secreciones hormonales diarias (melatonina, cortisol, etc.), respuestas conductuales, control de la temperatura corporal, el ciclo sueño-vigilia, etc.

A principios de 1970, se reconoció que la luz altera los ritmos circadianos y que en mamíferos, los ojos son necesarios para lograr el efecto de ésta como sincronizador. El marcapasos circadiano, localizado en el NSQ del hipotálamo, recibe la información luminosa generada por la alternancia del

día y la noche ajustándose a esta señal. Así, la luz llega a la retina y estimula a las células ganglionares tipo W, la información viaja principalmente a través del tracto retino-hipotalámico (TRH) en donde es liberado el neurotransmisor glutamato para ejercer su efecto sobre las neuronas del NSQ (figura 1b). Las áreas en las que se divide el NSQ están en función de las sustancias neuroactivas a las que es inmunoreactivo, principalmente son péptidos que se distribuyen en dos poblaciones neuronales, la región dorsomedial (o corteza) caracterizada por la presencia de vasopresina (VP) y la región ventrolateral (o médula) caracterizada por el péptido intestinal vasoactivo (VIP); la mayoría de las neuronas de este núcleo sintetizan además el ácido gamma amino butírico (GABA) (Moore y Speh, 1993). El NSQ proyecta fibras hacia distintos centros cerebrales, entre los que se encuentran los núcleos hipotalámicos paraventriculares, que se relacionan con los mecanismos de control en la regulación del ciclo sueño-vigilia.



**Figura 1.** a) Modelo de la constitución del sistema circadiano, donde se representa al receptor, el cual capta el estímulo y envía la señal al oscilador primario y éste a su vez hacia el efector (osciladores periféricos o secundarios) para finalmente tener la generación de un ritmo. Figura tomada de Gruart, *et. al*, 2002. b) Esquema que representa el funcionamiento del sistema circadiano en mamíferos ante un estímulo luminoso que llega al ojo y la información viaja a través del TRH hasta llegar al NSQ, el cual envía la información a la glándula pineal para la secreción de melatonina por medio del ganglio cervical superior (GCS) o proyectar hacia distintos centro cerebral para la generación de otros ritmos. (Figura modificada de Miller, *et. al*, 1996).

Durante la segunda mitad de la década de los 90's se desarrollaron diversos estudios por medio de trasplantes y lesiones del NSQ, y se concluyó que éste es un marcapaso circadiano en los mamíferos,

pues tiene la capacidad de generar e imponer ritmos sobre otros tejidos, controlando un rango amplio de conductas y ritmos fisiológicos; sin embargo, esto no significa que el NSQ controla todos estos ritmos de manera similar (Gorman y Lee, 2002). Por el contrario, todo indica que las conexiones del NSQ con otras partes del cerebro son extremadamente diversas. Por otra parte, la maquinaria genética que es la base de la función circadiana se encuentra en una gran diversidad de tejidos, los cuales manifiestan oscilaciones circadianas genéticas y fisiológicas, por lo que a estos tejidos se les conoce como osciladores circadianos periféricos que demuestran una organización jerárquica en el sistema circadiano, del tal manera que el NSQ es un coordinador general más que un generador por sí mismo de los ritmos fisiológicos (Welsh, *et. al*, 1995; Abe, *et. al*, 2002; Yamaguchi, *et. al*, 2003; Quintero, *et. al*, 2003; Antle y Silver, 2005).

## **Bases moleculares del reloj**

La generación circadiana innata es debida a oscilaciones en la expresión de genes llamados “genes reloj” y la síntesis de proteínas correspondiente. Diversos estudios realizados tanto en invertebrados como en vertebrados han identificado las asas de retroalimentación transcripción-traducción de estos genes (Reppert y Weaver, 2001). En mamíferos, la primera asa de retroalimentación tiene como efectores positivos a las proteínas CLOCK y BMAL1, los cuales forman heterodímeros en el citoplasma, una vez que estos heterodímeros entran al núcleo actúan como factores de transcripción activando la transcripción de los genes, cuyas proteínas son la parte de regulación negativa dentro del sistema de retroalimentación: Las proteínas PER 1, 2 y 3 (*Period*) y CRY 1 y 2 (*Cryptochrome*). PER-CRY forman heterodímeros en el citoplasma, los cuales son fosforilados por la caseína kinasa  $1\delta$  (CK1 $\delta$ ) y CK1 $\epsilon$  y así regresan al núcleo donde inhiben su propia transcripción, desplazando al dímero BMAL1-CLOCK de su sitio de unión. Esto ocasiona una reducción en la transcripción de los genes *Per* y *Cry*, con lo que se genera la unión de BMAL1-CLOCK a E-box para iniciar nuevamente la transcripción de *Per* y *Cry* (revisado en Mackey, 2007).

La segunda asa de retroalimentación regula la expresión del gen *Bmal1* de la siguiente manera: cuando los heterodímeros de BMAL1-CLOCK entran al núcleo y se unen a los sitios E-box de los genes que codifican a los ácidos retinoicos asociados a los receptores nucleares huérfanos REV-ERB $\alpha$  y ROR $\alpha$ , induciendo su transcripción. Estas proteínas compiten por el elemento ROR en el promotor de *Bmal1*. La familia de proteínas ROR  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  activan la expresión de *Bmal1*, mientras que REV-ERB $\alpha$  y REV-ERB $\beta$  la suprimen. Debido a la regulación de ambas asas de retroalimentación se origina la oscilación circadiana de *Bmal1* en antifase con la oscilación de *Per*.

### **Aferencias y eferencias del núcleo supraquiasmático**

**Vías de entrada.** Una de las aferencias hacia el NSQ es el TRH, pero también se han identificado aferencias del tálamo paraventricular anterior (PVTa), la hojuela intergeniculada (HIG) y los núcleos del rafe dorsal.

El TRH proyecta principalmente a la parte ventrolateral del NSQ, en donde las células responden inmunoreactivamente a VIP y al péptido liberador de gastrina (PG) (Van den Pol, 1980, revisado en Moga y Moore, 1997) y es la vía principal por la cual se sincroniza el NSQ a luz ambiental. Las fibras del TRH liberan glutamato principalmente a las neuronas de la región ventral del NSQ (Carlyle, 2004); así como las células ganglionares de la retina que además liberan el neuropéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria PACAP el cual funciona como mediador en la sincronización de los ritmos circadianos (Reppert y Weaver, 2002).

El NSQ también recibe una entrada indirecta retinal desde la HIG del hipotálamo; ésta estructura es una delgada capa de células dentro del cuerpo geniculado lateral que recibe la mayor parte de la entrada de la retina empleada para la imagen visual (revisado en Carlyle, 2004). Tanto la retina como la HIG envían proyecciones densas a la región ventrolateral del NSQ con una inervación difusa a la parte dorsal. Las fibras de la HIG son inmunoreactivas al neuropéptido Y (Card y Moore, 1988 revisado en Moga y Moore, 1997).

Los núcleos del rafe envían proyecciones no fóticas al NSQ que llegan predominantemente a la región dorsal de éste, y a su vez esta estructura recibe entradas excitatorias desde la retina. El rafe participa principalmente como vía de información general sobre el estado de vigilia en el organismo. El neurotransmisor asociado con el núcleo del rafe es la serotonina (5HT), (revisado en Moga y Moore, 1997).

Las aferencias del PVT que inervan la región dorsomedial y ventrolateral del NSQ siendo una fuente excitatoria de entrada y a su vez el NSQ envía aferencias GABAérgicas y glutamatergicas a PVT, sugiriéndose un papel importante como modulador de la sincronización a la luz de los ritmos (Salazar-Juárez, *et al*, 2002).

**Vías de salida.** El NSQ tiene acceso directo hacia sistemas de control conductuales y neuroendocrinos a través de diversas estructuras, principalmente en el hipotálamo, tallo cerebral y pituitaria por medio de eferencias (Carlyle, 2004).

Se han identificado seis regiones que proyectan desde el NSQ hacia diversas estructuras en rata, las cuales son: 1) una proyección anterior hacia el septum ventrolateral, núcleo del lecho de la estría terminales y el tálamo anterior paraventricular. 2) una proyección que va a la zona periventricular hipotalámica, hacia la región preóptica media, zona subparaventricular, paraventricular, ventromedial y dorsomedial nuclear del área premamilar y 3) una proyección posterior hacia el tálamo paraventricular posterior, núcleo precomisural y núcleo pretectal olivar. 4) las células que se proyectan hacia la HIG desde el NSQ no residen dentro de éste propiamente, sino más bien alrededor de su perímetro dorsal con una fuerte probabilidad de que sus dendritas se extienden ventralmente dentro del núcleo. 5) se han identificado fibras que proyectan hacia el tronco encefálico y la médula espinal y 6) eferencias que van hacia el núcleo del rafe (Morin y Allen, 2006).

## Fototransducción

Una vez que la señal es llevada hacia el NSQ a través del TRH se induce una cascada de procesos que implican la activación de proteincinasas activadas por mitogenos (MAPKs) y elementos de respuesta unidos a AMPc (CREB), lo que lleva a la regulación de los genes reloj, así como a modificaciones específicas de cromatina.

Las células implicadas en el proceso de la fotorecepción circadiana constituyen un pequeño subconjunto de las células ganglionares de la retina (CGR), formado por células tipo III o células tipo W. Estas células presentan fototransducción intrínseca con propiedades fóticas involucradas en la sincronización del reloj. Los ftopigmentos involucrados en la recepción de señales luminosas son la melanopsina y los criptocromos (Cermakian y Sassone-Corsi, 2002).

La melanopsina se distribuye sólo en las células CGR, las cuales proyectan al NSQ y participan en la sincronización. Todas las CGRs fotorreceptoras contienen melanopsina, mientras que las CGRs que carecen de esta proteína no responden a la luz., por lo que se sugiere a la melanopsina como un fotoreceptor circadiano. Por otra parte, los productos de los genes *Cry* son candidatos a ftopigmentos circadianos, pues mutaciones de estos genes en el ratón indican un papel clave para estas moléculas en el centro del mecanismo del reloj (Repert y Weaver, 2001).

En resumen, las neuronas del NSQ reciben y procesan la información fótica que llega por las terminales de las CGRs, los principales neurotransmisores del TRH son glutamato y PACAP (Repert y Weaver, 2002). La expresión del gen *mPer1* es inducida rápidamente después de la exposición a la luz, mientras que la inducción de *mPer2* se da después de la luz, al final de la noche; estos procesos parecen ser mediados por la remodelación de la cromatina y la unión de CREB en sus respectivos promotores (Repert y Weaver, 2002).

Los ratones deficientes de *Cry* presentan deficiencias en la inducción por la luz del gen *Per* en el NSQ. Cuando los ratones carecen de conos, y bastones, CRYs son arrítmicos en condiciones de luz-oscuridad y merman la expresión del gene de expresión temprana c-fos en respuesta a la luz en el

NSQ (revisado en Cermakian y Sassone-Corsi, 2002 ). Estos resultados sugieren un papel de CRYS en la fotorrecepción.

## **Fotoperiodo**

El medio ambiente alterna constantemente entre luz y oscuridad, frío y calor, sequía y humedad, condiciones que influyen en la disponibilidad o escasez de alimento. Los animales han sido capaces de adaptarse a su medio ambiente, modificando su conducta y fisiología en una forma que les permita sobrevivir a los cambios ambientales.

El fotoperiodo se refiere al número de horas de la luz solar de cada día; por consecuencia de los cambios estacionales y de la latitud desde los orígenes mismos de la vida. Debido a ello, los cambios en el ambiente producidos por tales movimientos son fuertes sincronizadores estacionales para los ritmos biológicos. La reacción de los organismos a dichos cambios en la cantidad de luz se le conoce como fotoperiodismo.

Existen dos estados fisiológicos importantes para la regulación de las funciones estacionales en todos los mamíferos fotoperiódicos: la fotosensibilidad y la fotorefractoriedad. La primera se refiere a la capacidad del organismo de responder a los cambios en el fotoperiodo y la segunda al bloqueo de dicha respuesta (Goldman, *et al*, 2004). Tales conceptos fueron adoptados después de las observaciones hechas en hámster Siberiano, concernientes al efecto del fotoperiodo sobre el crecimiento testicular. Posteriormente se demostró su presencia en otras especies de animales como aves y ovejas, e incluso en características no reproductivas. (Goldman, *et al*, 2004),

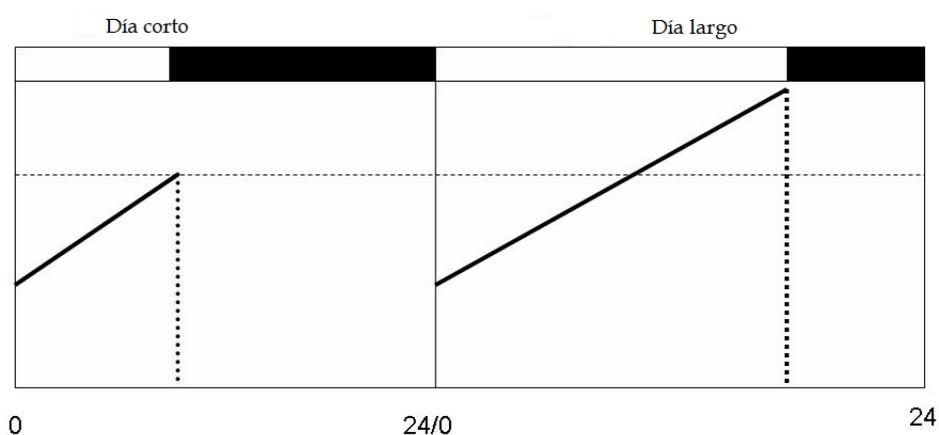
## **Modelos de medición del fotoperiodo**

### **Modelo del reloj de arena**

Se han propuesto tres modelos principales para interpretar el fotoperiodismo. El primero se generó por estudios realizados en floración de plantas y se le dio el nombre de “modelo del reloj de arena”

en el se asume la acumulación gradual de un producto químico en el organismo, de tal forma que en cierto momento se desencadena una respuesta fisiológica. El umbral se alcanza cuando el producto no se degrada; lo cual puede producirse durante la fase oscura y acumularse durante la fase luminosa o viceversa (figura 2) (revisado en Goldman, 2001).

Este modelo no considera un ritmo endógeno, sin embargo, se comienza a elucidar la acción del fotoperiodo. Actualmente la idea de este modelo ha perdido importancia en la fisiología animal desde que se conoce mejor la organización del sistema circadiano y su funcionamiento (Yamazaki, *et al.*, 2000).

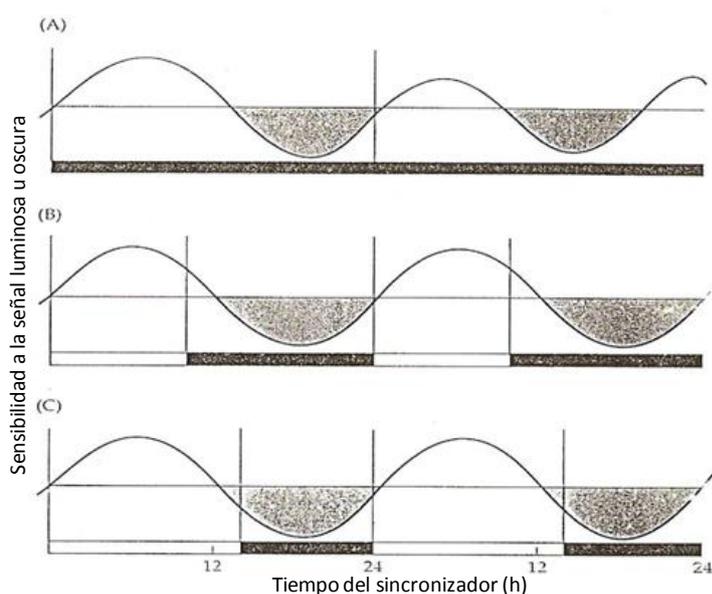


**Figura 2.** Esquema que representa el funcionamiento del modelo de reloj de arena. La línea punteada horizontal indica el umbral que se requiere para que se desencadene una respuesta ante el estímulo luminoso, tanto en un día corto como largo. Las barras oscuras indican la fase de oscuridad y las blancas la fase de luz, mientras que en la parte de abajo se representa la hora del día. La línea inclinada representa la acumulación de alguna sustancia química dentro del organismo, la cual da origen a una respuesta durante la fase de oscuridad Figura modificada de referencia electrónica<sup>1</sup>.

### Modelo de coincidencia externa de Bünning

En 1960, E. Bünning propuso que la medición del fotoperiodo depende de un ritmo diurno endógeno, en donde la mitad del ciclo es fotofílica (representa al día subjetivo), mientras que la segunda parte es afín a la oscuridad o escotofílica (noche subjetiva). Así, el cambio en la proporción de luz y oscuridad a lo largo del año, puede tener efectos en los organismos; cuando la luz está restringida en el día subjetivo en los días cortos o cuando en los días largos la luz se extiende a la noche subjetiva (figura 3). Este modelo propone que la luz tiene una función dual, por un lado sincroniza al ritmo de su fase fotosensible y también actúa como un estímulo fotoperiódico. Por

ejemplo, durante la primavera, cuando el día se alarga, la luz coincide con la fase fotosensible y puede desencadenar respuestas fisiológicas o conductuales (Goldman, 2001).



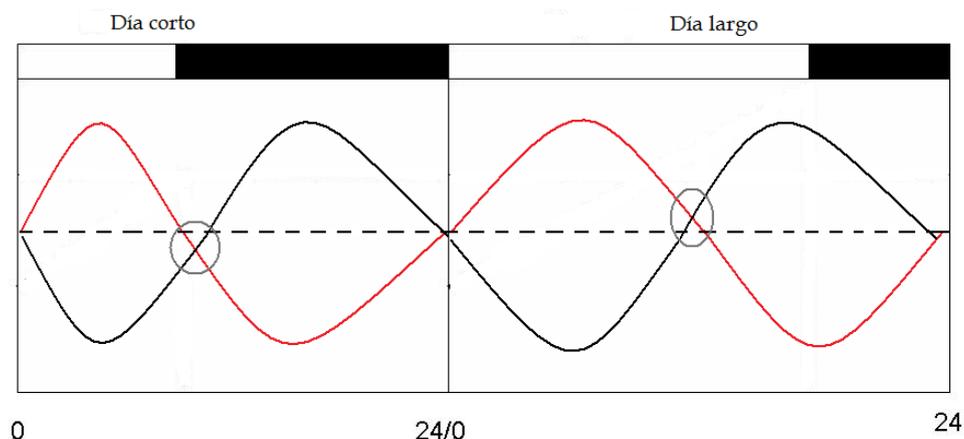
**Figura 3.** Esquema que representa el modelo de Bünning de medición del fotoperiodo. En la figura A se observa un ritmo circadiano en oscuridad constante. Las partes claras de las barras representan la fotofase y las partes oscuras representan la escotofase. En B se representa un día corto sin luz en la parte sensible a la oscuridad. En C se observan días largos con luz que se extiende dentro de la fase sensible a la oscuridad. Es aquí en donde se presenta la fotoinducción. Esquema modificado de Bünning, 1960, tomado de Goldman, *et al*, 2004.

La teoría de Bünning enfatiza dos funciones probables de la luz en la medición del fotoperiodo: la sincronización de un oscilador circadiano y la interacción con una fase específica (Goldman, *et al*, 2004). Este modelo ha sido llamado también modelo de coincidencia externa, pues requiere de la coincidencia de un estímulo externo (luz), con una fase del ritmo interno que tiene sensibilidad a la luz.

### Modelo de coincidencia interna de Pittendrigh

El modelo nombrado por Pittendrigh como coincidencia interna, se basa en la evidencia de que los sistemas circadianos son un conjunto de múltiples osciladores, algunos de los cuales deben estar acoplados a fases específicas del amanecer y otros del atardecer (figura 4); por lo tanto y debido a que el fotoperiodo cambia con las estaciones, la relación de fase entre estos subsistemas podría cambiar también (revisado en Goldman, *et. al*, 2004). En este modelo se consideran dos osciladores

circadianos que modifican su relación de fase en función de la duración del día; de tal forma, que el grado de la diferencia de fase entre los osciladores determina el tipo de respuesta fotoperiódica (Goldman, 2001).



**Figura 4.** Esquema que representa el funcionamiento del modelo de coincidencia interna. Las barras oscuras indican la fase oscura y las blancas la fase de luz durante un día. La onda roja y negra representan osciladores acoplados entre sí, indicada con un círculo gris (relación de fase), la cual coincide con el comienzo de la noche en un día corto; sin embargo, tal relación cambia al modificarse la duración de la luz, en un día largo. Figura modificada de referencia electrónica<sup>1</sup>.

Resumiendo, el sistema circadiano genera ritmos diferentes en muchas funciones (actividad, secreción hormonal, etc.) dependiendo del fotoperiodo (Elliot y Tamarkin, 1994). Debido a esto se ha sugerido que la flexibilidad a los cambios estacionales podría lograrse si el reloj circadiano está compuesto por dos relojes unidos o acoplados entre sí (Gorman y Lee, 2002). Muchos mamíferos responden a los cambios en el fotoperiodo regulando su reproducción, muda, época de engorda e hibernación. En los humanos, se han asociado respuestas conductuales relacionadas con los cambios en la duración de la luz, las cuales pueden producir desórdenes afectivos en la población de países donde los cambios estacionales suelen ser extremos (McClung, 2007<sup>a</sup>).

## Sincronización, fotoperiodismo y osciladores

Una de las funciones más relevantes del sistema circadiano es asegurar que la conducta y el medio interno se ajusten apropiadamente a los eventos cíclicos del ambiente. La sincronización del

reloj biológico proporciona al medio interno un estimado del tiempo externo; por tal motivo, es una propiedad fundamental para el organismo (Salazar-Juárez, *et. al*, 2006).

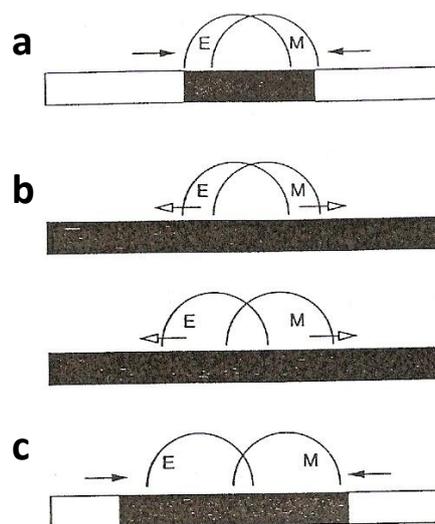
La consecuencia de la sincronización, es que el periodo del ritmo biológico llega a ser igual o equivalente al estímulo que lo sincroniza, estableciéndose una relación de fase estable ( $\psi$ ) o ángulo de fase entre el sincronizador y los osciladores sincronizados; esta característica es un criterio para poder establecer el fenómeno de sincronización. La  $\psi$  es distinta ante diferentes fotoperiodos, dentro de este enfoque, la estabilidad del ángulo de fase bajo diferentes ciclos estacionales es un desafío para el reloj biológico (Johnson, *et al*, 2004). El segundo criterio es que una vez que se regresa al organismo a condiciones constantes, la fase del ritmo en libre curso debe partir desde la posición que presentó el último día en sincronización (Johnson, *et al*, 2004).

El efecto de un sincronizador sobre los ritmos biológicos depende de la fase del ciclo endógeno en la que se apliquen los estímulos sincronizantes; es decir, que un mismo estímulo puede producir adelantos o retrasos en la fase de un ritmo, o bien no afectarla, según el momento del ciclo en el que sea aplicado (revisado en Aréchiga, 2003). Un ritmo puede estar aparentemente sincronizado, pero si después de quitar el estímulo sincronizador, el ritmo en libre curso se restablece con una fase diferente no es una sincronización verdadera sino un enmascaramiento (Aschoff, 1960, revisado en Golombek y Rosenstein, 2010).

Se han propuesto dos modelos principales para explicar el mecanismo por el cual los relojes circadianos son sincronizados a los ciclos ambientales; uno de ellos es el modelo continuo, también llamado paramétrico o tónico, el cual se enfoca en la importancia de los cambios graduales en la intensidad y duración de los estímulos que existen en el medio ambiente. El segundo tipo es el modelo discreto, también llamado no paramétrico o fásico, el cual se centra en los efectos de las transiciones ambientales tales como el amanecer y el anochecer (Johnson, *et al*, 2004)

Los ritmos diarios son el resultado de una cadena de eventos, dependientes de oscilaciones internas que “programan” las variaciones de acuerdo a un estricto plan temporal por lo que se han investigado los osciladores involucrados en el control de un ritmo. En el caso de la actividad

locomotriz se han propuesto dos osciladores acoplados (figura 5), lo cual podría explicar las propiedades flexibles del sistema circadiano; un oscilador, denominado E por “Evening” (atardecer) que se sincroniza y genera eventos circadianos durante el comienzo de la noche (secreción de melatonina y aumento de actividad en roedores nocturnos). Este oscilador tiende a tener un periodo corto; mientras que el otro oscilador, llamado M por “Morning” (mañana) programa funciones al término de la noche. El punto importante es que E y M pueden llegar a ser sincronizados de manera separada por la luz en la noche y la mañana. En noches cortas, E y M están comprimidos y se sobrelapan sus fases, de modo que todas las funciones nocturnas se comprimen. En noches largas, esta superposición se reduce, por lo que E y M se expanden, así como las funciones nocturnas para poder llenar la noche disponible (Pittendrigh y Daan 1976; y Gorman y Lee, 2002).



**Figura 5.** Modelo propuesto por Pittendrigh y Daan (1976) para los osciladores de mañana (M) y noche (E) y su comportamiento en mamíferos según diferentes fotoperiodos. Las curvas representan el tiempo del día cuando cada oscilador programa varias funciones nocturnas tales como actividad (en roedores nocturnos). En noches cortas (a) los dos osciladores son sincronizados dentro de un amplio sobrelapamiento de sus fases, por lo que la duración total de estas funciones propias de la noche no es mucho más larga que la duración de la función individual de cada oscilador. En ausencia de luz (b), los osciladores se alejan porque sus ritmos en libre curso son diferentes, E tiende a moverse hacia el inicio de la mañana y M hacia la tarde. En noche largas (c), los osciladores adoptan un patrón de sincronización en el cual se sobrelapan mínimamente. Figura tomada de Gorman y Lee, 2002.

El concepto teórico de los osciladores E y M, se acompaña por la hipótesis que indica que diferentes grupos de células en el NSQ corresponden a los dos osciladores, tal idea surge de experimentos que han evidenciado que células individuales pueden tener maquinaria circadiana

individual y que interactúan normalmente para regular la actividad de la otra (de la Iglesia, *et. al*, 2000; Stoleru, *et. al*; 2005, Inagaki, *et. al*, 2007, Davidson, *et al*, 2009).

## **Relación entre los cambios luminosos y su efecto sobre los ritmos biológicos**

Los seres vivos habitan ambientes complejos con variables que fluctúan cotidianamente, muchas de estas variaciones lo hacen a un periodo de 24 horas como consecuencia directa del movimiento de rotación de la Tierra. Dentro de los factores abióticos que cambian periódicamente, se encuentran la luz y la temperatura. Secundariamente fluctúan también factores biológicos tales como la disponibilidad de alimento e interacciones en los niveles tróficos. Debido a esto, los patrones diarios tanto bióticos como abióticos tienen un efecto en la complejidad ecológica de las comunidades animales (Daan, 1981). La duración del fotoperiodo en un día depende de la latitud de la Tierra y de los cambios estacionales. Algunos organismos expuestos a estas condiciones suelen presentar cambios fisiológicos tales como la maduración gonadal o la hibernación (Ruby, 2003; Bonnefont, 2010). El análisis de los efectos del fotoperiodo sobre cambios fisiológicos como actividad locomotriz y el perfil del ciclo sueño-vigilia en un roedor con actividad posiblemente diurna, puede ser útil para aproximar preguntas sobre si dichos cambios tienen relación a lo observado en humanos; pues se ha relacionado a los cambios en el fotoperiodo con desordenes afectivos (Boivin, 2000; Grandin, *et al*, 2006; McClung, 2007a).

En mamíferos, el reloj circadiano regula funciones homeostáticas vitales tales como el sueño, la vigilia, la temperatura, la alimentación, los ritmos autonómicos y neuroendocrinos al ciclo externo de luz-oscuridad de 24 horas. Existe la hipótesis de que en los humanos, la relación entre el reloj circadiano y el fotoperiodo cambia las relaciones de las fases entre distintos ritmos circadianos en el mismo individuo; cuando dicha relación se pierde, puede facilitar el desarrollo de la desórdenes afectivos (Leibenluft y Frank, 2000) entre otras enfermedades.

Los cambios del fotoperiodo también tienen efectos sobre el ciclo sueño-vigilia, el cual ha sido empleado como parámetro para analizar las probables implicaciones del reloj biológico en los desordenes afectivos. De acuerdo con Borbély (1982) el modelo de regulación del sueño es el resultado de la interacción de dos procesos, uno circadiano que controla el ritmo diario de sueño y vigilia, y uno homeostático que controla la necesidad y cantidad de sueño de ondas lentas (SOL) que requiere el organismo. Se ha propuesto la hipótesis de que la depresión resulta de una deficiencia en el proceso homeostático, lo cual repercute en el control circadiano del sueño (revisado en Leibenluft y Frank, 2000).

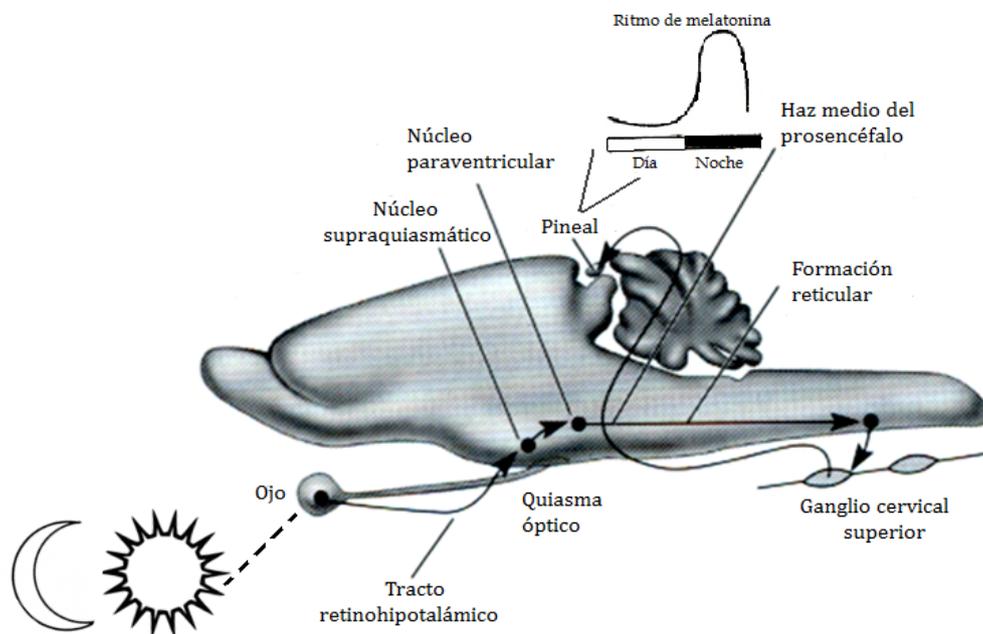
## **La melatonina y el fotoperiodo**

En muchos mamíferos, el sistema circadiano regula un ritmo diario en la secreción de la hormona melatonina desde la glándula pineal. La secreción de melatonina está completamente restringida a la noche; sin embargo, el ritmo persiste en condiciones constantes de oscuridad, lo cual indica que está controlado por un sistema circadiano (Gorman y Lee, 2002). La síntesis de melatonina es inhibida por la luz, lo cual se ve reflejado en que los niveles plasmáticos de ésta hormona son bajos durante el día.

La glándula pineal en mamíferos, es una estructura localizada en la porción dorsal de la unión entre el mesencéfalo y el diencefalo y se caracteriza por presentar forma de cono de pino. La regulación funcional de la pineal depende principalmente de su innervación simpática (Aguilar-Roblero *et al*, 2004).

La glándula pineal transmite información referente al fotoperiodo del medio ambiente y los ritmos circadianos a las diferentes glándulas endócrinas y a diversas estructuras cerebrales por medio de la modulación funcional del eje hipotálamo-hipófisis. La secreción de melatonina ocurre durante la fase de oscuridad; de tal forma que el alargamiento o acortamiento del día tiene consecuencias en la duración del pulso de la secreción de la misma (revisado en Aguilar-Roblero *et al*, 2004).

La vía neural que se extiende desde el NSQ a la glándula pineal (figura 6), involucra uniones multisinápticas por la vía del ganglio superior cervical, el cual libera noradrenalina en la glándula pineal estimulando a los adrenoreceptores  $\beta_1$ , y en menor medida a los adrenoreceptores  $\alpha_1$  que se encuentran sobre la superficie de los pinealocitos, provocando la síntesis de adenosín monofosfato cíclico (AMPC), el cual induce la actividad de la enzima serotonina-N-acetiltransferasa (SNAT) necesaria para sintetizar melatonina. El NSQ tiene receptores a melatonina por lo que se sugiere que la regulación fotoperiódica de la actividad de la glándula pineal es importante para la adaptación del organismo a las estaciones del año.



**Figura 6.** Vía que representa el recorrido de la información fótica desde el ojo hasta la glándula pineal en ratona, desencadenando la secreción de melatonina. El núcleo supraquiasmático envía proyecciones celulares al núcleo paraventricular del hipotálamo el cual proyecta a la columna intermedio lateral de la médula espinal en donde éstas neuronas hacen sinapsis con cuerpos celulares en el ganglio cervical superior y éstas neuronas envían sus proyecciones noradrenérgicas a la glándula pineal (figura modificada de Klein, *et al*, 1983).

La luz tiene dos efectos sobre la producción de melatonina pineal: los ciclos de luz-oscuridad sincronizan el ritmo de síntesis y una exposición aguda a la luz durante la noche reduce rápidamente la actividad de la enzima serotonina-N-acetiltransferasa, deteniendo la síntesis de melatonina (Dollins, *et al*, 1994). El patrón de melatonina cambia de acuerdo a las estaciones del año en vida libre silvestre y tales cambios también pueden reproducirse en laboratorio simulando la duración del

día (Bartness y Goldman, 1989). La duración de la secreción de melatonina es corta en días largos como en el verano y larga en días cortos como ocurre durante el invierno (Bartness y Goldman, 1989).

En ratas mantenidas en oscuridad constante, se ha observado que la inyección diaria de melatonina es capaz de sincronizar la actividad locomotriz (Armstrong, 1989). También se sabe que esta hormona juega un papel durante el funcionamiento del ciclo sueño-vigilia, pues la secreción nocturna se ha asociado con el comienzo y facilitación del sueño en mamíferos diurnos, principalmente en el humano; de tal forma que cambios en ésta pueden conducir a trastornos de sueño (revisado en Dijk y von Shantz, 2005). Por otra parte, estudios realizados en roedores mutantes incapaces de sintetizar melatonina no se presentan grandes cambios en el ciclo sueño-vigilia (Huber, *et. al*, 2000). Mouert et al. (1974) tampoco encontró cambios en ratas pinealictomizadas pero reportó un incremento en el sueño de MOR durante el periodo de oscuridad; mientras que Mendelson y Bergmann reportaron un pequeño aumento en SOL pero sin ningún cambio en MOR (2001). Un estudio reciente con ratas pinealictomizadas bajo condiciones de LO 12:12 demostró que no hay alteraciones significativas en la proporción temporal en vigilia, SOL y MOR durante un registro de 24 horas continuas por lo que se sugiere que la melatonina no tiene una influencia sobre los mecanismos que regulan el ciclo sueño-vigilia en rata (Fisher y Sugden, 2010).

En todos los mamíferos estudiados hasta la fecha, el aumento nocturno en la producción de melatonina pineal refleja el ciclo ambiental de luz-oscuridad, independientemente de que el animal sea de actividad diurna o nocturna (Gillette y McArthur, 1996).

En condiciones de sincronización, la relación de fase entre el ritmo circadiano endógeno de melatonina y el ciclo sueño-vigilia se mantienen estables, ya que el marcapasos circadiano se opone a la disminución de las funciones neuroconductuales asociadas por la acumulación del sueño durante la vigilia. La asociación del sueño con el ritmo de secreción de melatonina ha sido confirmada en personas ciegas en las cuales el marcapasos circadiano no está sincronizado. Se ha observado que el aumento en la secreción de melatonina, coincide con la disminución de la vigilia (Dijk y Cajochen

1997). Diversos estudios han demostrado que el marcapasos circadiano regula los ritmos de síntesis de melatonina, termorregulación, consolidación del sueño y activación cerebral durante la vigilia, posiblemente mediante un mecanismo de retroalimentación desde la glándula pineal hacia el marcapasos circadiano y centros termoreguladores en el hipotálamo (revisado en Cajochen, *et al*, 2003).

En resumen, se sabe que la producción de melatonina pineal en mamíferos es controlada por el marcapasos circadiano localizado en el NSQ, el cual se sincroniza con el ciclo de luz-oscuridad. A su vez, la melatonina estimula a los receptores ubicados en el NSQ y se establece un mecanismo de retroalimentación negativa que modula las funciones de alerta dependientes del NSQ. De esta forma, la melatonina es una hormona cronobiótica en humanos, debido a su capacidad de alterar ciertos ritmos (Redman, *et al*, 1983; Lewy, *et al*, 1992 y Gillette, *et al*, 1996).

## **El ciclo sueño-vigilia**

Para referirse al ciclo sueño-vigilia, podemos definir a grandes rasgos al sueño como un estado caracterizado por poca movilidad, una reducida respuesta ante los estímulos externos (es decir, en elevado umbral para despertar) y una postura estereotipada propia de la especie. En los estudios pioneros de éste fenómeno se consideró que el estado de sueño indicaba una baja actividad, siendo pasivo; sin embargo, rápidamente esta idea fue modificada al conocerse que es un estado activo, en dónde la amplitud de los cambios en el metabolismo cerebral y la actividad neuronal que ocurre durante el sueño, llegan a ser semejantes a la que se presentan durante la vigilia. El sueño tiene una función vital en los organismos, pues se sabe por experimentos en roedores que la falta de éste puede ocasionar la muerte más rápidamente que la privación de alimentos (revisado en Siegel, 2005).

La organización cíclica del sueño varía dentro y entre las especies. La duración de cada etapa de sueño entre SOL-MOR aumenta con el tamaño del cerebro y del desarrollo de la corteza cerebral a través de las especies. La profundidad y proporción de SOL en cada ciclo también incrementa con la

maduración cerebral. El ciclo sueño-vigilia se repite aproximadamente cada 90 minutos en muchos mamíferos. En humanos adultos y primates no humanos, la distribución del periodo de sueño es circadiana y monofásica, es decir, que se presenta como un tiempo continuo y definido durante el día, pero en el ratón, la rata y el gato la distribución circadiana del periodo de sueño es polifásica (revisado en Datta y MacLean, 2007).

Una herramienta de gran importancia para el análisis del sueño es el electroencefalograma (EEG), el cual permite el registro de la actividad eléctrica del cerebro y representa una serie de señales cuantificables del estado de actividad (revisado en Drucker-Colin y Próspero-García, 1990); con el uso del EEG se marcó el comienzo de la era científica moderna en la investigación del sueño, que proporciona la estructura de nuestros conceptos actuales de identificación objetiva de los estados del sueño. Los primeros análisis realizados con EEG fueron hechos en humanos, posteriormente, Klaue, en 1937, comenzó a usar modelos animales y reconoció que el progreso del sueño presenta una secuencia característica: un periodo de sueño ligero, durante el cual la corteza produce ondas cerebrales lentas, seguido de un periodo de sueño profundo, en el cual la actividad cortical se acelera (revisado en Datta y MacLean, 2007). Durante los años 50's y una vez conocido que el sueño consta de dos etapas, Aserinsky y Kleitman analizaron en humanos, la etapa profunda y descubrieron que durante la fase de actividad cerebral se presentan movimientos oculares rápidos a la cual se le nombro MOR (también denominada sueño paradójico debido a que la actividad del EEG es semejante a la que se observa en vigilia). Los primeros movimientos oculares rápidos se presentan usualmente entre los 90-120 minutos después del comienzo del sueño. Los trabajos extensivos realizados por Kleitman con Dement, llevaron a la caracterización de la etapa previa al MOR, la del sueño de ondas lentas (SOL) o no-MOR que en humanos consta de 4 estados (revisado en Datta y MacLean, 2007).

En la rata, el estado de vigilia es caracterizado en el EEG por ondas de una baja amplitud de voltaje y con frecuencias en el rango de 12-60 Hz; hay presencia de tono muscular y los umbrales para responder a estímulos son bajos. En el SOL se presenta una disminución de la interacción con el

ambiente, de la actividad y del tono muscular, así como la adopción de una postura adecuada para conservar el calor; el EEG presenta ondas de baja frecuencia (1-4Hz) y alta amplitud, así como husos de sueño, ambos generados por una actividad sincronizada de neuronas talámicas y corticales (revisado en Montes-Rodriguez, *et al*, 2006). A diferencia del humano, en los roedores más estudiados (rata y ratón) hay dos estados de SOL (I y II). SOL-I se identifica por la presencia de husos de sueño (ondulaciones crecientes-decrecientes de 12-16 Hz con duraciones de 0.5-1.0 segundos) y SOL-II (también llamado sueño delta) se identifica por la presencia de ondas de gran amplitud (150-250  $\mu\text{v}$ ) y de baja frecuencia (0.1 – 4.0Hz) en el EEG cortical (revisado en Datta y MacLean, 2007).

En forma periódica y siempre posterior al SOL, se presenta el sueño MOR, el cual se observa a través del EEG cortical como un patrón de ondas de alta frecuencia y baja amplitud que tienen un rango de 4-12 Hz, similares al patrón que se observa durante la vigilia; tales ondas son conocidas como ondas theta hipocampales. Este estado se reconoce por que en un electrooculograma simultáneo al EEG, coinciden los movimientos oculares rápidos mientras que en el electromiograma de músculos posturales, se presenta disminución del tono de los músculos antigravitatorios. Otras dos señales fisiológicas que también han sido usadas para identificar el sueño MOR son el ritmo theta en el hipocampo y los potenciales de campo de punta en el puente (ondas P), en el núcleo geniculado occipital y corteza occipital (llamado como pontogeniculo occipital PGO) en particular en el gato (revisado en Datta y MacLean, 2007).

## **Fisiología del sueño**

El mecanismo que controla el sueño y la vigilia representa un conjunto de respuestas que involucran diversas áreas del cerebro y que son generadas por mecanismos complejos. En mamíferos existen múltiples sistemas que promueven y mantienen la vigilia.

De los primeros estudios sobre la fisiología del sueño, se encuentran los trabajos realizados por Von Economo en 1930, donde se describieron algunos de los centros reguladores del sueño y la

vigilia; él propuso al área preóptica hipotalámica (POA) como un área crítica para la producción de un sueño normal y al hipotálamo posterior (PH) para el despertar. El POA es la única estructura cerebral que cumple con los criterios necesarios y suficientes para ser considerada un centro de inducción al sueño (hipnogénico) pues la estimulación de las neuronas que existen aquí promueve el sueño (Vassalli, *et al*, 2009). Mientras que la vigilia requiere de una compleja red de neuronas y neurotransmisores que se diseminan desde el tronco cerebral superior hasta el prosencéfalo basal, éstas incluyen los neurotransmisores acetilcolina, noradrenalina, serotonina, histamina y recientemente descubiertas orexinas o hipocretinas, (revisado en Fort, *et al*, 2009). En conjunto, estas redes a través de sus proyecciones ascendentes hacia la corteza, forman el sistema reticular activador ascendente (SRAA) que controla la vigilia reflejándose en su bajo voltaje, alta frecuencia y activación cortical (Moruzzi, 1949, revisado en Fort, *et. al*, 2009). El sistema activador de la vigilia incluye la activación de proyecciones ascendentes cerebrales a la corteza cerebral y proyecciones descendentes hacia la médula espinal; los circuitos neuronales que activan los sistemas están localizados en el tallo cerebral, hipotálamo, tálamo y cerebro basal anterior. Fue gracias a los trabajos de Moruzzi y Magoun (1949), que se demostró que el SRAA regula el despertar y que consiste en poblaciones de neuronas que corren a través de la formación reticular mesencefálica y la pontina (Saper, *et al*, 2005). A lo largo del tallo cerebral se localizan dos núcleos, el tegmental pedúnculo pontino (PPT) y el tegmental latero dorsal (LDT) los cuales han sido nombrados como núcleos parabranquiales (PB) (Siegel, 2005), que envían proyecciones colinérgicas excitadoras al núcleo cortical y reticular del tálamo. Una vez que se activan los núcleos PB, la vigilia se regula por dos vías: dorsal y ventral. La primera es un camino ascendente hasta el tálamo que activa las neuronas de relevo, que son cruciales para la transmisión de la información a la corteza cerebral. La vía dorsal se origina de las células monoaminérgicas en la porción superior del tallo cerebral y del PH; en esta vía participa el núcleo noradrenérgico Locus Coeruleus (LC), neuronas dopaminérgicas de la sustancia gris periacueductal (vIPAG), núcleos serotoninérgicos del rafe dorsal (DR) y medial; además de las neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar (TMN); éstos núcleos proyectan

al hipotálamo lateral (LH) y a la corteza cerebral. El LH contiene dos poblaciones celulares que poseen neurotransmisores que contribuyen a la regulación de la vigilia: las orexinas y hormona concentradora de melanina (MCH); éstas última se encuentran más activas durante sueño MOR (Saper, *et al*, 2005).

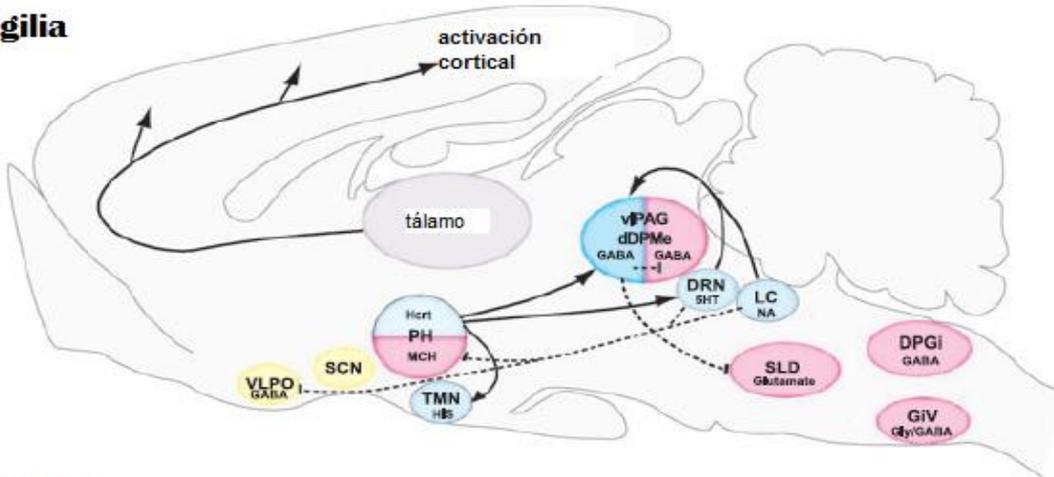
Como ya se mencionó, durante la vigilia también se encuentran muy activas las neuronas orexinérgicas y especialmente durante la actividad motora, cuando los animales se encuentran explorando el medio ambiente (Mileykovsky, *et al*, 2005). Estas neuronas tienen proyecciones ascendentes hacia la corteza cerebral y descendientes hacia todos los grupos celulares monoaminérgicos del sistema activador (revisado en Saper, *et al*, 2005).

En 1996 se estableció el papel del núcleo preóptico ventrolateral (VLPO), el cual es un pequeño núcleo neuronal localizado en la parte ventral del POA y se ha observado que las neuronas de esta región son activas durante el sueño y contienen los neurotransmisores inhibitorios galanina y GABA (Gauss, *et al*, 2002). Por medio de estudios hechos con marcadores tempranos de genes (c-Fos) se ha mostrado que la densidad de neuronas marcadas positivamente en VLPO y en el núcleo medio preóptico (MnPn) durante el sueño, tienen una correlación positiva con la cantidad y consolidación del sueño. Las neuronas del VLPO podrían ser responsables de la inducción del sueño mientras que las neuronas del MnPn podrían tener un papel en el control homeostático del sueño (Gvilia, *et al*, 2006). Las neuronas que se extienden desde VLPO se proyectan hacia en LC y DR, y se sigue que son estructuras importantes para bloquear el sueño SOL (Lu, *et al*, 2002). Por otra parte, el grupo de neuronas de VLPO son inervadas en gran medida por neuronas histaminérgicas, las cuales están fuertemente vinculadas a las transiciones entre la vigilia y el sueño SOL. El VLPO también recibe aferencias inhibitorias de cada uno de los grandes sistemas monoaminérgicos: noradrenalina y serotonina; además las neuronas de la región tuberomamilar contienen GABA, el cual es inhibitorio para el VLPO. Por lo tanto el VLPO puede ser inhibido por los mismos sistemas de excitación que se inhiben durante el sueño (revisado en Saper, *et al*, 2005). Algunos experimentos en animales han demostrado que las lesiones en VLPO reducen el sueño MOR y SOL (Lu, *et al*, 2002).

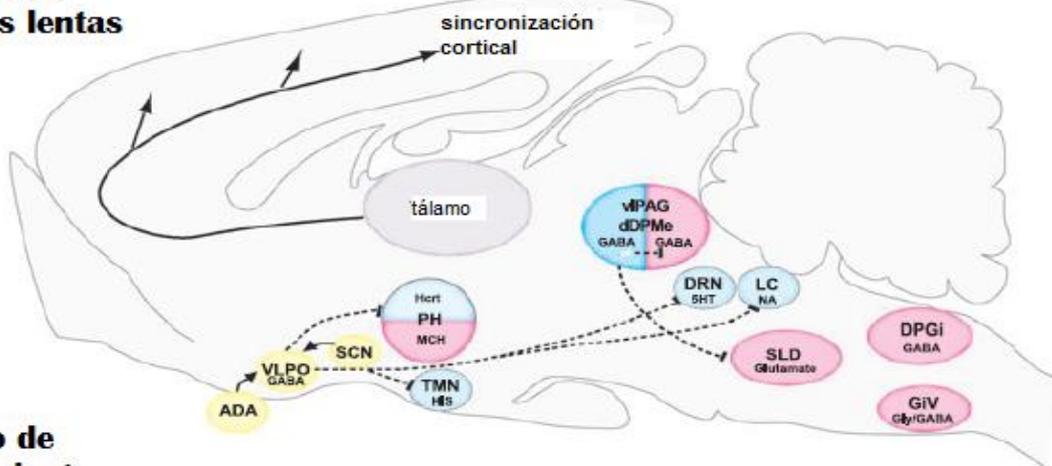
Se ha sugerido que la aparición del SOL es debido a la actividad de las neuronas del área preóptica media que contiene GABA y proyectan hacia los núcleos LC y NR; dichas proyecciones GABAérgicas inhiben la actividad histaminérgica de grupos neuronales ubicados en el núcleo tuberomamilar (Gervasoni, *et al*, 1998) así como otras señales noradrenérgicas y colinérgicas que se presentan durante la vigilia (revisado en Fort, *et al*, 2009).

En pocas palabras, cuando las neuronas del VLPO comienzan con sus disparos al inicio del sueño, podrían estar inhibiendo a las neuronas promotoras de la vigilia. Por el contrario, durante la vigilia, las neuronas promotoras presentan un alto índice de disparo inhibiendo a las neuronas del VLPO. La interacción recíproca inhibitoria de estos sistemas proporciona un mecanismo para el mantenimiento de una de las dos configuraciones estables por medio de un mecanismo de “flip-flop” (revisado en Fort, *et al*, 2009). De esta forma el mecanismo sería el siguiente: según la evidencia hasta el momento, las neuronas del VLPO y del MnPn son las responsables del inicio y mantenimiento del sueño; dichas neuronas podrían ser inhibidas por entradas noradrenérgicas y colinérgicas durante la vigilia. Neuronas del VLPO y MnPn comienzan a disparar al inicio del sueño (somnolencia) en respuesta a señales homeostáticas (adenosina y serotonina) y circadianas (aferencia del NSQ) la lenta eliminación de las influencias excitatorias podría resultar en una disminución progresiva del disparo de las neuronas en VLPO dando lugar a la activación de los sistemas promotores de la vigilia) (figura 7).

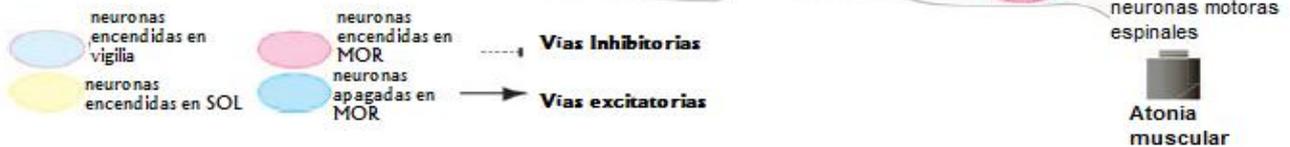
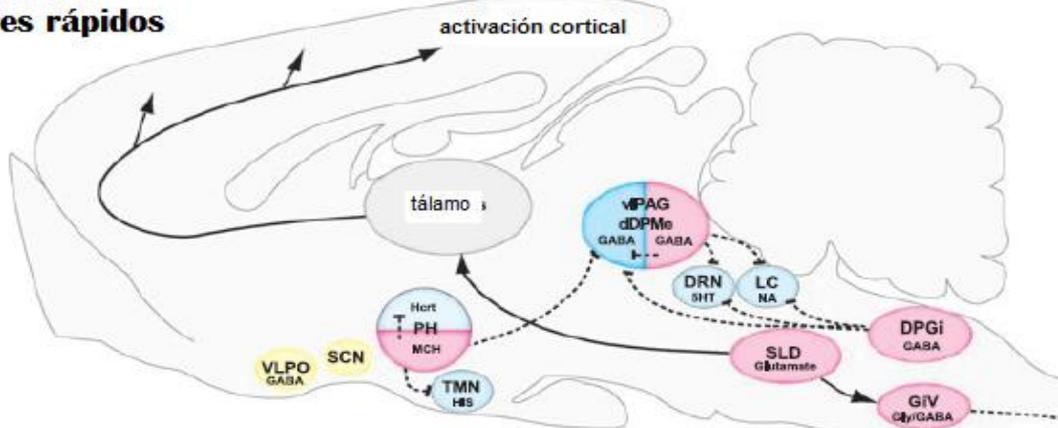
### Vigilia



### Sueño de ondas lentas



### Sueño de movimientos oculares rápidos



**Figura 7.** Modelo de las redes responsables de la vigilia, sueño de ondas lentas (SOL) y sueño de movimientos oculares rápidos (MOR). Abreviaturas: 5HT: serotonina; ADA: adenosina; DPGi: núcleo reticular paragigantocelular dorsal; dDPMe: núcleo reticular mesencefálico profundo; DRN: núcleo del rafe dorsal; GABA: ácido  $\gamma$  amino-butírico; GiV: núcleo reticular gigantocelular ventral; Gly: glicina; Hcrt: neuronas secretoras de hipocretinas (orexinas); HIS: histamina; LC: Locus coeruleus; NA: noradrenalina; MCH: neuronas secretoras de hormona concentradora de melanina; PH: hipotálamo posterior; SCN: núcleo supraquiasmático; SLD: núcleo sublaterodorsal; TMN: núcleo tuberomamilar; vPAG: área periacueductal ventrolateral gris; VLPO: núcleo preóptico ventrolateral (Imagen modificada de Fort, et al, 2009).

En mamíferos, el SOL presenta una actividad cortical sincronizada que se caracteriza por husos y ondas lentas en el EEG producidos por potenciales sinápticos sincronizados en neuronas corticales; además se da una baja en la frecuencia cardíaca y presión arterial, debida a la disminución de la actividad simpática; sin embargo, la actividad parasimpática aumenta. Mientras tanto, en la fase MOR del sueño, la temperatura del cerebro y el metabolismo presentan un aumento, el tono muscular disminuye y la actividad neuronal es desincronizada y similar a la vigilia en el EEG. Las fases MOR y SOL alternan cíclicamente durante el sueño.

El tronco del encéfalo es necesario para desencadenar y mantener el sueño MOR; posteriormente se demostró que la parte dorsal de los núcleos pontinos orales (PnO) y caudales (PnC) contienen neuronas responsables del inicio del sueño MOR y que muchas neuronas del LC presentan actividad por lo que se les ha llamado neuronas de encendido de sueño MOR (on-MOR). Las neuronas on-MOR envían proyecciones glutamatérgicas que generan la disminución del tono muscular (revisado en Fort, *et al*, 2009).

Puesto que el ciclo sueño-vigilia es un ritmo circadiano, los desordenes en éste ritmo son definidos por una alteración de la relación de fase entre el sistema circadiano intrínseco y el ciclo ambiental de luz-oscuridad, lo que da como resultado un patrón anormal del ciclo sueño-vigilia (Fahey y Zee, 2006).

## **Regulación homeostática y circadiana del sueño**

Una de las características observadas comúnmente del sueño de los mamíferos es que aparece durante un tiempo predecible en un ciclo de 24 horas. En humanos, el sueño ocurre a medida que disminuye la luz del día y se acerca la noche, aumentando la sensación de somnolencia que eventualmente origina el deseo de dormir. Este patrón de sueño manifiesto indica que están involucrados mecanismos circadianos reguladores en el proceso del momento de dormir, el cual es especie-específico y sigue una regla general: los organismos permanecen activos durante las horas

en que la oportunidad de adquirir los alimentos supera al riesgo de la depredación y el sueño se da cuando la necesidad de estar en vigilancia es mínima (revisado en Datta y MacLean, 2007).

Como ya se mencionó, la regulación del sueño es similar en varias especies de mamíferos, incluyendo a los humanos, pues ocurre predominantemente en una porción específica de un ciclo de 24 horas, en donde el sueño SOL y MOR alternan de una manera cíclica. Otra característica es que tanto en animales diurnos, como nocturnos se ha observado que la actividad de ondas lenta es alta al comienzo del mayor periodo de sueño y va declinando durante éste. Por otra parte, en animales con una distribución relativamente policíclica de 24 horas de sueño y vigilia (gatos, conejos, cobayos) la distribución de ondas lentas es más bien uniforme (Tobler y Scherschlicht, 1990). El patrón polifásico es una característica típica en muchos mamíferos y también se presenta en humanos durante las primeras etapas del desarrollo (Kleitman y Engelmann, 1953 revisado en Tobler, *et al*, 1992).

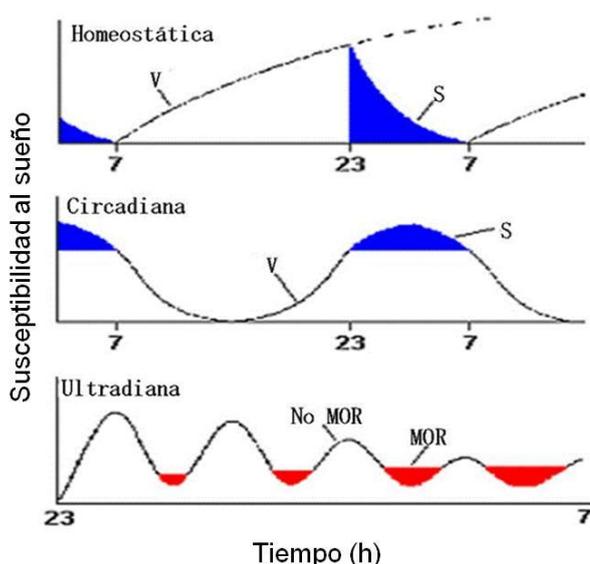
El patrón de consolidación del sueño está fuertemente influenciado por el tiempo de exposición a la luz y a la oscuridad. La exposición diaria a la luz restablece la fase de las neuronas en el NSQ y éstas a su vez envían proyecciones multisinápticas a centros de sueño y vigilia en el cerebro para determinar la duración del sueño y la vigilia (Gooley, 2008). La regulación y mantenimiento del sueño, está dada por un proceso homeostática (proceso S) y otro circadiano (proceso C); este modelo fue propuesto por Bórbely y cols. (figura 8).

Como ocurre con otros sistemas homeostáticos que tratan de regresar a un punto de ajuste cuando son perturbados, la privación de sueño es seguida por una recuperación extra de sueño, que es a su vez proporcional a la pérdida de sueño (Saper, *et al*, 2005). Se piensa que la influencia homeostática es debida a alguna estructura o sustancia que acumula la “necesidad a dormir” durante la vigilia prolongada; sin embargo el mecanismo aun es incierto. Se ha propuesto la adenosina como el acumulador homeostático de esa necesidad a dormir, pues en algunos experimentos en donde esta sustancia ha sido inyectada en VLPO se observa que promueve el sueño (Strecker, *et al*, 2000); entonces la adenosina y quizá otras sustancia promotoras de sueño deben llevar a cabo la activación

del VLPO, lo cual es necesario para desencadenar un episodio de sueño (revisado en Saper, *et al*, 2005). Por lo anterior, el SOL es considerado como un proceso homeostático en la regulación del ciclo sueño-vigilia (Tobler y Borbely, 1990).

Por otra parte, la regulación circadiana del sueño se refiere a la regulación del ciclo en función de los ritmos circadianos y los ciclos ambientales, determinando la fase de inicio y fin de sueño. El proceso C se manifiesta por una tendencia a incitar el sueño en la fase en que desciende la temperatura durante su ciclo endógeno, mientras que el término del sueño se da cuando ésta incrementa (Jin, *et al*, 1999).

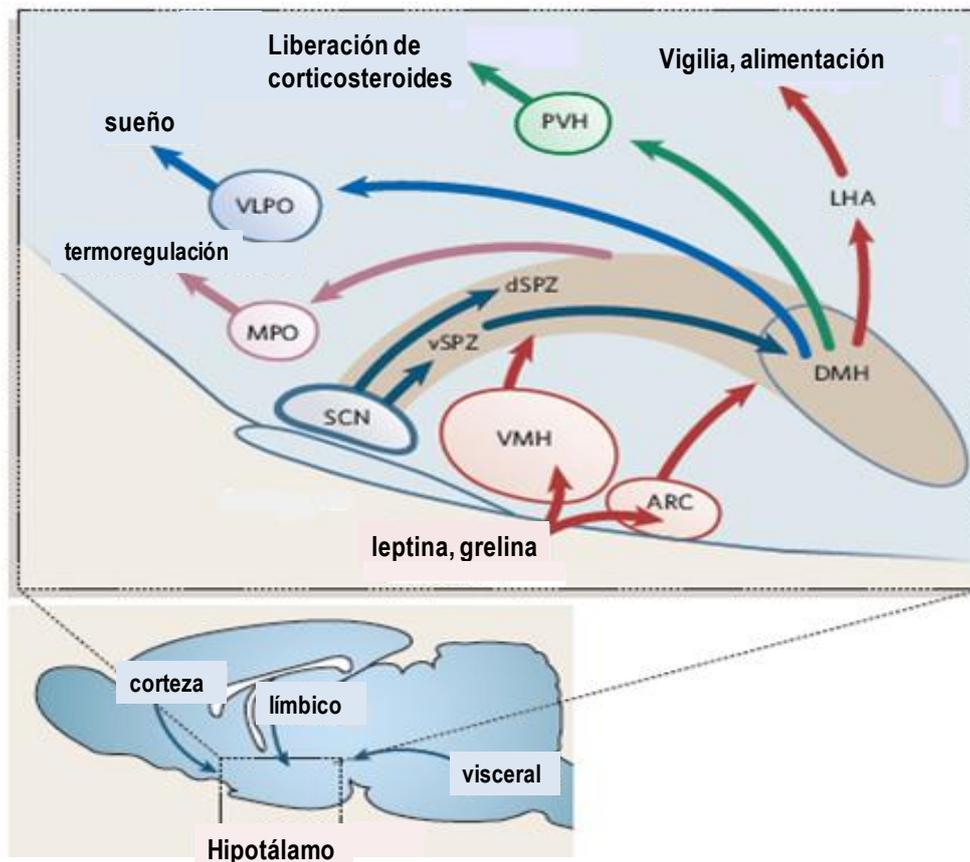
Es importante mencionar también que una vez que se establece el sueño, se presenta un ritmo ultradiano dado por la alternancia de los estados de sueño MOR y SOL; sin embargo, conforme transcurre la noche existe la tendencia de que los episodios de sueño MOR sean más frecuentes y de mayor duración (figura 8). En humanos, una vez que se consolida el episodio de sueño, la oscilación de SOL y sueño MOR tiene un periodo aproximado de 90 minutos, este ritmo ultradiano es generado por la interacción recíproca de estructuras aminérgicas y colinérgicas en el tallo cerebral (Dijk y von Shantz, 2005).



**Figura 8.** Representación de la regulación del ciclo sueño-vigilia dada por el proceso homeostático, circadiano y ultradiano (modificado de Borbely). La gráfica superior indica la regulación homeostática, al centro la circadiana (S representa el periodo de sueño total; V representa vigilia) mientras que abajo se muestra como se distribuyen los ciclos ultradianos de MOR-SOL durante el sueño. Figura tomada de Borbely, *et al*, 2001.

Bajo condiciones normales, el NSQ se reajusta diariamente debido a la información fótica que llega a la retina y por la secreción de melatonina desde la glándula pineal durante la noche; estas señales temporales mantienen la sincronía del reloj con el ciclo externo de luz-oscuridad.

El vínculo entre el NSQ y el sueño es tema de varias investigaciones. Se sabe que el NSQ presenta proyecciones hacia VLPO y las neuronas de orexinas (Chou, *et al*, 2002); sin embargo, la mayor parte de sus proyecciones se dirigen hacia la zona adyacente subparaventricular (SPZ) y el núcleo dorsomedial hipotalámico (DMH). Lesiones celulares específicas en la parte ventral de la SPZ, ocasionan alteraciones en el ritmo circadiano del ciclo sueño-vigilia así como en la actividad locomotriz, pero tiene efectos mínimos en el ritmo de temperatura corporal. Por el contrario, lesiones en la parte dorsal de la SPZ alteran el ritmo de temperatura pero no el del sueño ni de la actividad locomotriz (Lu, *et al*, 2002). La SPZ también presenta proyecciones hacia el VLPO, hacia las neuronas orexigénicas y hacia otros componentes reguladores del sistema sueño-vigilia; sin embargo, la región que recibe la mayoría de las inervaciones es el DMH. Las proyecciones del DMH hacia el VLPO son GABAérgicas (por lo que posiblemente promueven la vigilia para inhibir el sueño), mientras que las proyecciones hacia el LH contienen glutamato y hormona liberadora de tirotrópina (revisado en Saper, *et al*, 2005) (figura 9).



**Figura 9.** Diagrama que ilustra la regulación integradora del NSQ hacia diversos centros hipotalámicos. El NSQ (SCN en el esquema) es el reloj biológico que tiene salidas hacia sistemas que regulan el sueño. Una de estas salidas es hacia la zona ventral (vSPZ) y dorsal (dSPZ) de la zona subparaventricular y al núcleo dorsomedial (DMH) del hipotálamo; en este último se integra la información para llevar a cabo los ritmos circadianos de sueño, actividad, ingesta de alimento y secreción de corticosteroides. El ciclo de temperatura se debe a las proyecciones de dSPZ hacia el área preóptica media (MPO); mientras que para el sueño son proyecciones desde DMH hacia el núcleo preóptico ventrolateral (VLPO). Figura modificada de Saper, et al, 2005.

## La melatonina y el sueño

La melatonina es un sincronizador endógeno que transmite la información fotoperiódica al organismo, de tal forma que ésta puede inducir cambios de fase en ritmos que dependen de ella. En humanos, cuando se administra melatonina al mediodía, induce un adelanto de fase de su propio ritmo afectando al ciclo sueño-vigilia, lo cual tiene una gran utilidad terapéutica para resincronizar ritmos alterados (revisado en Escames y Acuña-Castroviejo, 2009); tales efectos de la melatonina, son comparables a los de hipnóticos administrados en el mismo momento (Stone, *et al*, 2000). Por lo tanto, existe una relación de fase entre el ritmo de melatonina y el ciclo sueño-vigilia que da lugar a una función neurobiológica más adecuada.

En el humano se ha observado que cuando ocurre un aumento en el estado de somnolencia también se presenta un aumento de los niveles de melatonina, la cual se correlaciona con un descenso de la temperatura corporal típico de esta fase (Cacochen, *et al*, 2002). La vasodilatación selectiva de las regiones distales de la piel (y por lo tanto la pérdida de calor) puede contribuir al comienzo del sueño (Kräuchi, *et al*, 2000, Gilbert, *et al*, 1999); por lo que la melatonina ha sido utilizada para restaurar alteraciones del sueño (Dollins, *et al*, 1994). En resumen, la melatonina endógena desempeña un papel importante en la regulación circadiana del sueño, por lo cual es considerada como un cronobiótico, es decir, una sustancia que actúa como un regulador de la fase del reloj circadiano y concretamente del ciclo sueño-vigilia (Axelrod, *et al*, 1964).

Por otra parte, una serie de alteraciones del sistema nervioso central causan disfunciones del reloj biológico que se correlacionan con alteraciones del ciclo sueño-vigilia; algunos ejemplos de estas son: trastorno afectivo estacional, depresión mayor y Alzheimer (revisado en Escames y Acuña-Castroviejo, 2009).

## **El Jerbo**

**Biología y distribución geográfica.** El jerbo de Mongolia es originario del Noreste de China y del Este de Mongolia (44°N, 116°E), así como de partes adyacentes de Siberia; éstas zonas son secas, arenosas, con escasa vegetación y temperaturas que van desde muy altas hasta por debajo de cero grados centígrados, lo cual ocasiona cambios ambientales tanto diarios como estacionales; sin embargo, el jerbo ha sido capaz de resistir a las fluctuaciones ambientales por medio del desarrollo de diversos mecanismos de adaptación ecológicos, conductuales, fisiológicos y morfológicos. Se ha observado que es capaz de tolerar un amplio rango de temperatura; por lo que posee un mecanismo termorregulatorio bien desarrollado (Klir, *et al*, 1990).

El jerbo Mongoliano pertenece al orden *Rodentia*, suborden *Myomorpha*, superfamilia *Muroidea*, familia *Cricetidae*, subfamilia *Gerbillinae*, género *Meriones* y especie *unguiculatus* (Mervan, 1994).

Los jerbos son animales que viven en colonias y presentan una organización social bien estructurada, viven en grupos que van de los 2 a los 17 individuos y se constituyen de miembros juveniles, hembras y machos adultos (Agren, *et al*, 1989). Se alimentan principalmente de hojas y hierbas; aunque también pueden comer pasto y raíces; además de que suelen almacenar granos y semillas durante el invierno, pues no hibernan (Agren, *et al*, 1989). Se sabe que esta especie alcanza su pubertad entre los 45-60 días de edad. Observaciones conductuales sugieren que los jerbos son socialmente monógamos y cooperativos durante la crianza y presentan su época reproductiva durante el comienzo del verano (revisado en Liu, *et al*, 2009).

Los jerbos muestran una conducta inquieta, suelen ser muy curiosos y pasan gran parte del tiempo rascando. Estos animales fueron introducidos al continente americano con fines experimentales por el Dr. Víctor Schwentker en 1954 (Bradley y Pence, 1994).

Otra característica particular de los jerbos, es que suelen presentar ataques epilépticos espontáneos ante una variedad de estímulos; lo cual también ha contribuido a su estudio como modelo neurológico de epilepsia (Loskota y Lomax, 1975).

### **Respuestas fotoperiódicas en el jerbo de Mongolia**

El jerbo de Mongolia es un roedor que en condiciones naturales está expuesto a cambios estacionales anuales. En los primeros estudios de laboratorio, y de acuerdo a su perfil de actividad, fue reportado como un roedor nocturno (Roper, 1976); bajo condiciones naturales de iluminación, Pietrewicz y cols. (1982) encontraron un patrón de actividad preferentemente crepuscular y bimodal; dicha bimodalidad también fue reportada con anterioridad en un estudio de conducta espontánea rotacional (Schonfeld y Glick, 1980); mientras que en estudios recientes se reportaron principalmente diurnos, debido a que se presenta más actividad durante la fase de luz (Refinetti, 1999, 2007; Juárez-Tapia, *et. al*, 2010). Asimismo han sido objeto de estudio en conductas relacionadas con ansiedad y depresión, mismas que parecen tener un vínculo con los efectos del fotoperiodo en humanos (Varty, *et al*, 2002; Bridges y Starkey, 2004; Einat, *et al*, 2006; Fonken, *et*

al, 2009; Azhkenazy, *et al*, 2009), por lo que es de gran interés caracterizar la respuesta de éste, ante condiciones luminosas de fotoperiodos extremos a los que está naturalmente expuesto, así como la integración de estas respuestas con el ciclo sueño-vigilia; pues tal ciclo se considera un reflejo del estado homeostático en el organismo. Lo anterior sitúa a los jerbos como un modelo interesante para el estudio de afecciones relacionadas con el fotoperiodo como con el ciclo sueño-vigilia.

### **El jerbo como modelo de estudio en ritmos circadianos y sueño**

Se sabe que en los jerbos, la glándula pineal tiene una síntesis baja de melatonina durante el día y presenta un pico durante la segunda mitad del periodo de oscuridad, el cual se correlaciona con la actividad electrofisiológica de los pinealocitos (Stehle y Reuss, 1988).

El jerbo *Meriones unguiculatus*, presenta actividad locomotriz dispersa a lo largo del nictémero con una aparente actividad ultradiana. La conducta de marcaje de aroma en los jerbos machos muestra un patrón característicamente diurno; pues durante la fase de luz en un ciclo artificial de LO12:12, tal conducta se incrementa aproximadamente lo doble en comparación con la fase de oscuridad. Por otra parte, el olfateo y la actividad locomotriz en campo abierto tienen un patrón similar al del marcaje de aroma, aunque menos prominente (Probst, *et al*, 1987). Hasta el momento existen controversias con respecto a que el jerbo es nocturno, crepuscular o diurno (Klauss, *et al*, 2000, Refinetti, 2006). Klauss *et al* (2000) reporta que el ritmo de actividad presenta un libre curso con periodos predominantemente cortos a bajas intensidades de luz (5 lux) y largos en luz intensa (450 lux). La cantidad diaria de actividad es 12 veces mayor en baja intensidad de luz que en alta y no hay evidencias que animales en la misma cámara se sincronicen entre ellos. Lo anterior sugiere que los jerbos son predominantemente nocturnos y fotosensibles; mientras que Refinetti (2006) los reporta predominantemente diurnos. En otro estudio realizado en condiciones de luz natural y en un ambiente social, los jerbos muestran un comportamiento crepuscular y un ritmo de actividad bimodal, pues se observó mayor actividad durante las horas correspondientes al amanecer y el anochecer (Pietrewicz, *et al*, 1982). Los informes de campo sugieren que los jerbos son diurnos,

aunque son activos tanto en la noche como en el día durante el año con una tendencia hacia un hábito crepuscular; los jerbos pueden ser observados a cualquier hora del día, pero es más fácil verlos durante la puesta de sol. Además son más activos en ruedas de actividad durante la fase oscura en un fotoperiodo 12:12 (Susic y Masirevic, 1986).

Un antecedente que debe destacarse es que el jerbo es un organismo fotosensible. Se sabe que el fotoperiodo largo, mayor a 10 horas, estimula el crecimiento del tracto reproductivo (ovarios, oviductos, útero y vagina); mientras que fotoperiodos menores de 8 horas inhiben el crecimiento tanto en testículos como en útero (Devries, *et al*, 1989; Karakas, *et al*, 2005), sugiriendo que estos efectos son mediados por la melatonina, lo que permite considerarlo como un animal fotoperiódico en términos de reproducción.

En los estudios hechos en sueño en jerbos por Susic y Masirevic (1986) se ha reportado que durante la vigilia presentan un EEG con ondas de bajo voltaje, alta frecuencia y presencia de ondas theta. Durante el sueño, los jerbos adoptan una postura esterno-abdominal, con la cabeza completamente escondida bajo el cuerpo y el cuerpo entre las virutas de madera, la cual se asocia con la aparición de los husos (9- 14Hz) y ondas lentas de gran amplitud en el EEG y una actividad reducida pero sostenida de los músculos. Durante el sueño MOR se da una oscilación de bajo voltaje, ondas rápidas, un ritmo theta regular (7-9Hz) y disminuye la actividad muscular; mientras que conductualmente se observan movimientos frecuentes del ojo y mioclonías bruscas. Estos autores reportaron también un ritmo circadiano en vigilia, SOL y MOR en los jerbos, con mayor MOR durante la fase de oscuridad y de SOL durante la fase de luz y viceversa; así como una disminución de ambos estados durante la transición de luz-oscuridad, observando una ligera tendencia de los jerbos a dormir más durante la fase de luz que en la de oscuridad.

En un estudio comparativo con ratas Wistar, se observó que los jerbos presentan menos tiempo de MOR y que la mayoría de los episodios de SOL van acompañados por vigilia; mientras que aquellos episodios de SOL que preceden a MOR fueron menos y de larga duración (Ambrosini, *et al*, 1994).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El jerbo mongoliano presenta respuestas fotoperiodicas relacionadas con su ciclo reproductivo. Los estudios realizados respecto a su perfil de actividad son contradictorios y parecen tener una fuerte relación con el protocolo de luz utilizado, aunque principalmente presenta una estructura irregular en su actividad locomotriz diaria y los antecedentes de la estructura del sueño son escasos (Susic y Masirevick, 1986; Ambrosini, *et al*, 1994).

Según observaciones de estudios hechos en rata y humano se presentan cambios en la distribución de la actividad locomotriz y la distribución temporal del ciclo sueño-vigilia conforme a la estacionalidad y por lo tanto las condiciones luminosas (Franken, *et al*, 1995, Wehr, 1991).

Los estudios de fotoperiodismo realizados hasta el momento no consideran la exploración de la actividad ante una exposición gradual a los cambios en la proporción de la fotofase, los cambios abruptos pueden añadir un factor de estrés que podría afectar la arquitectura del ciclo de actividad-reposo o bien no reflejaría una fase estable de osciladores periféricos al nuevo fotoperiodo según el esquema de los osciladores M y E (Pittendrigh, 1960, revisado en Pittendrigh y Daan, 1976).

La irregularidad en la distribución de la fase de actividad, además de sus respuestas reproductivas ante cambios en el fotoperiodo, hacen del jerbo mongoliano una especie en la que pudieran aproximarse estudios de desórdenes en el ciclo sueño-vigilia e incluso de desórdenes conductuales relacionados con el fotoperiodo y con el ritmo circadiano de la actividad locomotriz ambulatoria libre; por lo cual en el presente trabajo se evaluaron los efectos del fotoperiodo sobre la actividad locomotriz y el ciclo sueño-vigilia.

### **HIPÓTESIS:**

- Si el jerbo de Mongolia es una especie fotoperiódica, entonces las características de su perfil de actividad locomotriz y organización básica del sueño serán distintas de acuerdo con el fotoperiodo al que se expone, de tal forma que la longitud del periodo de luz determinará su preferencia de fase activa (nocturno o diurno).

- Si el fotoperiodo influye en la relación de fase entre los componentes de actividad presentes en un fotoperiodo 12:12, entonces en fotoperiodos largos, la distancia entre los componentes de actividad será mayor que en los días cortos; mientras que en los estados de vigilancia se espera mayor vigilia y disminución del sueño total ante días largos y en días cortos lo contrario.

## OBJETIVOS

### General:

- ❖ Evaluar en el jerbo de Mongolia *Meriones unguiculatus* si los perfiles de la actividad locomotriz ambulatoria libre y en la arquitectura de sueño, son distintos de acuerdo al fotoperiodo de días cortos y días largos,

### Particulares:

- ❖ Analizar en el jerbo *M. unguiculatus* la estructura del sueño mediante señales de EEG, así como el perfil de actividad locomotriz obtenido mediante sensores de infrarrojo, en animales mantenidos en el fotoperiodo 12:12. Determinar la preferencia de fase de los componentes de actividad ante el cambio gradual de fotoperiodo hacia días cortos o largos.
- ❖ Evaluar el efecto de fotoperiodos: control (12:12, CTL), días cortos (8:16, DC) y días largos (16:8, DL) logrados mediante transiciones graduales sobre:
  - a) la estructura del sueño evaluada mediante electroencefalografía.
  - b) su correlación con la estructura y niveles de los perfiles de actividad locomotriz.

## MATERIAL Y MÉTODO

### **Diseño experimental:**

**Animales:** para éste proyecto se emplearon 36 jerbos de Mongolia *Meriones unguiculatus*, machos de aproximadamente 15-20 semanas de edad al inicio de los registros, con un peso de 55-65gr. Los animales fueron obtenidos del Bioterio de la Facultad de Ciencias de la UNAM y alimentados con nutricubos (RodentLab, Purina) y agua *ad libitum*.

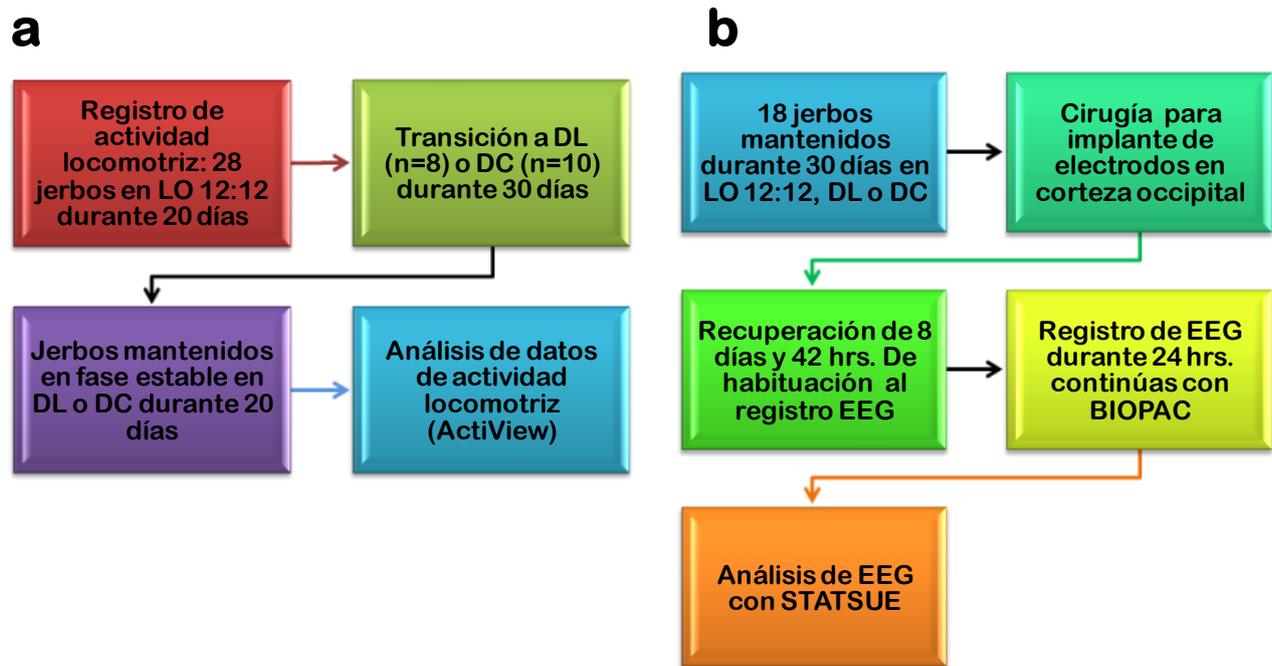
### **Actividad locomotriz:**

El experimento se desarrolló considerando dos grupos en los cuales cada sujeto fue su propio control para el registro de actividad locomotriz (figura 10a).

**Nota:** Para fines prácticos se nombró al fotoperiodo LO 12:12 como fotoperiodo control (CTL), puesto que es la condición inicial a la que fueron expuestos los organismos.

*Grupo 1:* Se usaron 8 jerbos machos que fueron mantenidos en fotoperiodo CTL durante al menos 20 días, después se alargó gradualmente el fotoperiodo, mediante un aumento diario de 8 minutos durante 30 días, para tener al término un fotoperiodo de días largos (DL), en el cual se mantuvieron al menos 20 días más.

*Grupo 2:* Se usaron 10 jerbos machos que fueron mantenidos en fotoperiodo CTL durante al menos 20 días, después se acortó el fotoperiodo, mediante una reducción diaria de 8 minutos durante 30 días, para tener al término un fotoperiodo DC, durante el cual se mantuvieron cerca de 20 días.



**Figura 10:** Diagrama que muestra el protocolo experimental que se llevó a cabo para la actividad locomotriz (a) y el registro de sueño (b).

**Registro de actividad locomotriz:** los jerbos fueron colocados individualmente en cajas de vidrio (20cm x 30cm x 18cm), acondicionadas con un par de sensores infrarrojos a los costados, los cuales eran interrumpidos por la actividad del jerbo (figura 11). La actividad fue sumada y almacenada en bloques de 10 minutos, mediante el uso de una tarjeta de conversión analógico-digital por medio del programa ACTIBIO. El sistema de registro fue diseñado y desarrollado en la Facultad de Psicología, UNAM, por el Ingeniero Fernando Salinas Iñiguez, en la Unidad de Redes e Informática (URIDES). Los animales en registro se mantuvieron con acceso a comida y agua *ad libitum*.

**Fotoperiodos:** los animales fueron sometidos a un fotoperiodo 12:12 con encendido de luces a las 7:00 y apagado a las 19:00 horas durante 20 días. La intensidad de la luz fue de 150-200 lx (Luxómetro: Digital Lux Meter, TES 1332) provista por una lámpara doméstica de luz fría. La graduación de la duración del fotoperiodo se llevó a cabo con un temporizador digital incluido en el programa de captura de la actividad locomotriz.



**Figura 11.** Fotografía que muestra el sistema de registro empleado para actividad locomotriz. Cada círculo negro de las barras metálicas en la parte lateral del contenedor de vidrio es un interruptor de sensor infrarrojo.

**Registro de sueño:** Los jerbos fueron mantenidos en los diferentes fotoperiodos durante 30 días aproximadamente (figura 10b). El registro de sueño se llevó cabo por medio de la implantación de electrodos bipolares en la corteza occipital derecha. Los jerbos fueron anestesiados previamente con xilacina intramuscular (5mg/kg) y posteriormente con pentobarbital diluido (intraperitoneal, 30mg/kg). Para el registro del electrocorticograma, los electrodos fueron colocados a nivel de la corteza occipital en la parte derecha a Bregma (2mm). Mientras que para el registro del electromiograma (EMG) se colocaron dos electrodos de acero inoxidable en los músculos dorsales del cuello. El sujetador de electrodos se fijó al cráneo con acrílico dental.

Después de la cirugía, los jerbos se mantuvieron en recuperación durante ocho días en el mismo fotoperiodo del que provenían. Luego fueron colocados dentro de una cámara faradizada y sonoamortiguada con acceso de alimento y agua *ad libitum*. Después de un periodo de habituación de un día completo, se llevaron a cabo los registros de sueño por 24 horas continuas. Las señales del EEG y EMG fueron obtenidas mediante dos amplificadores modelo DAM50 (WPI) los cuales estaban conectados a un sistema de digitalización y adquisición de datos MP100 (BIOPAC, system Inc.). La señal se amplificó a 1000 y se emplearon filtros AC paso banda 300Hz-1KHz para músculo; mientras que para corteza el filtro paso banda se colocó en 1- 100Hz. Los datos fueron

capturados a una frecuencia de muestreo de 200 muestras/segundo y almacenados en el disco duro de una PC, en bloques de 10 minutos durante 24 horas continuas.

## **ANÁLISIS DE DATOS**

**Registro de actividad:** los datos de actividad fueron graficados mediante actogramas dobles por medio del programa ActiView (Minimitter). Con el mismo software se calculó, para cada fotoperiodo (12:12, 16:8 y 8:16), el promedio de actividad en la fase de luz y oscuridad así como el cociente entre éstas. Una vez obtenidos los valores fueron comparados mediante una prueba estadística T- de student para muestras no pareadas, por medio del paquete de cómputo Statistica. Los datos usados correspondieron a los últimos cinco días en cada fase estable de fotoperiodo, con el fin de evitar los efectos en los análisis de los ciclos transitorios.

**Registro de sueño:** la captura de los datos del EEG y EMG, se hizo por medio del sistema de digitalización MP100 a través del paquete de cómputo AcqKnowledge (BIOPAC system, Inc.). El cual permite la adquisición de datos mediante una tarjeta y además permite el análisis de señales bioeléctricas (en forma de onda). La recolección de datos consiste en tomar la señal de entrada (analógica) y digitalizarla en la computadora, donde se muestran en la pantalla y se almacenan en la memoria de la misma (o en el disco duro).

La captura de datos fue realizado con base en el EEG y EMG por medio del programa AcqKnowledge y con la ayuda de filtros digitales se identificaron los siguientes estados: Vigilia, SOL y MOR. Una vez cuantificados los estados de vigilancia de acuerdo al número de épocas (12 segundos por época), se procedió al análisis de datos en el programa ESTADSUE (elaborado por Miguel Ángel Guevara, Universidad Autónoma de Guadalajara, 1997) para la obtención de los porcentajes en cada estado de vigilancia.

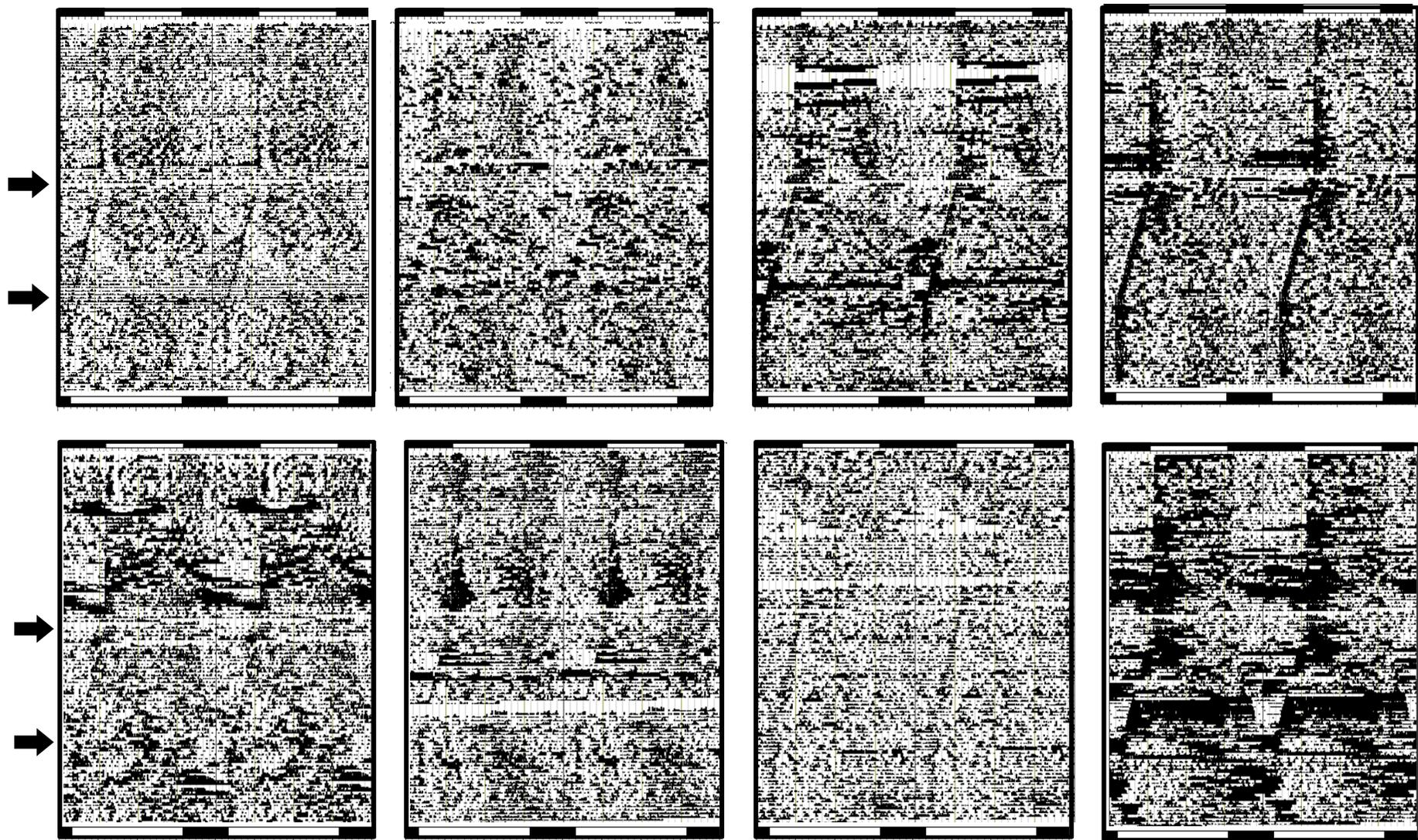
Los datos obtenidos fueron comparados entre controles y condiciones experimentales, mediante una prueba de T-de Student indicada anteriormente. Las diferencias significativas entre grupos se tomaron en cuenta cuando el valor resultante de  $P < 0.05$ .

## RESULTADOS

### **Actividad locomotriz**

#### *Respuesta a fotoperiodos de días largos.*

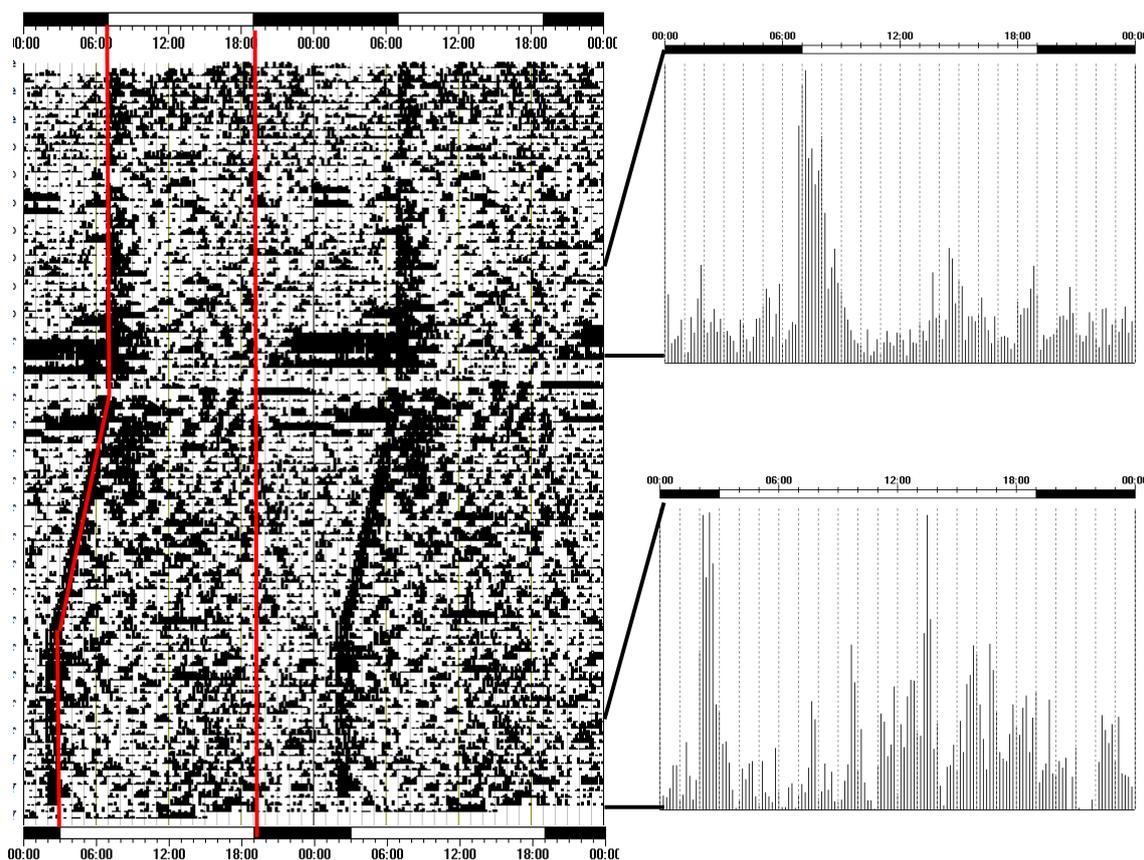
La figura 12 muestra los actogramas de los registros de la actividad locomotriz del primer grupo de jerbos (N=8) que fue sometido gradualmente a días largos (DL). La parte superior de cada actograma indica el fotoperiodo inicial al que fueron expuestos, mientras que en la parte inferior se muestra el fotoperiodo final. Pese a la gran dispersión de actividad que se presentó en casi todos los actogramas, se lograron distinguir ciertos patrones consistentes en la actividad. Tanto en la condición CTL como en la transición y su establecimiento a DL, se observó un componente conspicuo que respondió al encendido de las luces. En la mayoría de los casos, la actividad se presentó con tendencia crepuscular. Durante la transición al fotoperiodo largo, el brote de actividad que estaba asociado al encendido de la luz, parece migrar hacia la tarde. La respuesta al encendido de la luz se notó constante en todos los organismos y sirvió de referencia para apreciar los días de transición al fotoperiodo de días largos.



**Figura 12.** Actogramas de doble gráfica de jerbos sometidos a la transición de fotoperiodos de DL. Las barras superiores en cada actograma representan el fotoperiodo inicial; mientras que las inferiores el final (DL). Las flechas indican la duración de la transición. Los jerbos presentan actividad diversa; sin embargo en algunos actogramas ésta tiende a concentrarse o a ser más evidente durante la fotofase.

En la figura 13 se muestra con mayor detalle uno de los casos anteriores donde se aprecia con líneas rojas, el inicio y final del la fotofase.

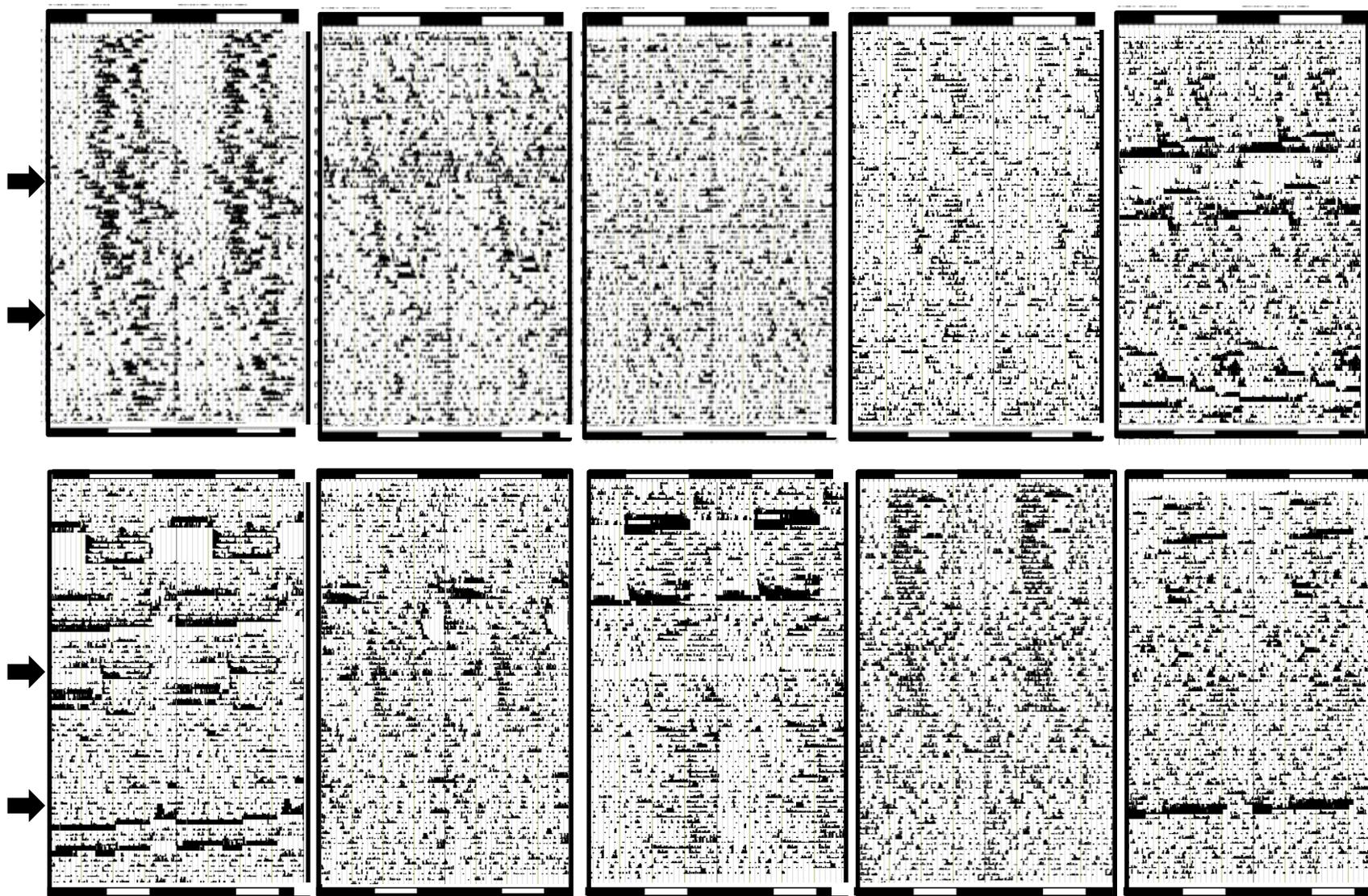
Del lado derecho del actograma, se muestran los perfiles de actividad de los últimos cinco días en CTL, donde se pudo observar el componente que respondió al encendido de las luces y otro no tan intenso previo al apagado de éstas. También se muestra el perfil de actividad de los últimos cinco días de cuando el organismo se mantuvo en DL, donde se observó cómo cambiaron los componentes antes mencionados de acuerdo al fotoperiodo. Se aprecia el brote de actividad que estaba asociado al encendido de la luz, aunque con anticipación. Mientras que un segundo bloque de actividad, se observó principalmente diurno, distribuido alrededor del medio día. Un tercer brote de actividad se presentó posterior al apagado de la luz.



**Figura 13.** Actograma de doble gráfica que representa los cambios en el fotoperiodo durante la transición a DL. Las líneas rojas muestran el momento de encendido y apagado de la luz. La condición inicial en LO 12:12 y la final LO 16:08 son indicadas por las barras negras y blancas de la parte superior e inferior respectivamente. Se muestra a la derecha el perfil promedio de actividad en CTL y en DL. Nótese nuevamente la sincronización al encendido de las luces y la separación gradual de otro componente de actividad en DL.

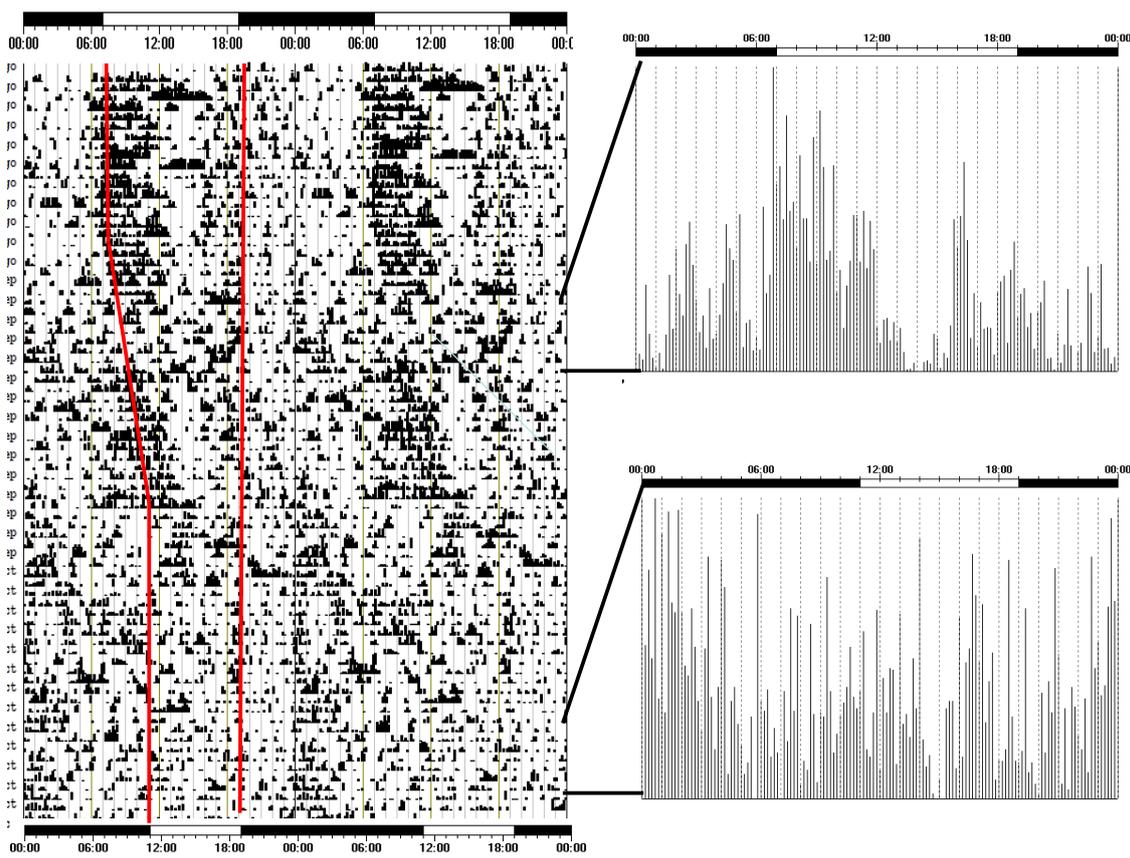
### ***Respuesta a fotoperiodos de días cortos***

En la figura 14 se muestran los actogramas del grupo de jerbos que fueron expuestos al fotoperiodo DC. En todos los actogramas se presentaron nuevamente dos componentes de actividad, uno asociado al encendido y otro al apagado de las luces. Desde el inicio de la transición de CTL a DC, se observó generalmente una fragmentación de la actividad y no se distinguió claramente el brote conspicuo asociado al encendido durante la transición a días cortos, excepto en dos animales en los que se observó ligeramente. Se pudo observar además en algunos actogramas, que durante los días de la transición y una vez establecidos en el fotoperiodo DC, los componentes de actividad se concentraron hacia la escotofase pero cercanos al apagado de las luces. No ocurrió así en todos los organismos, pues en otros el fenómeno que se presentó fue una dispersión de la actividad a lo largo de todo el ciclo luz-oscuridad. Cabe señalar también, que en la mayoría de los actogramas se presentó un componente de actividad que correspondía a la media noche del cual su origen es desconocido.



**Figura 14.** Actogramas de doble gráfica del lote de jerbos (N=10) que fueron sometidos a DC. Las barras superiores en cada actograma representan el fotoperiodo inicial; mientras que las inferiores el final (DC). Las flechas indican la duración de la transición de fotoperiodo CTL a DC. Nótese como en algunos actogramas la actividad tiende a constreñirse a la fase de luz durante los días cortos y hacia el apagado de las luces; mientras que en otros se presenta una dispersión de la actividad.

La figura 15 muestra un actograma representativo del comportamiento de un jerbo que fue sometido a DC. Al inicio del experimento los jerbos fueron mantenidos en CTL y las líneas rojas indican la hora del encendido y del apagado de las luces; también puede observarse la etapa de transición hasta llegar a DC. En la figura mostrada a continuación, justo se pudo apreciar una disminución de actividad y la dispersión de la misma una vez establecido el DC.

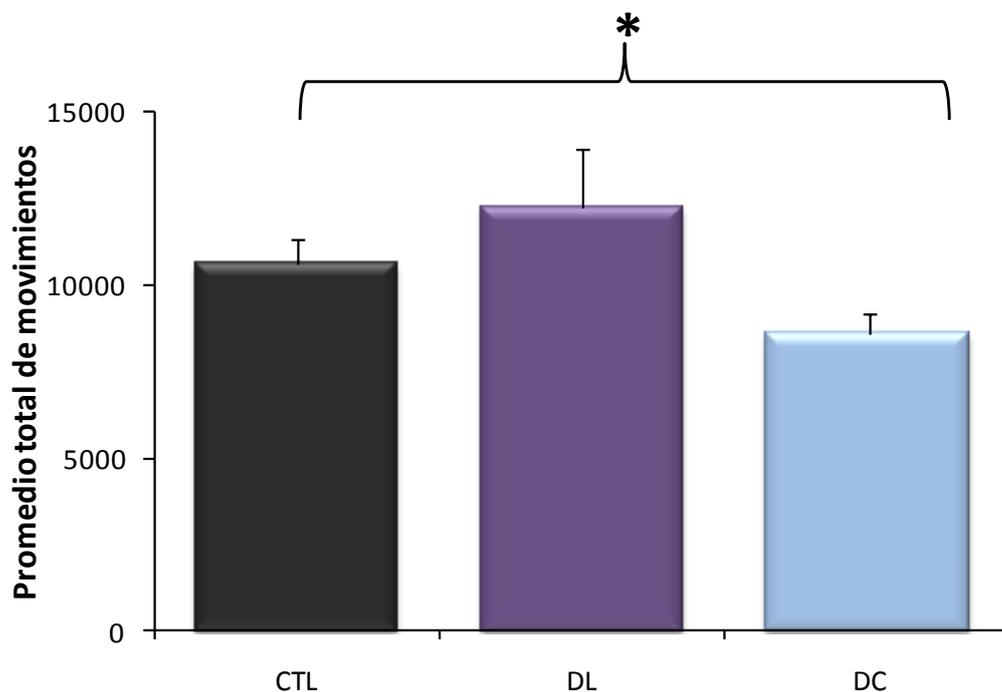


**Figura 15.** Actograma de doble gráfica de un jerbo expuesto a fotoperiodo de DC y curvas promedio de actividad correspondiente al CTL y al expuesto a DC. Las líneas rojas indican las transiciones de cada fotoperiodo. Nótese en el actograma y en la curva promedio superior, que la mayor cantidad de actividad se presentó durante la fase de luz durante CTL y en este caso una vez establecido el DC se dio una dispersión de la actividad y pasó de ser diurno a nocturno, por lo tanto la mayor actividad queda en la escotofase.

#### **Análisis comparativo de actividad entre DL y DC**

Para el análisis comparativo de ambos fotoperiodos se analizaron cinco días finales de cada fotoperiodo. En la figura 16 se presenta el promedio de la cantidad total de movimientos de jerbos mantenidos en CTL y en DL y DC. Los días largos incrementaron el total de movimientos en

comparación con CTL y con DC (en este último de manera significativa); mientras que DC redujo el total de movimientos de manera significativa con CTL.

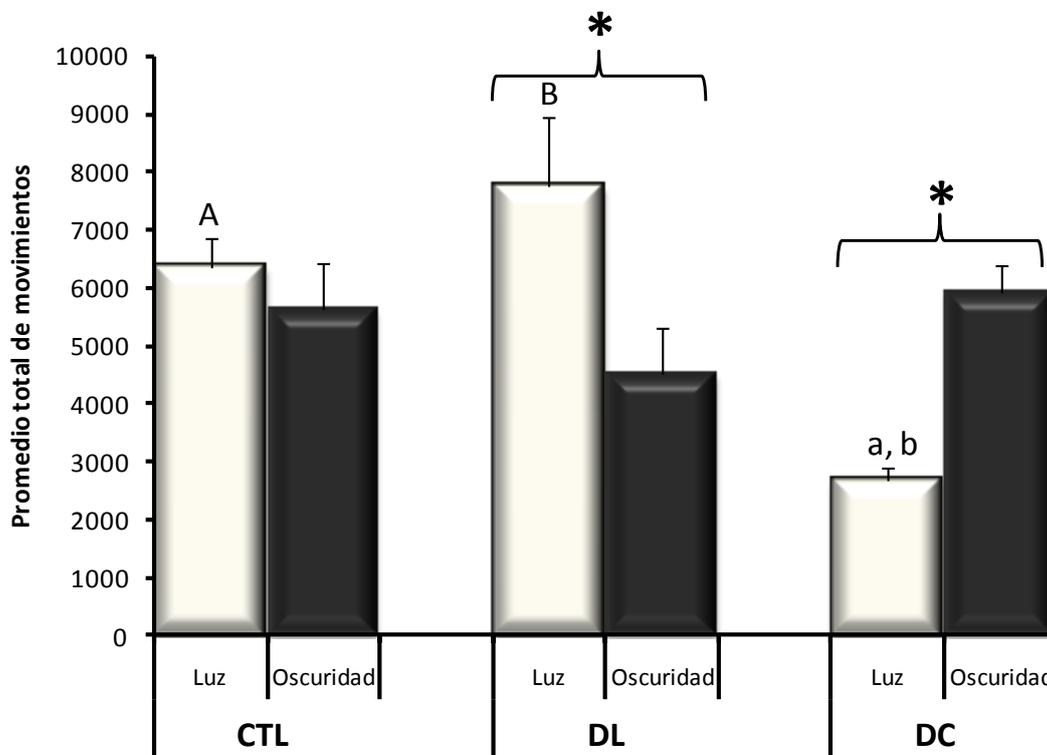


**Figura 16.** Promedio ( $\pm$ EE) del total de movimientos en cinco días continuos en jerbos sometidos a DL (N=8) y DC (N=10) comparados con sus controles (CTL= LO 12:12, N= 18). El asterisco indica diferencia significativa entre CTL y DC con la prueba T de Student ( $P < 0.05$ ). La exposición a DC redujo el total de movimientos.

En la figura 17, se muestra el promedio del total de movimientos divididos en la fotofase (barras blancas) y escotofase (barras negras) de cada uno de los tratamientos, para poder apreciar los hábitos de los jerbos según las condiciones de luz. En CTL, el promedio de los movimientos totales durante cinco días en la fase de luz, ( $6,353 \pm 506.47$ ) y de oscuridad ( $5,640 \pm 774.93$ ) no fueron estadísticamente distintos, sin embargo se presentó una tendencia a ser más activos durante la fotofase.

En el siguiente par de barras, correspondiente a DL se muestra que en la fotofase hubo un aumento significativo de actividad ( $7,774 \pm 1,175.09$ ) comparado con la escotofase ( $4,535 \pm 779.26$ ) ( $P < 0.01$ ). El último par de barras a la derecha de la figura, corresponde a la respuesta a DC en donde de manera significativa disminuyó la actividad durante la fotofase ( $2,691 \pm 214.15$ ) respecto a

los controles ( $P < 0.001$ ) siendo mayor la actividad durante la escotofase ( $5,941 \pm 445.10; P < 0.001$ ). Finalmente, hubo diferencias significativas en el total de movimientos entre los diferentes fotoperiodos.



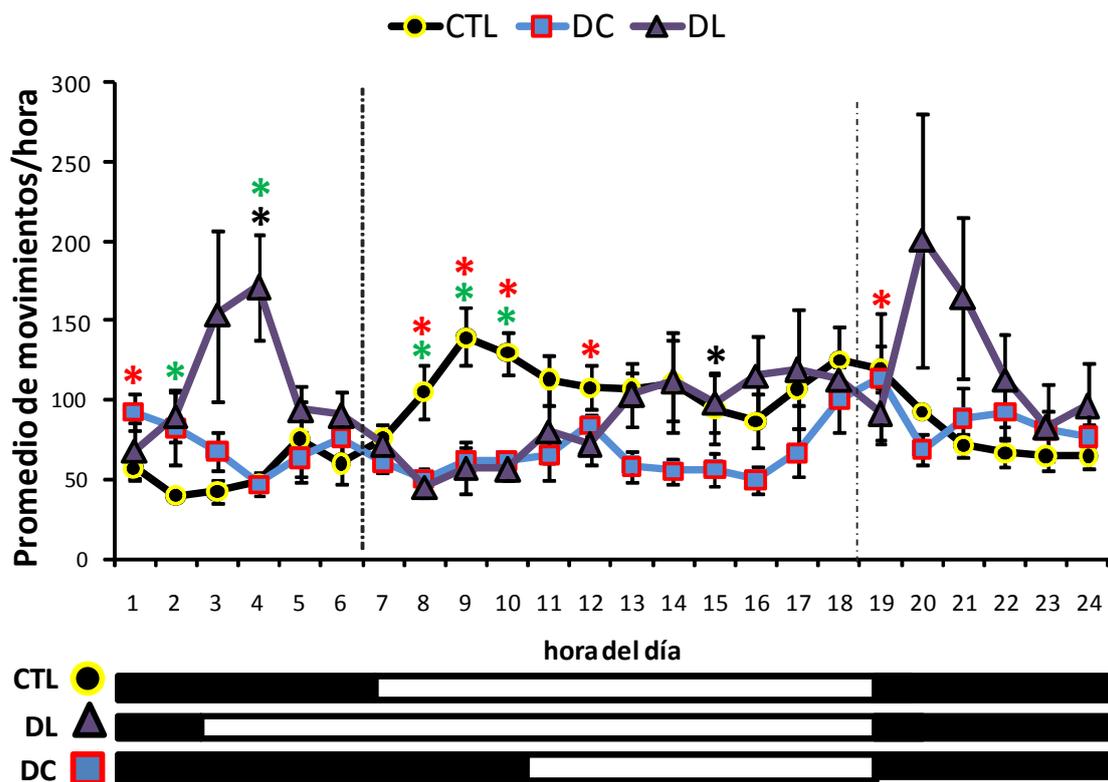
**Figura 17.** Gráfica que representa el promedio del total de movimientos ( $\pm$  EE) durante la fotofase (barras blancas) y escotofase (barras negras) durante CTL (N=10), DL (N=8) y DC (N=10). Las letras mayúsculas y sus correspondientes en minúsculas indican diferencias significativas entre fotoperiodos; mientras que los asteriscos entre luz y oscuridad. Nótese el cambio de hábitos según el fotoperiodo.

La figura 18 muestra la distribución del promedio correspondiente a cada hora de la actividad locomotriz durante CTL, DL y/o DC del total de organismos (DL=8, CTL= 18, DC=10). Durante CTL (línea negra) se observó actividad predominantemente diurna con dos picos de actividad asociados al encendido y al apagado de la luz, cuando se alargó el ciclo a DL (línea morada), se alargó la distancia entre los dos picos, manteniendo la asociación a las transiciones de la luz-oscuridad. En cambio cuando se acortó a DC, se cambió del patrón bimodal a uno polimodal (multimodal) y con cierta persistencia de los picos asociados a las transiciones de luz-oscuridad.

El perfil de CTL reflejó el comportamiento observado en la gráfica de la figura 14, pues se presentó más actividad durante la fase de luz que corresponde al pico que se presenta después del

encendido y el que antecede al apagado de las luces. Por el mismo motivo se puede explicar el aumento significativo de la actividad durante la fotofase en DL.

Se presentaron diferencias significativas entre horas según cada fotoperiodo generalmente debidas a la reorganización de los componentes de actividad de acuerdo a las transiciones del encendido y apagado de las luces y sobre todo ocasionadas por el inicio de la fotofase, pues fue el componente que se cambió para alargar o acortar el fotoperiodo.

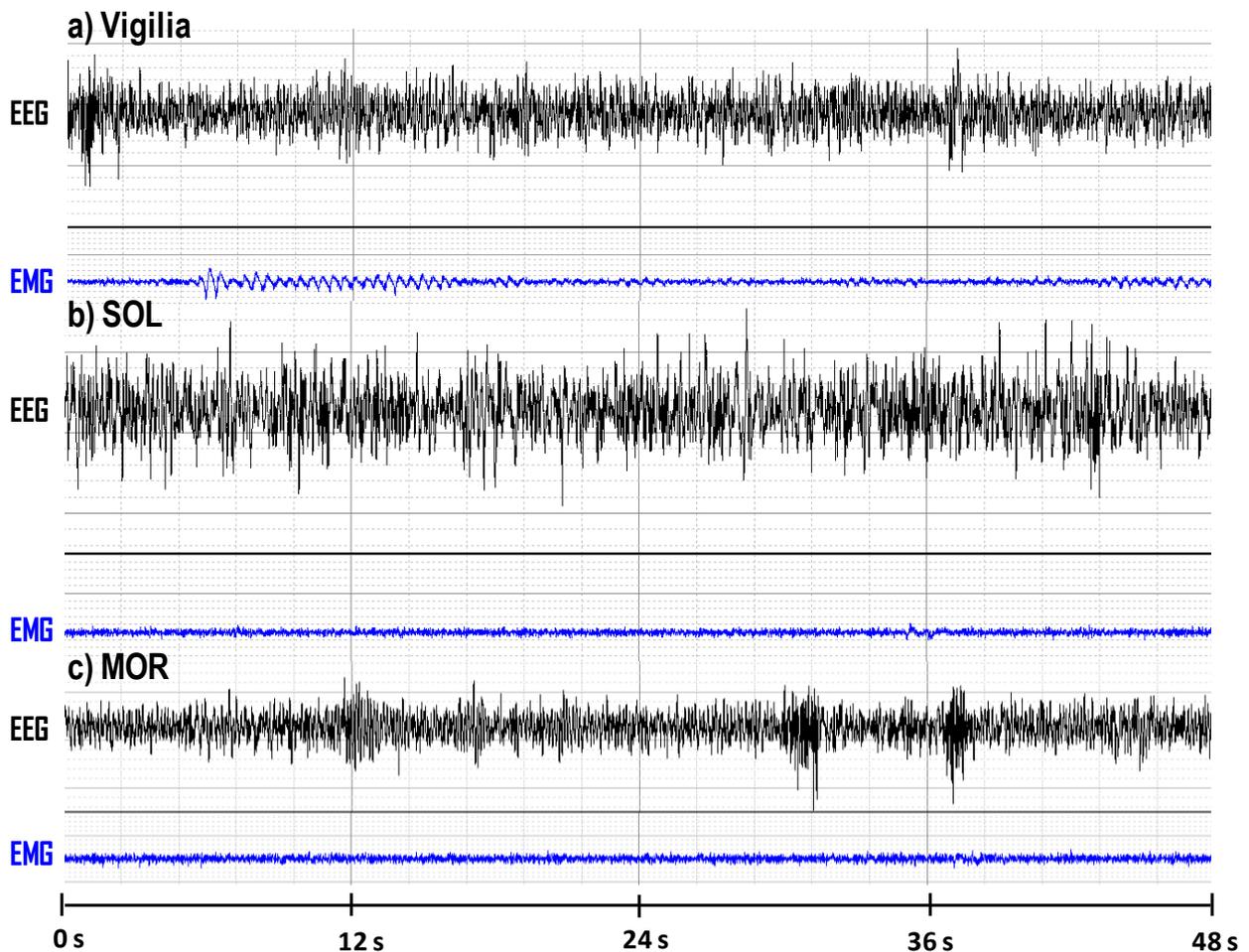


**Figura 18.** Perfil de distribución de actividad en un ciclo de 24 horas según el promedio de movimientos durante cada hora. La línea negra corresponde a CTL, la morada a DL y la azul a DC. Las barras indican los diferentes fotoperiodos y las líneas punteadas el fotoperiodo de los controles. Los asteriscos indican diferencias significativas en esas horas (el asterisco negro es entre DL vs DC, el verde entre CTL vs DL y el rojo CTL vs DC). Nótese que tales diferencias se deben a los componentes que corresponden al encendido y apagado de las luces.

### Ciclo sueño-vigilia

En la figura 19 se presentan ejemplos de los trazos característicos del registro de EEG en el jerbo para cada uno de los 3 estados de vigilancia que se cuantificaron: vigilia, sueño de ondas lentas (SOL) y sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), obtenidos por el programa Acqknowledge.

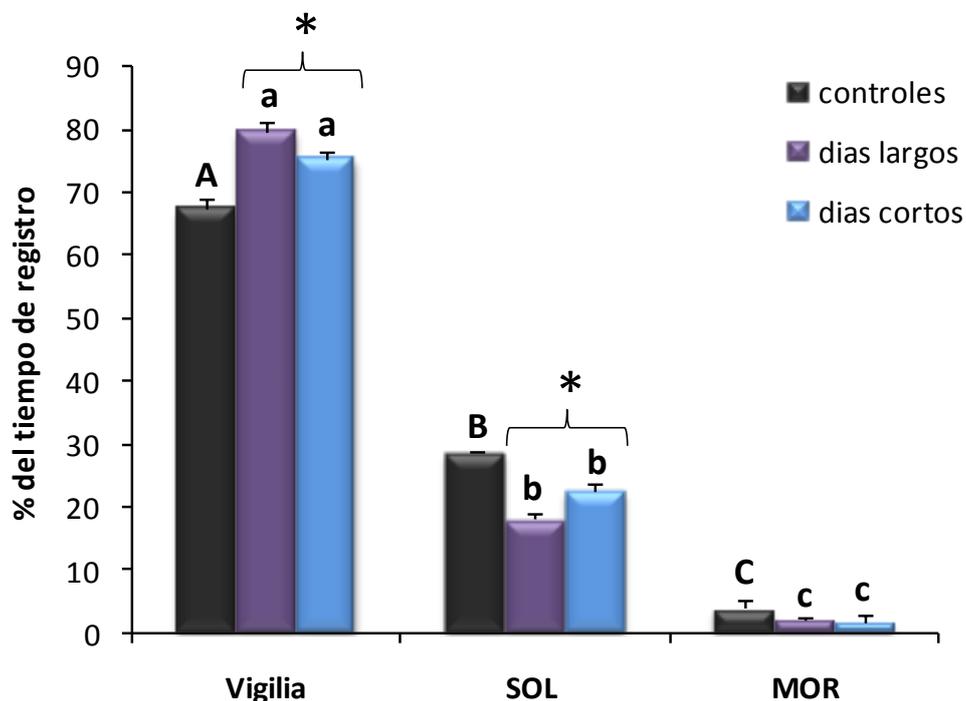
Se obtuvieron registros con ondas típicas para cada estado similares a las reportadas por Susic y Masirevick (1986); mientras que el EMG resultó de ayuda para corroborar movilidad o no en los jerbos durante la calificación visual de los registros.



**Figura 19.** Electrocoritocograma de los estados de vigilancia de un jerbo de Mongolia. El trazo de color negro corresponde al EEG, mientras que el trazo en azul al electromiograma (EMG). En eje horizontal se encuentra la escala de tiempo, cada división corresponde a una época de 12s.

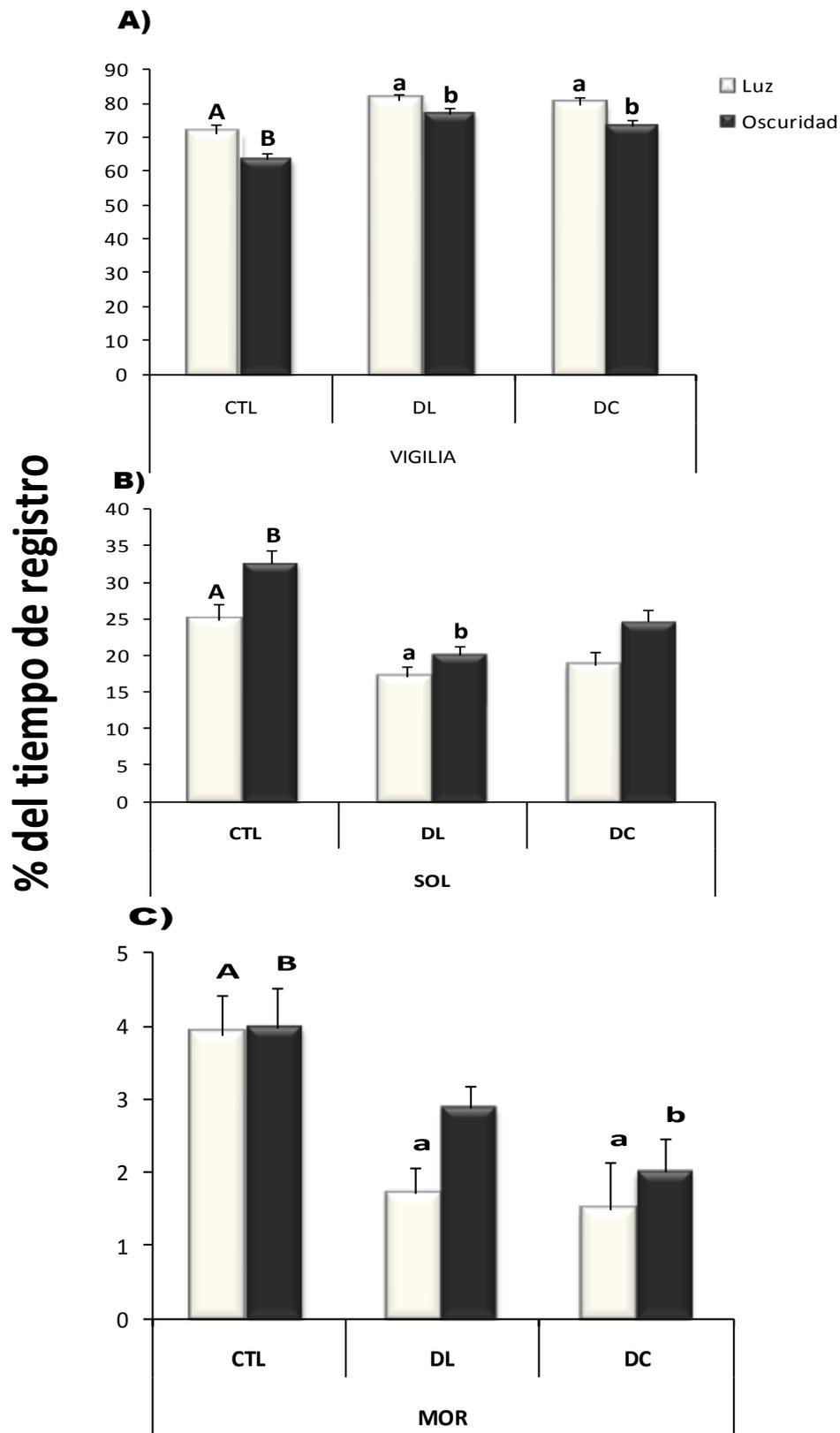
La figura 20 muestra el porcentaje total para vigilia, SOL y MOR durante un registro continuo de 24 horas en los diferentes fotoperiodos. Se empleó la misma simbología de colores que fue usada para el análisis de los registros de actividad (las barras negras para CTL, las moradas para DL y las azules para DC). Tanto DL como DC aumentaron la vigilia de manera significativa en comparación con CTL 12 ( $P < 0.01$ ); así como entre ellos ( $P = < 0.05$ ). Lo mismo ocurre con SOL, pues se presentó una reducción del mismo en ambos fotoperiodos en comparación con CTL y entre DL y DC ( $P < 0.01$ ), de tal forma que fue en DL donde los jerbos tienen menos cantidad de SOL durante el día.

Mientras tanto, con el sueño MOR en ambos fotoperiodos se dio una disminución en comparación con CTL, pero sin diferencia entre ellos.



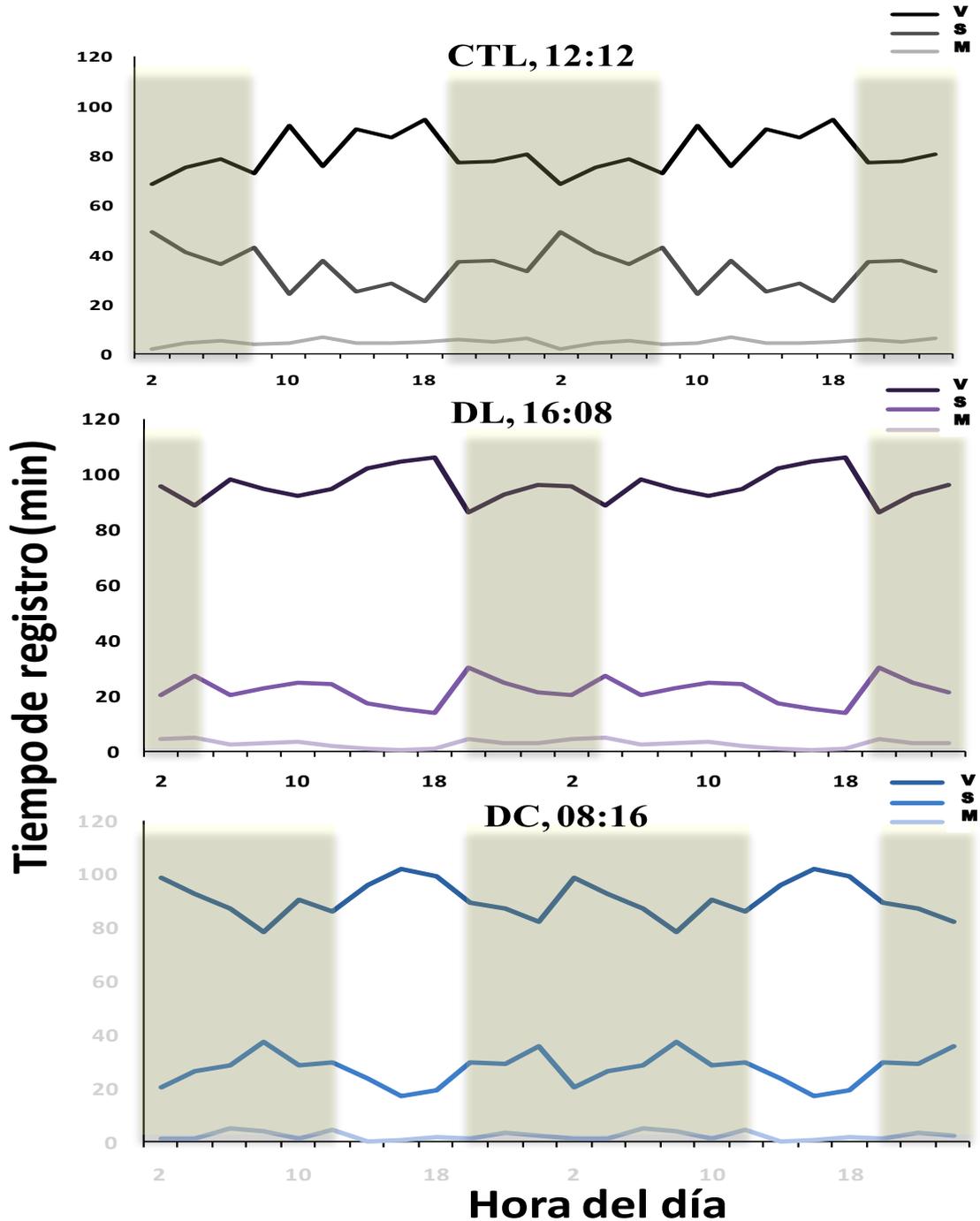
**Figura 20** Porcentaje de tiempo de registro para vigilia, SOL y MOR durante 24 horas continuas en los jerbos (n=6, para cada condición) durante los diferentes fotoperiodos. Tanto DL (barras moradas), como DC (barras azules) incrementaron la vigilia y redujeron SOL y MOR de manera significativa (indicado con letras mayúsculas y sus correspondientes en minúscula; mientras que con asterisco es entre DL y DC).

Se analizó cómo se presentaron los episodios de los diferentes estados de vigilancia según las condiciones luminosas, en la figura 21 se muestran los porcentajes de tiempo de registro durante la luz y la oscuridad. En la figura 21A se muestra que ambos fotoperiodos incrementaron de manera significativa la vigilia, tanto en la fase de luz como en la oscuridad, en comparación con CTL. La figura 21B muestra que en ambos fotoperiodos (DL y DC) se presentó una disminución de SOL tanto en la fotofase como escotofase, aunque solo en DL fue significativo en comparación con CTL. Finalmente, en la figura 21C se presenta el porcentaje para sueño MOR, que de manera general fue menor en DL y DC; sin embargo la reducción de éste durante la fotofase fue significativa ( $P < 0.01$ ) en comparación con los controles, mientras que en la fase de oscuridad sólo lo fue durante DC.



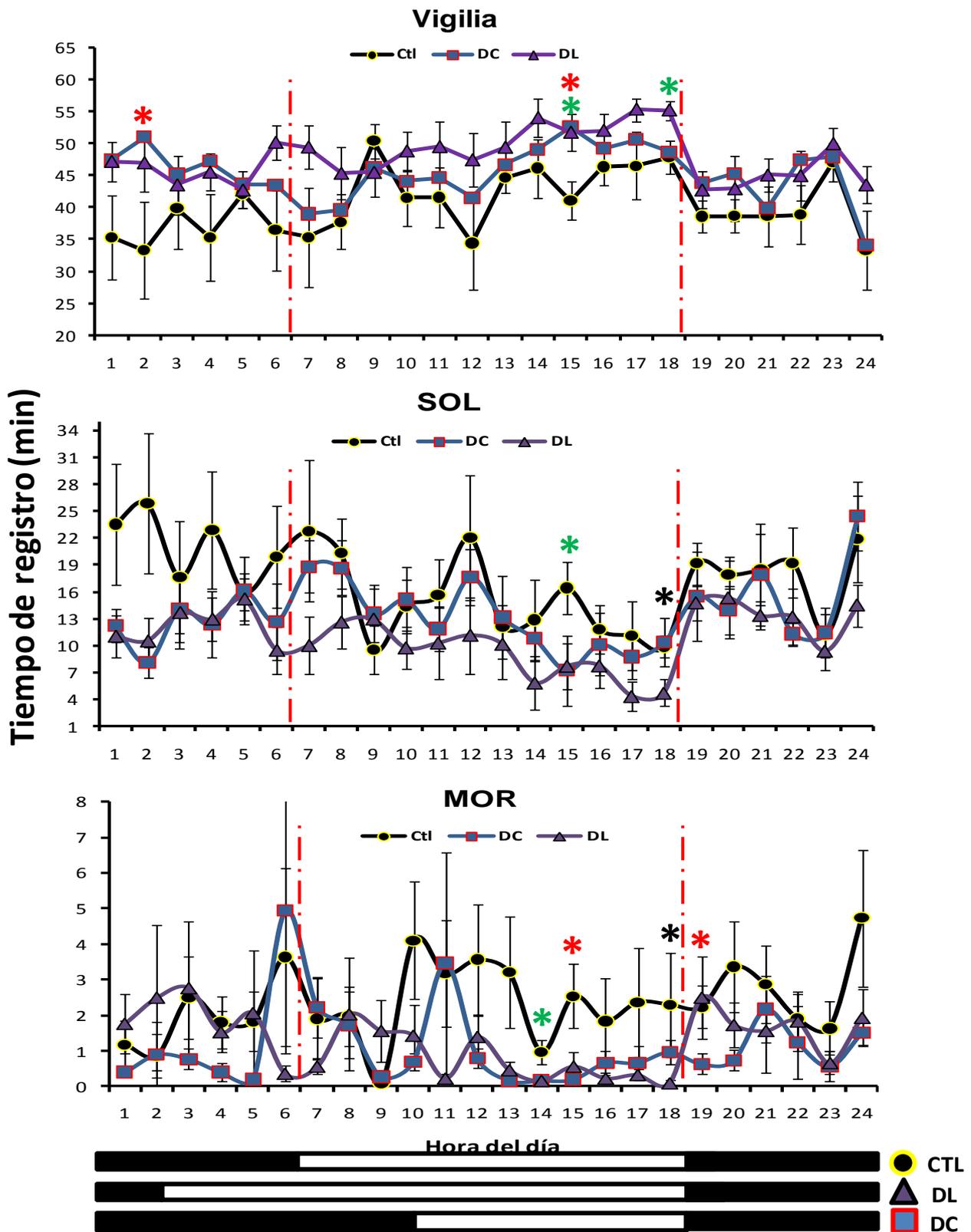
**Figura 21.** Porcentajes del promedio del tiempo de registro ( $\pm$  EE) durante 24 horas continuas para vigilia (A), SOL (B) y MOR (C) según la fase de luz (barras blancas) y de oscuridad (barras negras). Se compararon los grupos CTL, DL y DC. Las letras indican diferencias entre mayúscula y su correspondiente minúscula. La vigilia incrementó en ambos fotoperiodos, mientras que SOL y MOR se redujeron; ambos se presentaron con mayor frecuencia durante la escotofase.

Se ha considerado representar los estados de vigilancia en un perfil de 24 horas en doble gráfica para conocer la distribución de ellos y de esta forma tratar de identificar el perfil del ritmo. En la figura 22 se muestran los perfiles correspondientes según los distintos fotoperiodos. Se puede apreciar la bimodalidad de la vigilia durante CTL y el carácter poli-cíclico de los estados de vigilancia durante DC. Asimismo, puede apreciarse también la separación de los picos de vigilia en DL.



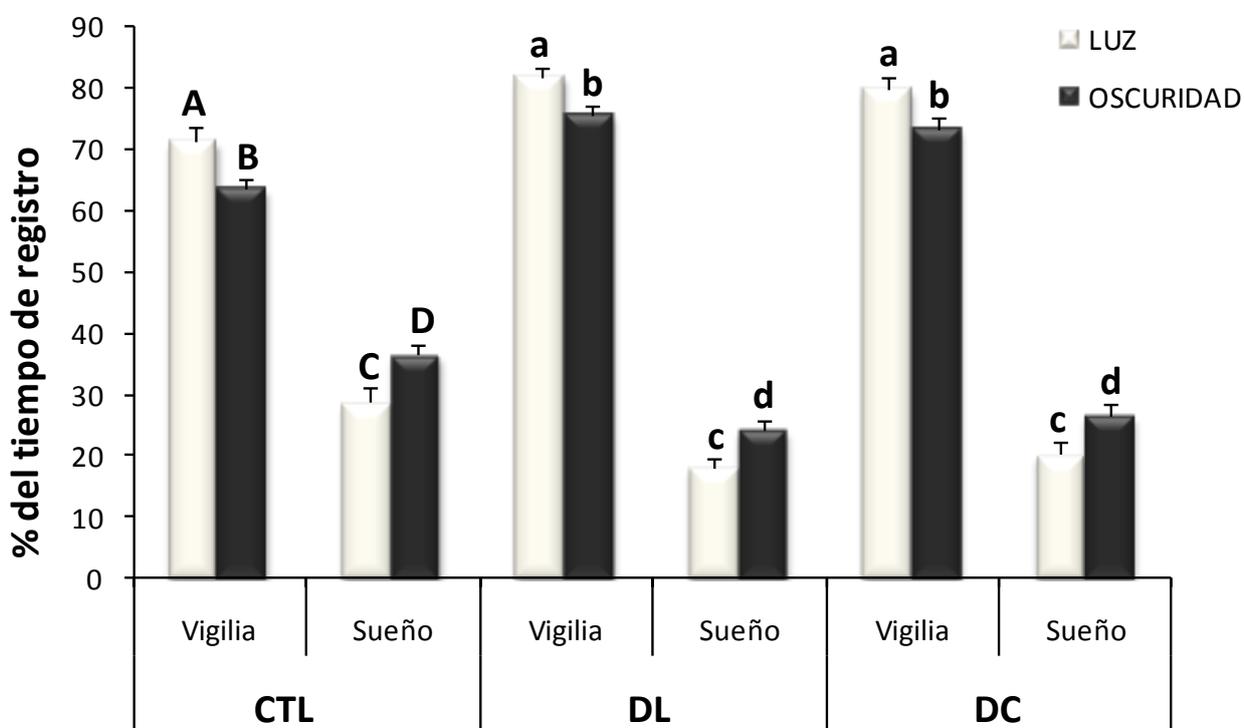
**Figura 22.** Perfiles de distribución (dobles) cada dos horas durante las 24 horas de registro en el jerbo de Mongolia (n=6) de todos los estados de vigilancia (Vigilia= V, SOL= S y MOR= M). La parte sombreada indica las horas de oscuridad. Nótese que de manera general, los jerbos presentaron una distribución policíclica del ciclo-sueño-vigilia, sin embargo ésta se distribuyó de manera diferente según el fotoperiodo. **Nota:** para efectos ilustrativos se omitió la desviación estándar porque en la figura posterior se encuentran graficados.

En las gráficas de la figura 23 se presenta con mayor detalle la comparación del perfil para cada estado de vigilancia por separado, según la condición luminosa usada. En este caso se graficaron los minutos que permanecían en los diferentes estados cada hora, durante las 24 horas de registro. Las líneas rojas verticales indican el fotoperiodo CTL. Es de notarse que los jerbos solían permanecer más minutos en sueño MOR durante la fotofase en CTL; pese a que la arquitectura del sueño fue de estructura policíclica, se pudieron distinguir dos picos conspicuos, mismos que en DC se encontraron más cercanos entre sí, pues se conservó el pico que correspondía al encendido de las luces (7:00 hrs.). De manera general se observó que durante DC y DL la vigilia se incrementó y generalmente se concentró más en la fotofase; en la vigilia a las 2, 15 y 18 horas se presentaron diferencias significativas ( $P < 0.01$ ) de DL (asterisco verde) y DC (asterisco rojo) en comparación con CTL. También se observó la disminución del sueño SOL en DC (línea azul) y DL (línea morada) y en estas condiciones luminosas se presentó con mayor cantidad hacia las horas que preceden al crepúsculo (apagado de las luces) que es justo a las 15 y 18 horas que existen diferencias significativas. Finalmente, en el perfil de distribución de sueño MOR se observó una reducción durante DC (línea azul) y más notable en DL (línea morada). En las tres condiciones fotoperiódicas se presentó con mayor intensidad (picos de MOR) durante la primera mitad del día; después del apagado de las luces (19:00 hrs.) en donde existieron diferencias significativas. Es de destacarse los picos conspicuos en DC (línea azul) y la disminución de MOR en la fotofase durante DL.



**Figura 23.** Perfil de distribución (promedio  $\pm$  EE) de los diferentes estados de vigilancia (vigilia, SOL y MOR) en cada fotoperiodo según la cantidad de minutos/ hora con la que se presentan durante 24 horas de registro. Las líneas rojas indican el encendido y apagado de las luces en LO 12:12 y las barras de la parte inferior la duración de la fotofase (barras blancas) y oscuridad (barras negras) de cada condición luminosa. Los asteriscos indican diferencias significativas ( $P < 0.01$ ) (Negro= DL vs DC, rojo= CTL vs DC y verde= CTL vs DL). Nótese los picos durante la vigilia y la disminución de MOR en DC y DL.

Finalmente y con fines comparativos, la gráfica de la figura 24 muestra el porcentaje de tiempo en que los jerbos permanecieron en vigilia y en sueño total (como la suma de SOL y MOR) para cada condición; la vigilia aumentó de manera significativa ( $P < 0.01$ ) tanto en DL como en DC durante la fase de luz y de oscuridad, y además se presentó aproximadamente en un 8% más durante la fotofase. El sueño tuvo una disminución significativa en DL y DC a consecuencia del aumento de la vigilia; además se pudo apreciar que el porcentaje de sueño total fue ligeramente mayor en la escotofase.



**Figura 24.** Porcentaje promedio del tiempo de los dos principales estados de vigilancia en los diferentes fotoperiodos y en cada fase de luz (barras blancas) y oscuridad (barras negras). En DL y DC se presentaron diferencias de los tres estados en las diferentes fases en comparación con CTL 12:12 (indicado con letras mayúsculas y sus correspondientes en minúsculas). Nótese que según el porcentaje de vigilia en las distintas fases, los jerbos mostraron ser organismos diurnos.

## DISCUSIÓN

**Actividad locomotriz:** la actividad locomotriz se mostró dispersa a lo largo de cualquier condición lumínica usada en el presente estudio, sin embargo fue posible observar agrupaciones de bloques de actividad que permitieron hacer una interpretación del efecto que tiene cada fotoperiodo.

En condiciones LO12:12, la distribución que mostraron los jerbos fue bimodal, un componente respondió al encendido de las luces, mientras que el otro componente lo hizo alrededor del inicio de la oscuridad (figura 18), observándose una marcada respuesta al encendido de las luces en el jerbo. Cuando los jerbos pasaron de un fotoperiodo CTL a DL (figura 12), se muestra en los actogramas, un componente de actividad que respondió al encendido de las luces que se recorría diariamente en la transición al fotoperiodo final, esto podría tratarse de un posible enmascaramiento positivo. Tales resultados son concordantes con lo reportado por Pietrewicz, *et al* (1982) quien indicó que los jerbos presentan una mayor actividad en las transiciones del encendido y el apagado de las luces.

Durante la transición de fotoperiodo, se observó además, que un grupo de componentes de actividad recorrió gradualmente su fase hasta ubicarse en la segunda mitad de la fotofase. Este recorrimiento indica una sensibilidad circadiana al alargamiento, opuesta a la dirección del cambio del fotoperiodo. El cambio gradual de fase de actividad respecto al cambio de fotoperiodo, es variable en función a la proporción de luz y oscuridad (Pittendrigh y Daan, 1976), sin embargo en el jerbo esta dirección fue opuesta a lo esperado. Por lo anterior se deduce que en el perfil de la actividad promedio, el primer pico correspondería a un componente exógeno inducido por la transición del encendido de la luz, mientras que el componente endógeno, correspondería al que se presenta en la segunda mitad de la fotofase, manteniendo un perfil típicamente diurno-vespertino (figura 10).

En la figura 14 se muestran los actogramas del grupo en el que se llevó a cabo el recorte continuo del fotoperiodo (DC), la transición del encendido de la luz no es tan evidente como en el grupo anterior, y conforme se acerca a la fase estable del protocolo en DC, se observó una mayor

dispersión de la actividad hasta perder el patrón cíclico en la mayoría de los animales (actograma de la figura 12).

La distribución de los bloques de actividad descrita para roedores nocturnos depende de la interacción entre dos supuestos osciladores circadianos. Uno estrechamente relacionado con el encendido (M) y otro relacionado con el apagado de la luz (E) (Pittendrigh y Daan, 1976). La relación de fase entre ambos osciladores codifica la respuesta ante la duración del día; de tal forma que en noches cortas, los ritmos de E y M esta comprimidos, mientras que se alejan uno del otro cuando las noches son largas. Estos ajustes conforme al fotoperiodo, son posibles puesto que cada oscilador tiene su propia duración de periodo de manera intrínseca (revisado en Monecke, *et al*, 2006). Se debe mencionar que el modelo de los dos osciladores fue propuesto en roedores nocturnos y pese a que los jerbos no son animales que propiamente sean nocturnos, sí son organismos que de manera natural están sometidos a cambios en la duración del día, tal como ocurre con el hámster sirio; por lo cual podría pensarse que requieren de una coordinación entre osciladores para ser capaces de responder a los cambios cíclicos ambientales.

El enmascaramiento en el encendido de las luces en los protocolos de días largos, hace suponer que esta característica es dependiente de la dirección en la transición a cada uno de los fotoperiodos empleados, ya que no es tan claro en la transición a DC (figura 14 y 15). Lo cual hace suponer que si este componente es además sensible a uno de los osciladores (probablemente el oscilador M) es capaz de responder y reconocer los avances en el fotoperiodo, pero no así los retrasos. Cabe indicar que el componente es robusto después del encendido, pero se presenta cierta anticipación lo que sugiere que también se trate de un componente endógeno. La forma en la que puede corroborarse dicha posibilidad, es mediante la liberación del ritmo en oscilación espontánea. Además, podría decirse que el enmascaramiento observado durante el recorrido de la luz en DL es positivo, pues se observa un aumento en la actividad que posteriormente es reflejado en el fotoperiodo estable durante DL. Sin embargo, no deja de ser una pregunta abierta el hecho de que el enmascaramiento, si bien no

está mediado por los mecanismos del reloj, por qué sí se presenta durante DL pero no durante el retaso de encendido de las luces de DC.

La falta de ritmicidad en DC, puede ser también interpretada como una conducta que le permita al jerbo explorar el ambiente de manera ultradiana en la búsqueda de recursos, reducción de riesgos ocasionados por depredadores a lo largo del día. Ejemplos semejantes han sido observados en la estructura de actividad que presentan animales con una alta demanda metabólica como topos, musarañas y otros mamíferos pequeños (revisado en Daan, 1981).

Durante la última década se han generado grandes progresos de cómo están generados los ritmos circadianos a nivel genético y celular. Se sabe que el centro del proceso depende de la activación transcripcional de un complejo que contiene los factores de transcripción CLOCK y BMAL1; el cual actúa en los elementos de E-box en las regiones promotoras de los genes *Per* y (*Cry* y a su vez, los productos de proteínas de estos genes (PER y CRY) forman un complejo de represión que inhibe las acciones de CLOCK-BMAL1; adicionalmente, el control de la retroalimentación de la expresión del gen *Bmal1* depende de *Rev-erba*, un gen que también está regulado por E-box (revisado en Hazlerigg y Wagner, 2006). Recientes estudios han propuesto que el comportamiento de los osciladores E y M tienen un sustrato genético. Se cree que en mamíferos los genes reloj *mPer1* y *mCry1* se encargan del oscilador M, mientras que *mPer2* y *mCry2* del oscilador E (revisado en Sharma, 2004). Se ha observado además una posible localización de éste comportamiento en el NSQ, donde se ha propuesto que en el ratón el oscilador E se localiza en la región rostral del NSQ, mientras que el oscilador M en la región caudal del NSQ (Johnston, 2005).

Existen evidencias sobre la capacidad del que reloj circadiano en el NSQ es capaz de integrar las variaciones en la duración del día y mediante la inducción de luz del proto-oncogen c-fos en el NSQ se ha determinado la fase fotosensible del NSQ (Vuillez, et al, 1996). Un cambio de un fotoperiodo largo a uno corto induce un alargamiento progresivo de la fase fotosensible que es independiente de la melatonina endógena (Jacob, et al, 1997). En fotoperiodos cortos se ha demostrado que se induce una reducción de los picos de *Per1* y *Per2* (Tournnier, et al, 2003) en hámster, lo cual podría

explicar la disminución de la actividad (figura 16), así como la disminución en los picos de actividad durante la transición del encendido y apagado de la luces (figura 18); pues se ha observado que ambos genes se inducen después de la exposición a la luz y al comienzo de ésta (Repert y Wever, 2002); siendo congruente con la hipótesis de los genes que manejan a los osciladores M y E. Así mismo, la expresión el *Clock* es elevada en DL pero con un patrón rítmico con niveles bajos al final de la noche que subsecuentemente se aumenta a la mitad de día durante DC (Tournnier, et al, 2003); en la gráfica de la figura 18, se observa un pico ligera de actividad a las 12 horas, lo cual podría estar asociado a la expresión de *Clock*. Por lo tanto, según el modelo molecular del reloj, si los días cortos ocasionan disminución de los picos de actividad en *Per1*, *per2*, *Per3* y *Cry2*, debe ser por la reducción transcripcional del heterodimero CLOCK-BMAL1 (Tournnier, et al, 2003).

Por otra parte, en un estudio realizado en NSQ de hámster se observaron dos picos distintos de actividad electrofisiológica, los cuales responden diferencialmente a fotoperiodos (Jagota, *et al*, 2000). Así mismo, se sabe que la señal de melatonina está asociada con efectos en la expresión de los genes reloj en la *pars tuberalis* (PT) de la pituitaria anterior (la cual posee receptores a melatonina tipo 1,  $MPT_1$ ); ya que el inicio de la secreción de melatonina durante la noche induce la expresión de *cry1* y el término de la señal de melatonina al amanecer induce la expresión de *per1* (revisado en Hazlerigg y Wagner, 2006) y según esta evidencia, en este protocolo probablemente se esperaría un cambio principalmente en la fase de expresión de *per1*; pues se sabe que PER1 incrementa en PT de hámsteres sometidos a DL (Nüesslein-Hildesheim, *et al*, 2000).

En cuanto al promedio total de actividad, según los movimientos cuantificados cada 10 minutos, dependiendo del fotoperiodo en que se encontraban (figura 16), los jerbos presentan mayor actividad durante DL y la disminuyen durante DC de manera significativa con respecto a los CTL, este resultado apoya la idea de que el jerbo es un roedor de hábitos diurnos (Refinetti, 2007), pues al existir más horas de luz incrementa su actividad, y al haber pocas horas de luz la disminuye. En estudios realizados con ratones que son transferidos de manera abrupta a DC (LO 08:16) o DL (LO 16:08), se observa una reducción en la actividad cuando los animales son transferidos a DL y un

ligero aumento de la actividad cuando se someten a DC (Inagaki, *et al*, 2007), esta respuesta está dada en organismos característicamente de hábitos nocturnos.

Cuando los jerbos están en la condición CTL (figura 17), la mayor parte de la actividad promedio se concentra en la fase de luz, como se observa en los perfiles de actividad (figura 18); y cuando los pasan a DL se mantiene un comportamiento propiamente diurno (figura 17). Mientras que los jerbos que pasan a DC, incrementan significativamente su actividad durante la escotofase (figura 14 y 18) lo que indica que este fotoperiodo los vuelve nocturnos o arrítmicos.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo, son congruentes con lo reportado en cuanto al patrón bimodal de actividad en el jerbo de Mongolia (Roper, 1976; Schonfled y Glick, 1980; Pietrewickz, *et al* 1982). En las gráficas de la figura 18, se aprecia que en DL hay una descompresión (línea morada) entre los que podrían ser los osciladores M y E, presentándose diferencias significativas a las 2, 4, 8 9 y 10 horas, lo cual correspondería al componente del oscilador M que es el que se está desplazando de acuerdo al adelanto en el encendido de la luces. Por otra parte, la línea azul, que es la correspondiente a DC, presenta diferencias significativas sólo a las 4 y 13 horas en comparación con el fotoperiodo CTL. Finalmente, entre fotoperiodos se presentan diferencias significativas a las 1, 8, 9, 10 y 19 horas, teniéndose que la mayoría de los cambios son en la primera mitad de la transición a la fotofase. En un estudio realizado en ratones transgénicos con un sistema reportero de lucifera a *perl*, se ha observado que cuando son expuestos a LO 06:18 se da un aumento en la relación de fase entre los componentes del inicio y termino de la actividad; mientras que la relación disminuye en LO 18:06 (Inagaki, *et al*, 2007). En este trabajo observamos una descompresión de los componentes en DL y una no muy clara compresión en DC. De esta forma, una disminución en índice de LO hace que los osciladores cambien su posición de fase en relación a las transiciones de L-O y O-L (Weinert, *et al*, 2005).

**Ciclo sueño-vigilia:** Dentro de los pocos reportes disponibles del estudio de sueño en jerbos, Susic y Masirevic (1986) han reportado una ligera oscilación durante un fotoperiodo equivalente al usado en el presente trabajo como CTL, tal oscilación muestra una reducción de SOL y MOR durante las transiciones de LO, lo que es consistente con lo encontrado en el presente trabajo (gráficas superior de la figura 22 y media de la figura 23). Así mismo reportaron un aumento de MOR durante la fase de oscuridad, lo cual también es congruente con los resultados obtenidos en CTL (gráfica C de la figura 21). En cuanto a la cantidad total de los estados de vigilancia, Susic y Maserick reportaron un 48% de vigilia en oscuridad y 41% en la fase de luz; nuestros resultados indican una mayor cantidad de vigilia en general y ésta es más en la fase de luz (71%) que en la de oscuridad (63%); por lo que los jerbos son organismos que más del 60% del día permanecen despiertos que dormidos. Para SOL reportaron un 49% en luz y 42% en oscuridad; los resultados del presente trabajo mostraron 29% en luz y 32% en oscuridad; es decir, opuestos a los reportados. Finalmente para MOR 8% en luz y 10% en oscuridad (Susic y Maserevick, 1986); mientras que nosotros obtuvimos un porcentaje menor de MOR: 4% tanto en luz como en oscuridad similar a lo reportado por Kastaniotis y Kaplan (1976). Estas variaciones pueden ser debidas a las particularidades que estuvieran presentes en el tipo de instrumentos que se usaron para evaluar el EEG así como algún rasgo intrínseco de las colonias de jerbos que se crían en las instalaciones de la Facultad de Ciencias.

Otra característica reportada por Susic y Maserevick (1986) fue la gran cantidad de tiempo de la transición entre los estados de vigilancia que presentan los jerbos, tal fenómeno también fue observado durante la calificación de los resultados obtenidos en este experimento y se ve parcialmente reflejado en el perfil de los estados de vigilancia para las tres condiciones fotoperiódicas (Figura 22). Estas transiciones podrían deberse al mecanismo “interruptor flip-flop” propuesto por Saper y cols. (2001). La transición rápida y completa de dormido a despierto, representa una ventaja adaptativa ya que permite una mejor respuesta en una situación de alerta, (Saper, *et al*, 2005). Los jerbos de Mongolia son organismos expuestos a varios depredadores en su medio ambiente y quizá por estos motivos puede explicarse que presenten tantos estados de

transición, pese a ser organismos fosoriales (que viven en túneles subterráneos) logran estar sometidos a condiciones de respuestas conductuales rápidas y eficaces.

Se sabe que el fotoperiodo afecta la organización circadiana de distintos mamíferos, como los humanos y en elefantes (Wehr, 1991), en que la duración del sueño se incrementa en fotoperiodos cortos. Según los datos obtenidos (figuras 20, 21 y 24) en el jerbo de Mongolia no se presenta tal aumento en DC, del 3% más de SOL en comparación con DL (figura 24).

Otros estudios con distintos fotoperiodos en rata albina y en ardilla siberiana han mostrado que solo se presenta una redistribución de los estados de vigilia a través de las 24 horas (revisado en Deboer y Tobler, 1996); los resultados del presente trabajo coinciden con lo reportado por Deboer y Tobler, pues en el perfil de vigilia, ambos fotoperiodos (DL y DC) muestran un patrón similar que es notoriamente diferente durante las primeras horas del día; mientras que el sueño MOR, en DC concentra sus picos máximos en la fotofase (figura 23). Además, se presenta una reducción significativa de sueño MOR durante la fase de luz tanto en DC y DL (figura 21-C). Al igual que los resultados de Deboer y Tobler (1996), en los jerbos también puede apreciarse un bimodalidad cuando se encuentran sometidos en DL y DC (figuras 22 y 23). Lo anterior es consistente según lo propuesto por Pittendrigh y Daan (1976), en que tales picos al comienzo y al final del periodo de luz garantizan un ajuste estacional ante los cambios en la duración del día. El comportamiento de los jerbos durante DC, suele ser el de un animal diurno, pues el sueño suele comprimirse durante las noches cortas y se vuelve bimodal durante noches largas (Dijk y Daan 1989, revisado en Deboer y Tobler, 1996) (figura 22).

Se sabe que los días cortos alteran la secreción de la melatonina y puede llegar a causar regresión gonadal, estos efectos han sido observados en los jerbos (Devries, *et al*, 1989; Karakas, *et al*, 2005); también se ha reportado que ocasionan disminuciones en las concentraciones de leptina en suero y la interacción del fotoperiodo/temperatura no modifica la masa corporal (Li y Wang, 2007); sin embargo, los cambios estacionales en el jerbo aumentan su capacidad termogénica para poder lidiar contra el estrés producido por el frío (Zhang y Wang, 2007, Weinert, *et al*, 2007). En este sentido, el

ciclo de sueño y vigilia y su patrón de distribución temporal, en particular el sueño MOR muestra mayor labilidad cuando el organismo es expuesto a bajas temperaturas (Amici, *et al*, 2008), si esta relación fuera también dependiente del fotoperiodo, existiría una tendencia a reducir MOR solo en días cortos (que en condiciones naturales se relacionan con disminución de la temperatura ambiental) sin embargo esta tendencia aparece también en días largos aunque no se descarta que de alguna manera los mecanismos de termorregulación cerebral del jerbo pudieran estar modulados por los cambios fóticos ambientales para permitirle una mejor adaptación a su ambiente.

La forma más fácil de abordar el sueño es a través de la necesidad de dormir; de hecho, el estudio de la función del sueño se ha basado en gran medida en el uso del paradigma de la privación de sueño, el cual ha establecido que la vigilia es acompañada por un aumento de la propensión del sueño y la pérdida de sueño se ve compensada por un aumento posterior en la intensidad del sueño y/o la duración (Vassalli y Dijk, 2009). A nivel conductual, la latencia puede ser utilizada como un indicador de la propensión del sueño. Se ha comprobado que una vigilia prolongada siempre va acompañada de un aumento en SOL; tales resultados apoyan la noción de que los niveles de SOL reflejan el nivel de la regulación homeostática, también conocida como proceso S (Borbély, 1982). Aunque el protocolo del presente estudio no es el mismo, según los resultados obtenidos, pese a que ambos fotoperiodos aumentan de manera significativa la vigilia (81% del tiempo total en ambos fotoperiodos) tanto en la fase de luz como en la de oscuridad, no hay un aumento en la cantidad de SOL, y por el contrario éste porcentaje es menor tanto en DL (18%) como en DC (22%) en comparación con CTL (29%); y de esta forma, MOR se ve mermado (gráficas A y B, figura 21).

Al comparar las gráficas de la vigilia (figura 23) con el perfil de actividad locomotriz (figura 18), se observó que durante el fotoperiodo CTL en el perfil de actividad, los jerbos se mueven más pese a que en el perfil del ciclo sueño-vigilia, el estado de vigilia es menor en comparación con DL y DC. Por otra parte tanto DC como DL incrementan la vigilia en comparación con CTL, lo que resulta congruente en el perfil de actividad pero sólo para DL. Mientras que para DC los datos podrían reflejar un estado de vigilia quieta o pasiva.

La aparente discrepancia entre los diversos autores respecto a si este animal es nocturno o crepuscular respecto a sus patrones de actividad locomotriz, podría estar ligada a las condiciones de laboratorio y las manipulaciones experimentales. En condiciones naturales los días largos climatológicamente hablando, se correlacionan con un aumento en la temperatura ambiente, mientras que los cortos con disminuciones drásticas de temperatura.

En animales genéticamente adaptados a cambios estacionales como el jerbo, la correlación entre el fotoperiodo y la temperatura pudiera alterar los patrones rítmicos en esta especie (Pietrewicz y cols, 1982) y ser relevante para definir la diurnidad o nocturnidad de esta especie. En la mayoría de los protocolos experimentales reportados, así como en el presente trabajo la temperatura ambiente se mantuvo relativamente constante.

Explorar la relación que existe entre el fotoperiodo, con la secreción de melatonina y de ésta con el ciclo sueño-vigilia; puede más adelante dar evidencias si existe una correlación entre la arquitectura del sueño la actividad locomotriz y la síntesis de esta hormona. Además es conveniente explorar otras conductas en esta especie que nos permita saber si el jerbo puede ofrecer un modelo diurno de actividad en el cual otras conductas relacionadas con desórdenes afectivos dependientes de la estacionalidad y los respectivos los desórdenes de sueño, considerando que han sido empleados en humanos, tratamientos con luz brillante y melatonina para regular ciertos desordenes de sueño ocasionados por el fotoperiodo (Zisapel, 2001).

Según los resultados obtenidos en el presente trabajo, el comportamiento diurno o nocturno del jerbo de Mongolia, como se ha reportado ya en otros estudios; depende de las condiciones de iluminación y de la longitud del fotoperiodo; por lo que podemos concluir que éste roedor predominantemente diurno presenta una plasticidad adaptativa a las condiciones luminosas del medio.

## CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, el jerbo de Mongolia *Meriones unguiculatus* presenta un patrón de actividad bimodal-diurno en LO 12:12 que corresponde con las transiciones de luz/oscuridad que también se observan en el perfil del ciclo sueño-vigilia en la misma condición luminosa. Los picos de actividad observados correspondientes al encendido y apagado de las luces se alejan durante días largos pero en días cortos no es clara una compresión de éstos elementos.

El jerbo presenta un probable enmascaramiento cuando se somete a un avance en el encendido de las luces para establecer el fotoperiodo de días largos, pero no ocurre así cuando se trata de un retraso, tal como ocurrió para dar lugar a días cortos; además éstos ocasionan una reducción en la cantidad total de movimientos y una dispersión de la actividad en el jerbo.

Por otra parte y según los resultados observados en el análisis del ciclo sueño-vigilia, los jerbos presentan un patrón policíclico de sueño, siendo generalmente más activos durante la fotofase independientemente de la duración de ésta; lo cual resulta congruente con los resultados obtenidos del análisis de la actividad locomotriz libre ambulatoria. Por otra parte, los días cortos y largos generan un aumento en la vigilia y disminución en el sueño total (SOL y MOR). Particularmente en los días cortos, la actividad disminuye en la fotofase con lo que se puede concluir que los jerbos podrían encontrarse en un estado de vigilia pasiva; es decir, que se encuentren en alerta pero no en movimiento. Por lo tanto, los fotoperiodos de días cortos y largos modifican el proceso circadiano del sueño, pero no el proceso homeostático.

Según los resultados de éste trabajo, los jerbos son especies sensibles a los cambios en el fotoperiodo y son capaces de modificar sus hábitos según sean las condiciones luminosas, lo cual muy probablemente podría deberse al acoplamiento entre los osciladores M y E.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abe, M., Herzog, E. D., Yamazaki, S., Straume, M., Tei, H., Sakaki, Y. Menaker, M. y Block G. D. (2002). Circadian Rhythms in isolated brain regions. *The Journal of Neuroscience*, 22(1): 350-356.
- Agren, G., Zhou, Q. Y Zhong W. (1989). Ecology and social behavior of Mongolian gerbils, *Meriones unguiculatus*, at Xilinhot, Inner Mongolia, China. *Animal Behavior*, 37: 11-27.
- Aguilar-Roblero, R., Guadarrama, P., Mercado, C. y Chávez, J. L. (2004). El núcleo supraquiasmático y la glándula pineal en la regulación de los ritmos circadianos en roedores. En: *Temas Selectos de Neurociencias III*. Ed. Javier Velázquez Moctezuma. UAM, México. 321-330pp.
- Ambrosini, M. V., Gambelunghe, C., Mariucci, G., Bruscellini, G., Adami, M. y Giuditta A. (1994). Sleep-wake variables and EEG power spectra in mongolian gerbils and wistar rats. *Physiology & Behaviour*. 56(5): 963-968.
- Amici, R., Cerri, M., Ocampo-Garcés, A., Baracchi, F., Dentico, D., Jones, C. A., Luppi, M., Perez, E., Parmeggiani, P. L. y Zamboni, G. (2008). Cold exposure and sleep in the rat: REM sleep homeostasis and body size. *Sleep*, 31(5): 708–715.
- Antle, M. C. y Silver, R. (2005) Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock. *Trends in Neurosciences*, 28(3): 145-151.
- Arechiga, H. (2003). Sustrato neural de los ritmos biológicos. *Revista de Neurología*, 36(1): 49-60.
- Armstrong, S. M. (1989). Melatonin: the internal zeitgeber of mammals? *Pineal Research Reviews*, 7: 157-209.
- Axelrod, J., Wurtman R. J. y Winget, C. M. (1964). Melatonin synthesis in the hen pineal gland and its control by light. *Nature*, 201: 1134.

- Azhkenazy, T., Einat, H. y Kronfeld-Schor N. (2009). Effects of bright treatment on depression-and anxiety- like behaviors of diurnal rodents maintained on a short daylight schedule. *Behavioural Brain Research*, 201: 343-346.
- Bartness, T. J. y Goldman, B. D. (1989). Mammalian pineal melatonin: a clock for all seasons. *Experientia*, 45(10): 939-945.
- Boivin, D. B. (2000). Influence of sleep-wake and circadian rhythms disturbances in psychiatric disorders. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 25(5): 446-458.
- Bonnefont, X. (2010). Circadian timekeeping and multiple timescale neuroendocrine rhythms. *Journal of Neuroendocrinology*, 22(3): 209-216.
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1(3): 195-204.
- Borbely, A., Dijk, D. J., Achermann, P. y Tobler, I. (2001) Processes underlying the regulation of sleep-wake cycle. Circadian clocks (volumen 12)/ Handbook of Behavioral Neurobiology. Takahashi, J. S., Turek, F. W. y Moore, R. Y. (ed) Plenum Publishers, New York. 457-479pp.
- Bradley, P. y Pence H. (1994). *Mi jerbo*. Hispano Europea. Barcelona, España. 64pp.
- Bridges, N. J. y Starkey, N. J. (2004). Sex differences in Mongolian gerbils in four tests of anxiety. *Physiology & Behavior*, 83: 119-127.
- Cacochen, C., Wyatt, J. K., Czeisler, C. A. y Dijk, D. J. (2002). Separation of circadian and wake duration-dependent modulation of EEG activation during wakefulness. *Neuroscience*, 114(4): 1047-1060.
- Cajochen, C. Kräuchi, K. y Wirz-Justice, A. (2003). Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *Journal of Neuroendocrinology*, 15(4): 432-437.
- Carlyle, T. (2004). Functional organization of circadian systems in multicellular animals. En: *Chronobiology: biological timekeeping*. Editores: Dunlap, J.C., Loros, J.J. y DeCoursey, P. Sinauer Associates, U.S.A. 145-178pp.

- Cermakian, N. y Sassone-Corsi, P. (2002). Environmental stimulus perception and control of circadian clocks. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(4): 359-365.
- Chou, T. C., Bjorkkum, A. A., Gaus, S. E., Lu, J., Scammell, T. E. y Saper, C. B. (2002). Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 22(3): 977-990.
- Daan, S. (1981). Adaptive daily strategies in behavior, capítulo 15. En: Biological Rhythms (volumen 4)/capítulo 15. Handbook of Behavioral Neurobiology. Aschoff, J. Plenum Press, New York. 275-297pp.
- Datta, S. y MacLean, R. R. (2007). Sleep-wake behavior: Reinterpretation of historical evidence and inclusion of contemporary cellular and molecular evidence. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 31(5):775-824.
- Davidson, A. J., Catanon-Cervantes, O., Leise, T. L., Molyneux, P. C. Y Harrington, M. E. (2009). Visualizing jet lag in the mouse suprachiasmatic nucleus and peripheral circadian timing system. *The European Journal of Neuroscience*, 29(1): 171-180.
- de la Iglesia, H. O., Meyer, J., Carpino, A.Jr. y Schwartz, W. J. (2000). Antiphase oscillation of the left and right suprachiasmatic nuclei. *Science*, 290(5492): 799-801.
- Deboer, T. y Tobler, I. (1996). Shortening of the photoperiod affects sleep distribution, EEG and cortical temperature in the Djungarian hamster. *Journal of Comparative Physiology*, 179(4): 483-492.
- Devries, M. J., Ferreira, S. A. y Glass D. (1989). Evidence that short photoperiod-induced gonadal regression in the mongolian gerbil is mediated by the action of melatonin in the medial hypothalamus. *Brain Research*, 494: 241-246.
- Dijk, D. J. y Cajochen, C. (1997). Melatonin and the circadian regulation of sleep initiation, consolidation, structure, and the sleep EEG. *Journal of Biological Rhythms*, 12(6): 627-635.
- Dijk, D. J. y von Schantz M. (2005). Timing and consolidation of human sleep, wakefulness, and performance by a symphony of oscillators. *Journal of Biological Rhythms*, 20(4): 279-290.

- Dollins, A. B., Zhdanova, I. V., Wurtman, R. J., Lynch, H. J. y Deng, M. H. (1994). Effects of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(5): 1824-1828.
- Drucker-Colin, R. y Prospéro-García, O. (1990). Neurophysiology of sleep. En: Handbook of sleep Disorders. Editado por Michael Thorpy. Editorial Marcel Dekker, Estados Unidos de América. 33-53pp.
- Einat, H., Kronfeld-Schor, N y Eilam, D. (2006). Sands rats see the light: short photoperiod induces a depression-like response in diurnal rodent. *Behavioural Brain Research*, 173: 153-157.
- Elliot, J. A. y Tamarkin, L (1994). Complex circadian regulation of pineal melatonin and wheel-running in Syrian hamsters. *Journal of Comparative Physiology a Neuroethology, Sensory, Neural and Behavioral Physiology*, 174(4): 469-484.
- Escames, G. y Acuña-Castroviejo, D. (2009). Melatonina, análogos sintéticos y el ritmo sueño/vigilia. *Revisión en Neurología*, 48(5): 245-254.
- Fahey, C. D. y Zee P. C. (2006). Circadian rhythm sep disorders and phototherapy. *Psychiatric Clinics of North America*, 29: 989-1077.
- Fisher, S. P. y Sugden, D. (2010) Endogenous melatonin is not obligatory for the regulation of the rat sleep-wake cycle. *Sleep*, 33 (6): 833-840.
- Fonken, L. K., Finy, M. S., Walton, J. C., Weil, Z. M., Workman, J. L. Ross, J. y Nelson R. J. (2009). Influence of light at night on murine anxiety – and depressive – like responses. *Behavioural Brain Research*, 205: 349-354.
- Fort, P. Bassetti, C. L. y Luppi, P. H: (2009). Alternating vigilance states: new insights regarding nueronal networks and mechanisms. *European Journal of Neuroscience*, 29(9): 1741-1753.
- Franken, P., Tobler I. y Borbély, A. A. (1995). Varying photoperiod in the laboratory rat: profound effect on 24-h sleep pattern but no effect on sleep homeostasis. *The American Journal of Physiology*, 269:691-701.

- Gauss, S. E., Strecker, R. E., Tate, B. A., Parker, R. A. y Saper, C. B. (2002). Ventrolateral preopticonucleus contains sleep-active, galaninergetic neurons in multiple mammalian species. *Neuroscience*, 115: 285-294.
- Gervasoni, D. Darracq, L. Fort, P., Soulière F., Chouvet, G. y Luppi, P. H. (1998). Electrophysiological evidence that noradrenergic neurons of the rat locus coeruleus are tonically inhibited by GABA during sleep. *The European Journal of Neuroscience*, 10(3): 964-970.
- Gilbert, S. S., van den Heuvel, C. J., Kennaway, D. J. y Dawson, D. (1999). Peripheral heat loss: a predictor of the hypothermic response to melatonin administration in young and older women. *Physiology & Behaviour*, 66(2): 365-370.
- Gillette, M. U. y McArthur, A. J. (1996). Circadian actions of melatonin at the suprachiasmatic nucleus. *Behavioural Brain Research*, 73(1-2): 135-139.
- Goldman, B. (2001). Mammalian photoperiodic system: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. *Journal of Biological Rhythms*, 16(4): 283-301.
- Goldman, B., Gwinner, E., Karsch, F. J., Saunders, D., Zucker, I. y Ball, G. F. (2004). Circannual rhythms and photoperiodism. En: *Chronobiology: biological timekeeping*. Editores: Dunlap, J.C., Loros, J.J. y DeCoursey, P. Sinauer Associates, U.S.A. 107-142pp.
- Golombek, D. A. y Rosenstein, R. E. (2010). Physiology of circadian entrainment. *Physiological Reviews*, 90(3): 1063-1102.
- Gooley, J. J. (2008). Treatment of circadian rhythm sleep disorders with light. *Annals Academy of Medicine*, 37(8): 669-676.
- Gorman, M. R. y Lee, T. M. (2002). Hormones and biological rhythms. En: *Behavioral endocrinology* 2° edition. Editores: Becker, J. B., Breedlove, M., Crews, D. y McCarthy, M. M. 51-94pp.

- Grandin, L. D., Alloy, L. B. y Abramson L. Y. (2006). The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clinical Psychology Review*, 26: 679-694.
- Gruart, A., Delgado, J. M., Escobar, C., Aguilar-Roblero, R. (2002). Los relojes que gobiernan la vida. La ciencia para todos, 188. Fondo de Cultura Económica, México. 197pp.
- Gvilia, I., Turner, A., McGinty, D. y Szymusiak, R. (2006). Preoptic area neurons and the homeostatic regulation of rapid eye movement sleep. *Journal of Neuroscience*, 26:3037–3044.
- Halberg, F. (1969). Physiologic 24-hour periodicity: General and procedural considerations with reference to the adrenal cycle. *Zeitschrift für Vitamin-, Hormon und Fermentforschung*, 10: 225-296.
- Hazlerigg, D. G. y Wagner, G. C. (2006). Seasonal photoperiodism in vertebrates: from coincidence to amplitude. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism*, 17(3): 83-91.
- Huber R, Deboer T, Tobler I. (2000). Effects of sleep deprivation on sleep and sleep EEG in three mouse strains: Empirical data and simulations. *Brain Research*, 857(1-2):8-19.
- Inagaki, N., Honma, S., Ono, D., Tanahashi, Y. y Honma, K. (2007). Separate oscillating cell groups in mouse suprachiasmatic nucleus couple photoperiodically to the onset and end of daily activity. *PNAS*, 104(18): 7664-7669.
- Jacob, N., Vuillez, P. y Pévet, P. (1997). Photoperiod does not act on suprachiasmatic nucleus photosensitive phase through the endogenous melatonin, in the Syrian hamster. *Neuroscience Letters*, 229(2): 117-120.
- Jagota, A., de la Iglesia, H. O. y Schwartz W. J. (2000). Morning and evening circadian oscillations in the suprachiasmatic nucleus in vitro. *Nature Neuroscience*, 3(4): 372-376.
- Jin, X., Shearman, L. P., Weaver, D. R., Zylka, M. J., de Vries, G. J. y Reppert, S. M. (1999). A molecular mechanism regulating rhythmic output from the suprachiasmatic circadian clock. *Cell*, 96(1): 57-68.

- Johnson, C. H., Elliot, Foster, R., Honma, K. y Kronauer, R. (2004). Fundamental properties of circadian rhythms. En: Chronobiology: biological timekeeping. Editores: Dunlap, J.C., Loros, J.J. y DeCoursey, P. Sinauer Associates, U.S.A. 67-105pp.
- Johnston, J. D. (2005). Measuring seasonal time within circadian system: regulation of the suprachiasmatic nuclei by photoperiod. *Journal of Neuroendocrinology*, 17(7): 459-465.
- Juárez-Tapia, C., Miranda-Anaya, M. Moreno- Sáenz, E. y Durán, P. (2010). Effect of lithium upon circadian rhythm of locomotor activity in gerbil *Meriones unguiculatus*: gender differences. *Neurobiologia*, 73(4): 9-18.
- Karakas, A., Camsari, C., Serin, E. y Gündüz, B. (2005). Effects of photoperiod and food availability on growth, leptin, sexual maturation and maintenance in the Mongolian gerbils. *Zoological Science*, 22: 665-670.
- Kastaniotis, C. y Kaplan. P. (1976). Sleep and wakefulness in the Mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. *Sleep Research*, 5: 96.
- Klaus, U., Weinandy, R. y Gattermann, R. (2000). Circadian activity and sensitivity to noise in the mongolian gerbil *Meriones unguiculatus*. *Chronobiology international*, 17(2): 137-145.
- Klein, D. C., Smooth, R., Weller, J. L. Higa, S., Markey, S. P., Creed, G. J. y Jacobowitz, D. M. (1983). Lesions at the paraventricular nucleus area of the hypothalamus disrupt the suprachiasmatic spinal-cord circuit in the melatonin rhythm generating-system. *Brain Research*, 10(5): 647-585.
- Klir, J. J., Heath, J. E. y Bennani N. (1990). An infrared thermographic study of surface temperature in relation to external thermal stresses in the Mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. *Comparative Biochemical Physiology*, 96(1): 141-146.
- Kräuchi, K., Cajochen, C., Werth, E. Y Wirz-Justice, A. (2000). Functional link between distal vasodilation and sleep-onset latency? *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 278(3):741-748.

- Leibenluft, E. y Frank, E. (2000). Circadian rhythms in affective disorders. Circadian clocks (volumen 12)/ Handbook of Behavioral Neurobiology. Takahashi, J. S., Turek, F. W. y Moore, R. Y. (ed) Plenum Publishers, New York. 625-644pp.
- Lewy, A.J., Ahmed, S., Jackson J. M. y Sack, R. L. (1992). Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiology International*, 9(5): 380-392.
- Li, X. S. y Wang, D. H. (2007). Photoperiod and temperature can regulate body mass, serum leptin concentration, and uncoupling protein 1 in Brandt's voles (*Lasiopodomys brandtii*) and Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Physiological and Biochemical Zoology*, 80(3): 326-334.
- Liu, W., Wang, G., Wang, Y., Zhong, W. y Wan, X. (2009). Population ecology of wild Mongolian gerbils *Meriones unguiculatus*. *Journal of Mammalogy*, 90(4): 832–840.
- Loskota, W. J. y Lomax P. (1975). The Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) as a model for the study of the epilepsies: EEG records of seizures. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 38(6): 597-604.
- Lu, J., Bjorkum, A. A., Xu, M., Gauss, S. E., Shiromani, P. J. y Saper C. B. (2002). Selective activation of the extended ventrolateral preoptic nucleus during rapid eye movement sleep. *The Journal of Neuroscience*, 22(11): 4568-4576.
- McClung, C. A. (2007a). Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, 114(2): 222-232.
- McClung, C. A. (2007b). Role of the *clock* gene in bipolar disorder en Clocks and Rhythms (volumen LXXII). Cold spring harbor laboratory press. 637-644p.
- Mendelson, W. B. y Bergmann, B. M. (2001). Effects of pinealectomy on baseline sleep and response to sleep deprivation. *Sleep*, 24(4): 369-373
- Mervan L. (1994). Tu primer jerbo. Hispano Europea. Barcelona, España. 31p.
- Mileykovsky, B. Y., Kiyashchenko, L. I. y Siegel, J. M. (2005). Behavioral correlates of activity identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron*, 46(5):787-798

- Miller, J. D., Morin, I. P., Schwartz, W. J. and Moore, R. Y. (1996). New insights into the mammalian circadian clock. *Sleep*, 8: 641-667.
- Moga, M. M. y Moore, R. Y. (1997). Organization of neural inputs to the suprachiasmatic nucleus in the rat. *Journal of Comparative neurology*, 389(39): 508-534.
- Monecke, S., Malan, A. y Wollnik, F. (2006). Asymmetric control of short day response in European Hamsters. *Journal of Biological Rhythms*, 21(4): 290-300.
- Montes-Rodriguez, C. J., Rueda-Orozco, E., Urteaga-Urías, E., Aguilar-Roblero, R. y Prospero-García, O. (2006). De la restauración neuronal a la reorganización de los circuitos neuronales: una aproximación a las funciones del sueño. *Revista de Neurología*, 43(7): 409-415.
- Moore, R. Y. y Speh, J. C. (1993). GABA is the principal neurotransmitter of the circadian system. *Neuroscience Letters*, 150(1): 112-116.
- Morin, L. P. y Allen, C. N. (2006). The circadian visual system, 2005. *Brain Research Reviews*, 51(1): 1-60
- Nüesslein-Hildesheim, B., O'Brien, J. A., Ebling, F. J., Maywood, E. S. y Hastings, M. H. (2000). The circadian cycle of mPER clock gene products in the suprachiasmatic nucleus of the Siberian hamster encodes both daily and seasonal time. *The European Journal of Neuroscience*, 12(8): 2856–2864.
- Pietrewicz, A. T., Hoff, M. P. y Hoggins, S. A. (1982). Activity rhythms in the Mongolian gerbil under natural light conditions. *Physiology and Behavior*, 29: 377-380.
- Pittendrigh C. S. y Daan S. (1976). A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents: V. Pacemaker structure: A clock for all seasons. *Journal of Comparative Physiology*, 106: 333-355.
- Probst, B., Eisermann, K. y Stöhr, W. (1987). Diurnal patterns of scent-marking, serum testosterone concentration and heart rate in male Mongolian gerbils. *Physiology & Behaviour*, 41: 543-547.

- Quintero, J. E., Kuhlman, S. J. y McMahon, D. G. (2003). The biological clock nucleus: a multiphasic oscillators network regulated by light. *The Journal of Neuroscience*, 23(22): 8070-8076.
- Redman, J., Armstrong, S. y Ng K. T. (1983). Free-running activity rhythms in the rat: entrainment by melatonin. *Science*, 219(4588): 1089-1091.
- Refinetti, R. (1999). Relationship between the daily rhythms of locomotor activity and body temperature in eight mammalian species. *The American Journal of Physiology*, 277: 1493-1500.
- Refinetti, R. (2006). Variability of diurnality in laboratory rodents. *Journal of Comparative Physiology a Neuroethology, Sensory, Neural and Behavioral Physiology*, 192(7): 701-714.
- Refinetti, R. (2007). Enhanced circadian photoresponsiveness after prolonged dark adaptation in seven species of diurnal and nocturnal rodents. *Physiology & Behavior*, 90(2-3): 431-437.
- Reppert, S. M. y Weaver, D. R. (2001). Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annual Review of Physiology*, 63: 647-676.
- Reppert, S. M. y Weaver, D. R. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418: 935-941.
- Roper, T. J. (1976). Sex differences in circadian wheel running rhythms in the Mongolian gerbil. *Physiology & Behavior*, 17: 549-551.
- Ruby, N. F. (2003). Hibernation: when good clocks go cold. *Journal of Biological Rhythms*, 18(4): 275-286.
- Salzar-Juárez, A., Escobar C. y Aguilar-Roblero R. (2002). Anterior paraventricular thalamus modulates light-induced phase shifts in circadian rhythmicity in rats. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 283(2): 897-904.
- Salazar-Juárez, A., Parra-Gómez, L., Barbosa, S. M., Leff, P. Y Antón, B. (2006). Enmascaramiento. Un tipo de sincronización. *Salud mental*, 29(6): 339-47.

- Saper, C. B., Chou, T. C. Y Scammell, T. E. (2001). The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in neurosciences*, 24(12): 726-31.
- Saper, C. B., Scammell, T. E. y Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 473: 1257-63.
- Schonfeld, A. R. y Glick, S. D. (1980). Circadian studies of spontaneous rotational behavior of the gerbil. *Physiology & Behavior*, 25: 337-340.
- Sharma, V. K. (2004). Brain clocks for morning and evening behavior. *Journal of Genetics*, 83(3): 227-230.
- Siegel, J. M. (2005). Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*, 437(7063): 1264-1271.
- Stehele, J y Reuss, S. (1988). The pineal gland of the Mongolian gerbil: nocturnal increase of electrical activity. *Neuroscience Letters*, 86: 173-176.
- Stoleru, D., Peng, Y., Nawathean, P. y Rosbash, M. (2005). A resetting signal between *Drosophila* pacemakers synchronizes morning and evening activity. *Nature*, 438(7065): 238-242.
- Stone, B. M., Turner, C., Mills, S. L. y Nicholson A. N. (2000). Hypnotic activity of melatonin. *Sleep*, 23: 663-669.
- Strecker, R. E., Morairty, S., Thakkar, M. M., Porkka-Heiskanen, T., Basheer, R., Dauphin, L. J., Rainnie, D. G., Portas, C. M., Greene, R. W. y McCarley, R. W. (2000). Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behavioral Brain Research*, 115: 183-204.
- Susic, V. y Masirevic, G. (1986). Sleep patterns in the Mongolian Gerbil *Meriones unguiculatus*. *Physiology & Behavior*, 37: 257-261.
- Tobler, I. y Borbèly, A. A. (1990). The effect of 3-h and 6- h sleep deprivation on sleep and EEG spectra of the rat. *Behavioural Brain Research*, 36(1-2): 73-78.
- Tobler, I., Franken, P., Trachsel, L. y Borbély A. (1992). Models of sleep regulation in mammals. *Journal of Sleep research*. 1(2): 125-127.

- Tobler I. y Scherschlicht, R. (1990). Sleep and EEG slow-wave activity in the domestic cat: effect of sleep deprivation. *Behavioural Brain Research*, 37(2): 109-118.
- Tournier, B. B., Menet, J. S., Dardente, H., Poirel, V. J., Malan, A., Masson-Pévet, M., Pévet, P. y Vuillez, P. (2003). Photoperiod differentially regulates clock genes' expression in the suprachiasmatic nucleus of Syrian hamster. *Neuroscience*, 118(2): 317-322.
- Varty, G. B., Cohen-Williams, M. E., Morgan, C. A., Pylak, U., Duffy, R. A., Lachowicz, J. E., Carey, G. J. y Coffin, V. L. (2002). The gerbil elevated plus-maze II: anxiolytic-like effects of selective neurokinin NK1 receptor antagonists. *Neuropsychopharmacology*, 27(3): 371-379.
- Vassalli, A. y Dijk, D. J. (2009). Sleep function: current questions and new approaches. *The European Journal of Neuroscience*, 29(9): 1830-1841.
- Vuillez, P., Jacob, N., Tecler-Mesbah, R. y Pévet, P. (1996). In Syrian and European hamsters, the duration of sensitive phase to light of the suprachiasmatic nuclei depends on the photoperiod. *Neurosciences Letters*, 208(1): 37-40.
- Wehr, T. A. (1991). The durations of human melatonin secretion and sleep respond to changes in daylength (photoperiod). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 73(6): 1276-1280.
- Weinert, D., Weinandy, R., y Gattermann, R. (2007). Photic and non-photic effects on the daily activity pattern of Mongolian gerbils. *Physiology & Behavior*, 90(2-3): 325-333.
- Weinert, D., Freyberg, S., Toutou, Y. y Waterhouse, J. M. (2005). The phasing of circadian rhythms in mice kept under normal or short photoperiods. *Physiology & Behavior*, 84(5): 791-798.
- Welsh, D. K., Logothetis, D. E., Mesiter, M. y Reppert, S.M. (1995). Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*, 14(4): 697-706.

- Yamaguchi, S., Isejima, H., Matsuo, T., Okura, T. Yagita K., Kobayashi, M. y Okamura, H. (2003). Synchronization of celular clocks in the suprachiasmatic nucleus. *Science*, 302(5649): 1408-1412.
- Yamazaki, S., Numano, R., Abe, M., Hida, A., Takahashi, R., Ueda, M., Block, G.D., Sakaki, Y., Menaker, M. y Tei, H. (2000). Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*, 288:682–685.
- Zhang, Z. Q. y Wang, D. H. (2007). Seasonal changes in thermogenesis and body mass in wild Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*), *Comparative Biochemistry and Physiology - Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 148(2): 346-353.
- Zisapel, N. (2001). Circadian rhythm sleep disorders. Pathophysiology and potential approacges to management. *CNC Drugs*, 15(4): 311-328.

**Referencia electrónica:**

<sup>1</sup>[http://scienceblogs.com/clock/2007/07/clock\\_tutorial\\_16\\_photoperiodi\\_1.php](http://scienceblogs.com/clock/2007/07/clock_tutorial_16_photoperiodi_1.php)