

SINCRONIZACIÓN NO-LUMINOSA: MECANISMOS FISIOLÓGICOS. SEGUNDA PARTE*

Alberto Salazar-Juárez¹, Leticia Parra-Gámez², Susana Barbosa Méndez¹, Philippe Leff¹, Benito Antón¹

III) Cocaína-metanfetamina. Existe una larga historia de estudios sobre las drogas que alteran el mecanismo del reloj biológico. Por ejemplo, el tratamiento agudo o crónico con inhibidores de la monoamina oxidasa y otros antidepresivos altera el periodo y/o la fase del ritmo de actividad locomotora. Se ha reportado repetidamente que los efectos farmacológicos, fisiológicos y conductuales generados por las drogas de abuso dependen del tiempo de administración de éstas en un ciclo de 24 horas. De tal forma, los efectos de drogas de abuso como la anfetamina, el metilfenidato, la nicotina, el etanol, la morfina y la cocaína dependen de la fase circadiana en la que se administran (26). De hecho, en humanos se ha reportado que el consumo y la búsqueda de cocaína muestran un ritmo estacional y circadiano, ya que la mayoría de los sujetos la consume hacia el final del día. En sujetos experimentales, los efectos conductuales y neurofisiológicos generados por psicoestimulantes como la cocaína y la anfetamina - como la inhibición de la ingestión de alimento y el aumento en la actividad locomotora (sensibilización conductual)-, muestran perfiles circadianos en roedores (2, 34, 35). Por ejemplo, el desarrollo de la sensibilización conductual a la cocaína muestra una marcada alteración circadiana, ya que varias inyecciones de cocaína durante el día producen una fuerte sensibilización conductual. En cambio, varias administraciones durante la noche no desarrollan esta sensibilización conductual, lo que sugiere que el reloj biológico regula la sensibilidad del sujeto a la cocaína por medio de un mecanismo aún no determinado. Se ha reportado que la administración de psicoestimulantes como la metanfetamina (44), los opioides (54), el alcohol (20, 102, 103) y la cocaína (1), afectan la expresión de los genes reloj, *Per1* y *Per2*, fuera del NSQ, principalmente en el estriado de la rata (87, 111). Esto sugiere que los genes reloj participan en la regulación de las respuestas inducidas por drogas de abuso (129, 130).

Andretic y cols. (5) reportaron que las moscas silvestres mostraban un patrón de sensibilización conductual después de una exposición inicial a la cocaína. En cambio, las moscas mutantes nulas de los genes *Per*, *Clock* o *Cycle* no mostraban un patrón de sensibilización conductual similar al de las moscas silvestres a dosis normales o aumentadas de cocaína. En cambio, la mutación de los genes *Tim* y *Dbt* alteraba las respuestas generadas por la cocaína, tanto en su respuesta inicial como en la fuerza de la respuesta de sensibilización a la misma. En mamíferos, la administración repetida de cocaína induce la expresión del RNAm de los genes reloj *Per1* y *Per2* en el estriado y en el núcleo *accumbens*, regiones del SNC importantes para la regulación de los efectos conductuales inducidos por la administración de cocaína. En el ratón mutante de los genes *Per1* o *Per2*, la respuesta observada después de una simple administración de cocaína no difiere de la de los ratones normales. En cambio, en el ratón mutante de *Per1*, la administración repetida de cocaína no induce sensibilización conductual. Por otro lado, en los ratones mutantes de los genes *Per2* o *Clock*, administraciones repetidas de cocaína inducen un aumento en la respuesta conductual generada por la droga, es decir, estos ratones muestran una hipersensibilidad a la cocaína (1, 63). Además, los ratones mutantes del gen *Per1* no mostraron una preferencia por el lado pareado con la cocaína en un paradigma de condicionamiento preferencial de lugar (CCP) en comparación con los ratones normales. En cambio, los ratones mutantes de los genes *Per2* o *Clock* mostraron una pronunciada preferencia al lado pareado con la cocaína. Esto sugiere que la sensibilización conductual y las propiedades de recompensa de la cocaína están moduladas de manera opuesta por los genes reloj *Per1* y *Per2/Clock* (1, 63).

El principal efecto de la cocaína recae sobre el sistema dopaminérgico. Se han reportado algunas interacciones entre el sistema dopaminérgico y el sistema circadiano, principalmente en la etapa prenatal del NSQ,

¹ Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Subdirección de Investigaciones Clínicas.

² Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina. UNAM.

Correspondencia: Alberto Salazar Juárez. Subdirección de Investigaciones Clínicas. Laboratorio de Neurobiología Molecular y Neuroquímica de las Adicciones. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370 México DF. Tel: (5255) 5655-2811(Ext. 528 o 105), Fax: (5255) 5513-3722, Email: azazel_vamp@yahoo.com.mx

* Los resúmenes en inglés y en español salieron publicados en el vol. 30, no. 3, mayo-junio de 2007.

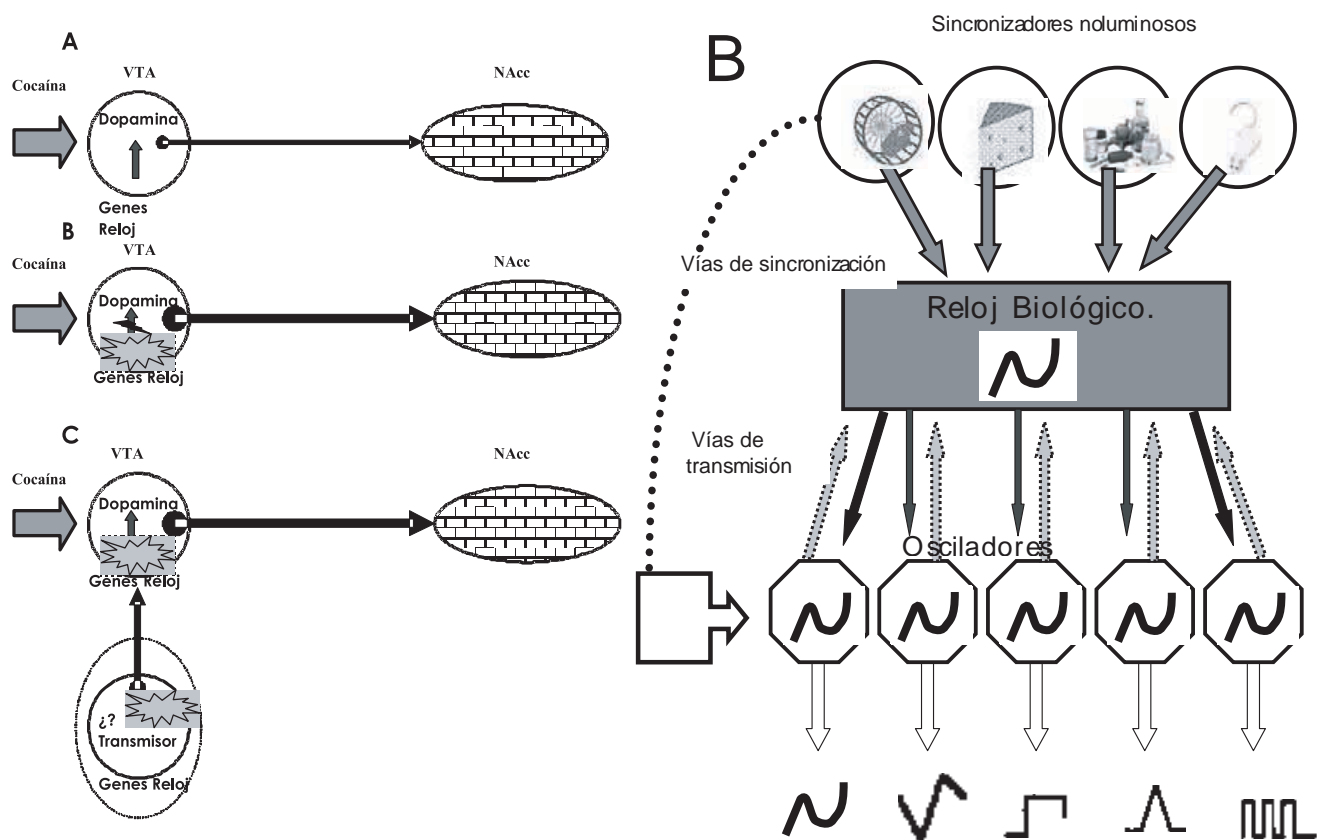


Fig.1. 1-A. La administración continua de una droga de abuso (cocaina) durante el día induce la expresión de los genes reloj en células dopaminérgicas del VTA, los cuales modulan a los genes involucrados en la síntesis y liberación de dopamina (A). Cuando se induce la mutación en alguno de éstos, la modulación se pierde y se observan alteraciones en la liberación de dopamina (B), lo cual modifica la respuesta del sujeto a la droga. Es probable que la mutación de alguno de los genes reloj altere la liberación de otro transmisor o de un péptido modulador (C), el cual tal vez sea el encargado de modular la liberación de dopamina en respuesta a una droga. **1-B.** Representación esquemática del mecanismo a través del cual los estímulos no luminosos afectan el NSQ. Esto puede ser simplemente a través de una proyección aferente al NSQ que traduce la información no luminosa y es capaz de inducir respuestas de fase, o bien, puede ser a través de la acción de osciladores periféricos, los cuales son sensibles a este tipo de señales. Estos osciladores periféricos traducen la información no luminosa y la comunican al NSQ a través de mecanismos sinápticos y no sinápticos.

en la cual el receptor D_1 participa de modo importante en la sincronización del reloj biológico fetal durante el desarrollo. Recientemente se reportó que, en las moscas, la sensibilidad del receptor dopaminérgico D_2 al quimpirole, un agonista del receptor D_2 , muestra un patrón circadiano. Este agonista es menos efectivo en inducir actividad locomotora en la porción de luz de un ciclo luz-oscuridad. En cambio, en la fase de oscuridad induce un gran aumento en la actividad locomotora. Un patrón similar se observa en condiciones constantes. Por el contrario, moscas mutantes del gen *Per* muestran una respuesta al quimpirole muy similar a las moscas control bajo un ciclo luz-oscuridad. Sin embargo, cuando se colocan estos sujetos en condiciones constantes, la respuesta al agonista desaparece. Lo anterior sugiere que los receptores dopaminérgicos podrían estar bajo el control del reloj circadiano y depender de la presencia de gen *Per* (6). Por otro lado, se ha reportado que los ratones mutantes del

gen *Clock* muestran un incremento en los niveles del RNAm y de la proteína de la enzima tirosina hidroxilasa (TH), la cual es la enzima limitante en la síntesis de dopamina. Muestran también un aumento en la capacidad de excitabilidad de las neuronas dopaminérgicas en comparación con los ratones control (63). Esto sugiere que los genes reloj regulan la neurotransmisión dopaminérgica y que, por medio de este mecanismo, modulan las respuestas del sistema dopaminérgico a la cocaína (figura 1-A).

Mecanismos fisiológicos. Como se mencionó anteriormente, los estímulos no luminosos alteran la fase y/o el periodo endógeno de los ritmos controlados por el NSQ -como el ritmo de actividad locomotora- los cuales a su vez son sincronizados comúnmente por la luz. Pero, ¿cómo afectan los estímulos no luminosos al NSQ? Esto puede ser simplemente a través de una proyección aferente al NSQ que traduce la información

no luminosa y es capaz de inducir respuestas de fase, o bien, puede ser a través de la acción de un oscilador periférico, el cual es sensible a este tipo de señales. Este oscilador periférico traduce la información no luminosa y se comunica con el NSQ a través de mecanismos sinápticos y no sinápticos, es decir, debe estar acoplado (acoplamiento mutuo) con el NSQ (figura 1-B). Con respecto a los mecanismos fisiológicos que intervienen en este proceso, se ha sugerido que participan cuatro sistemas de neurotransmisión involucrados en el sistema circadiano: a) el sistema serotoninérgico proveniente del núcleo del rafé, b) el sistema inmurreactivo a NPY proveniente de la hojuela intergeniculada (HIG), c) el sistema GABAérgico, el cual se encuentra presente en la mayoría de las neuronas del NSQ y de la HIG (las proyecciones aferentes del núcleo del rafé y de la HIG hacen sinápsis con neuronas GABAérgicas en el NSQ), y 4) finalmente un sistema que implica señales dopaminérgicas y de melatonina, las cuales se han implicado importantemente en sujetos en la vida fetal y neonatal. La posibilidad de que cada uno de ellos o en conjunto participe en la sincronización a estímulos no luminosos no se ha determinado con exactitud. A continuación se muestran algunas de las evidencias que sustentan la participación de cada uno de estos sistemas de neurotransmisión en la sincronización a estímulos no luminosos (figura 2-A).

a) Sistema serotoninérgico. Los niveles de serotonina en el NSQ de roedores muestran sus niveles más altos durante el periodo de oscuridad (36), por lo que no es muy evidente su participación en la sincronización no luminosa. Sin embargo, la participación de la serotonina en las respuestas de fase del reloj biológico inducidas por los estímulos no luminosos se sustenta en evidencia basada a su vez en tratamientos farmacológicos mediante la administración de agonistas serotoninérgicos en el NSQ durante el día subjetivo, los cuales inducen respuestas de fase del ritmo de actividad locomotora o de actividad eléctrica en corrimiento libre y la expresión de la proteína FOS en el NSQ de la rata y el hamster (10, 30). La administración de quipazina, un agonista serotoninérgico no específico del receptor 5-HT_{1/2}, a rebanadas cerebrales que contienen el NSQ induce una CRF muy similar a la generada por los eventos no luminosos (90). La inyección intraperitoneal de quipazina y la administración intracerebroventricular (ICV) de 8-OH-DPAT (8-hidroxy-dipropylaminotetralin, un agonista del receptor 5-HT_{1A/7}) en el día subjetivo inducen avances de fase en el ritmo de actividad locomotora, pero no generan retrasos de fase cuando se administran en la noche subjetiva temprana (22, 43).

Además, la administración de 8-OH-DPAT o diazepam atenúa las respuestas de fase inducidas por la luz,

así como la expresión de la proteína FOS en el NSQ en la noche subjetiva. Como se mencionó anteriormente, los estímulos no luminosos inducen un aumento en la actividad locomotora, por lo que se podría pensar que, al igual que con la administración de benzodiazepinas, el efecto de los agonistas serotoninérgicos podría relacionarse con un aumento en la actividad locomotora. Sin embargo, la administración intraperitoneal de 8-OH-DPAT a hamsters inmovilizados induce avances de fase de cerca de 1 hr. en CT8-CT10; estos avances de fase son similares en dirección y magnitud a los observados en sujetos no inmovilizados (15). Esto sugiere que los efectos inducidos por los agonistas serotoninérgicos no dependen del aumento de la actividad locomotora, sino que son el resultado de un efecto sobre el reloj biológico.

Recientemente se reportó que la administración de MKC-242, una droga que potencia las respuestas a la luz, atenúa las respuestas de fase inducidas por la inyección de triazolam (128). Tratamientos sistémicos con antagonistas serotoninérgicos, ketanserina, metergolina, NAN-190 o ritanserina atenúan las respuestas de fase inducidas por un paradigma de alertamiento en el hamster (7,106). Sin embargo, la administración de un antagonista contra el autorreceptor 5-HT_{1A}, WAY100635, durante el día subjetivo -el cual incrementa los niveles de serotonina en el NSQ-, no induce respuestas de fase, lo cual sugiere que el aumento en la liberación de serotonina en el NSQ no es suficiente para inducir respuestas de fase en el día subjetivo (8). Por otro lado, la depleción de las vías serotoninérgicas mediante la administración de las neurotoxinas p-clo-rampfetamina (PCA) y 5,7-DHT causa diversos efectos sobre la sincronización no luminosa. La administración de PCA bloquea los avances de fase inducidos por las inyecciones de triazolam (88). Asimismo, la lesión local y específica de las proyecciones serotoninérgicas al NSQ por la infusión directa de 5,7-DHT bloquea los avances de fase generados por la administración de triazolam (23). No obstante, estas lesiones no afectan las respuestas de fase inducidas mediante un protocolo de locomoción forzada (16). En cambio, lesiones extensas causadas por la administración ICV de la 5-7-DHT no tienen efecto sobre la capacidad del triazolam para alterar la velocidad de resincronización debido a un avance en el inicio del ciclo luz-oscuridad en el hamster pero sí alteran el valor del periodo endógeno (72). Estas evidencias sugieren que aún no es muy clara la relación anatomofuncional entre las vías serotoninérgicas que inervan al NSQ con las benzodiazepinas y otras señales no luminosas, pero es probable que la serotonina actúe sobre alguno o algunos de los osciladores periféricos que traducen la información no luminosa que a su vez proyectan al reloj biológico.

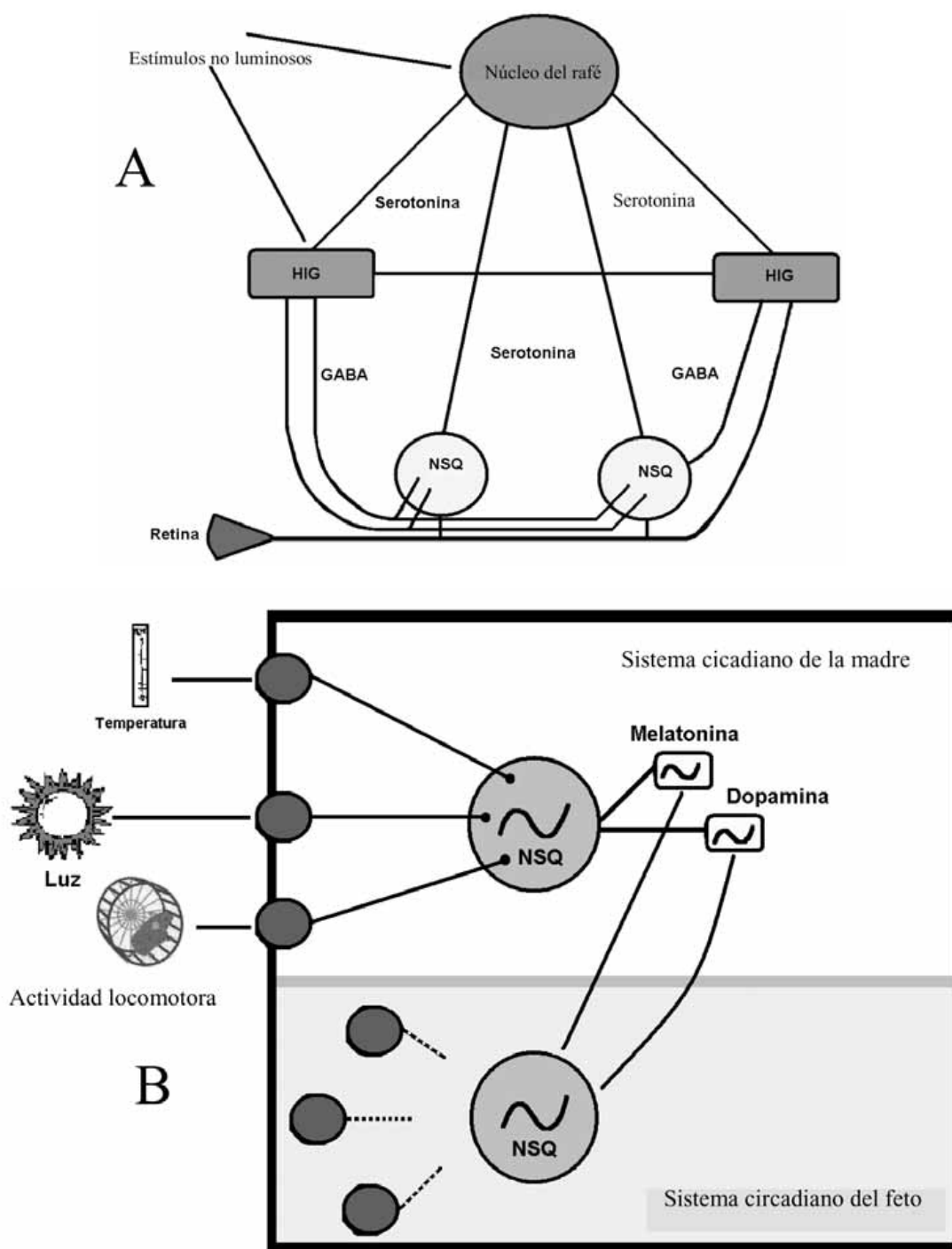


Fig.2. 2-A Vías involucradas en la sincronización a estímulos no luminosos. Tanto la HIG, a través de la participación del NPY y del GABA, y el núcleo del ráfē, a través de la serotonina, pudieran participar en concierto en transmitir la información concerniente a señales no luminosas al reloj biológico (NSQ). **2-B** Representación gráfica del posible mecanismo a través del cual el sistema circadiano de la madre sincroniza el sistema circadiano del feto a través de dos señales rítmicas: la melatonina y la dopamina.

gico e induce respuestas de fase. La administración de 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDA), una droga de abuso que actúa como una neurotoxina que destruye células serotoninérgicas, disminuye significativamente las respuestas de fase inducidas por la administración

de triazolam al 8-OH-DPAT y la velocidad de resincronización a un cambio en el inicio del ciclo L:O (21,33), lo cual sugiere que el sistema serotoninérgico modula las respuestas de fase del reloj biológico a estímulos no luminosos y luminosos.

b) Sistema NPYérgico. La HIG ocupa una posición muy importante en el sistema circadiano de los mamíferos; su participación en la sincronización no luminosa se sustenta en las siguientes evidencias: a) La lesión electrolítica de la HIG bloquea la sincronización no luminosa a señales farmacológicas y conductuales (47, 53). b) La estimulación eléctrica y química de la HIG induce respuestas de fase similares a las inducidas por señales no luminosas (50). c) La administración de NPY dentro del NSQ induce una CRF similar a la inducida por la inyección de triazolam o a la inducida por la actividad locomotora forzada (3, 12), presumiblemente a través de la activación del receptor NPYérgico Y2 o del receptor Y1/Y5. d) La administración de un antisuero contra NPY en el NSQ bloquea los avances de fase inducidos por estímulos no luminosos (13). e) Los estímulos no luminosos inducen la expresión de la proteína FOS en células inmunorreactivas a NPY en la HIG y una inhibición en la expresión de la proteína FOS en el NSQ (27, 45, 48). En conjunto, estas evidencias sugieren que el NPY media las respuestas de fase a estímulos no luminosos. Sin embargo, la lesión electrolítica y la estimulación eléctrica de la HIG inducen, respectivamente, una disminución y un aumento en la actividad locomotora, por lo que estos resultados no son aún concluyentes. No obstante, la evidencia de que la lesión de la HIG no elimine las respuestas de fase inducidas por pulsos de luz, aun cuando sí evita la sincronización a estímulos no luminosos, sustenta la participación de la HIG en la sincronización no luminosa.

El tracto genículo-hipotalámico (TGH) se origina de células de la HIG inmunorreactivas a NPY y a GABA, y proyecta al NSQ. Si la HIG fuese el transductor de la información no luminosa, entonces el TGH sería el obvio candidato para ser la proyección a través de la cual se transmitiría la información no luminosa al reloj biológico. Como un gran porcentaje de las células que originan el TGH son GABAérgicas, es muy probable que el GABA participe activamente en la sincronización a estímulos no luminosos. La administración local de muscimol, un agonista GABAérgico, durante el día subjetivo, induce en el NSQ avances de fase similares a los generados por estímulos no luminosos *in vivo* e *in vitro* (109). Estas respuestas de fase no van acompañadas por un incremento en la actividad locomotora del sujeto; esto sugiere que a través de la liberación GABA en el NSQ, el TGH participa importantemente en la sincronización no luminosa del reloj biológico.

La administración de NMDA durante el día subjetivo inhibe las respuestas de fase inducidas por el muscimol. Sin embargo, la administración de TTX bloquea el efecto del NMDA en esta fracción del ciclo, lo cual sugiere que las respuestas de fase inducidas durante el día subjetivo requieren mecanismos sinápticos dependientes de sodio (32). Si la HIG y el TGH conforman

una vía que transmite la información no luminosa al reloj circadiano, la pregunta es cómo llega a la HIG la información acerca de los eventos no luminosos. Ahora se sabe que la HIG recibe una variedad de proyecciones aferentes de tipo límbico y sensorial a través de las cuales los eventos no luminosos serían capaces de inducir respuestas de fase. Esto implica que el alertamiento, las interacciones sociales, la actividad locomotora forzada, la administración de benzodiazepinas y de agonistas serotoninérgicos inducen respuestas de fase del reloj biológico a través de un mismo canal sensorial (HIG/TGH/NSQ) (57). En alguna etapa de un ciclo, dentro del reloj, la información de cada tipo de estímulo no luminoso puede divergir ampliamente y generar respuestas específicas para cada estímulo. Sin embargo, es probable que la actividad coordinada de las proyecciones del raqué dorsal a la HIG y del raqué medio al NSQ, en combinación con la activación del sistema HIG-TGH, sean necesarias para generar las respuestas de fase a estímulos no luminosos. Esto sugiere que la generación de una respuesta de fase por parte del reloj biológico a un estímulo no luminoso requiere la participación de varios sistemas de neurotransmisión.

c) Melatonina/Dopamina. La melatonina se ha relacionado también con la transmisión de la información relacionada con estímulos no luminosos, debido a que la administración aguda de melatonina, *in vivo* e *in vitro* durante el día subjetivo, induce avances de fase y disminuye significativamente el tiempo necesario para generar un patrón de resincronización a cambios en la fase de inicio de un ciclo luz-oscuridad (L:O) (91).

Aunque en el hamster siberiano los paradigmas de alertamiento no generan respuestas de fase, la administración diaria de melatonina sincroniza el ritmo de actividad locomotora en corrimiento libre. Lo anterior sugiere que algunas especies son más sensibles a las señales desencadenadas por la melatonina (40). Sin embargo, se ha reportado que la participación más relevante de la melatonina como señal no luminosa ocurre durante la vida fetal de los organismos. Ritmos circadianos en variables metabólicas, endocrinas y fisiológicas pueden observarse en el NSQ fetal a la mitad de la gestación, tanto en roedores como en primates (70). Esto sugiere que el reloj biológico muestra actividad rítmica previa al nacimiento y es sensible a las señales ambientales periódicas (93, 94). ¿Pero cómo se sincroniza el reloj biológico fetal al ambiente externo? La capacidad del NSQ fetal para generar ritmos circadianos es una propiedad espontánea independiente del sistema circadiano de la madre. Sin embargo, su sincronización se efectúa a través de señales no luminosas endocrinas y conductuales transmitidas por el reloj

de la madre. Estas señales actúan previo al establecimiento de las proyecciones retinales funcionales al reloj biológico en desarrollo. La ausencia de señales no luminosas del NSQ materno al reloj biológico de las crías induce una desincronización interna en los ritmos circadianos del feto, es decir, cada feto expresa un ritmo en corrimiento libre independiente, cada uno de los cuales tiene un periodo endógeno diferente (25, 95, 97). El reloj biológico en desarrollo puede ser sincronizado por varias señales derivadas del sistema circadiano materno (92, 98). Así, si se lesiona el NSQ materno, el reloj *in utero* puede sincronizarse mediante la imposición de ciclos periódicos conductuales a la madre; por ejemplo a través de patrones de restricción de alimento (119). No obstante, no se ha podido determinar la señal endocrina responsable de la sincronización materna al NSQ fetal en estas condiciones (96). Algunos agentes son capaces de sincronizar el reloj circadiano fetal *in utero* cuando se administran a madres preñadas con lesión del NSQ. Dosis farmacológicas de melatonina administradas diariamente en la misma fase a madres preñadas con lesión del NSQ sincronizan el reloj biológico de los fetos a una fase predecible (la hora de administración de melatonina). Esto sugiere que la acción de la melatonina sobre el NSQ fetal pudiera ser directa (24), ya que el NSQ fetal expresa una alta densidad de receptores a melatonina. Sin embargo, la melatonina no es el único factor que media la sincronización materno-fetal, ya que la remoción de la glándula pineal (pinelectomía) no impide la sincronización de los fetos a los ciclos ambientales externos.

Se ha estudiado la participación de otro sistema de neurotransmisión en este tipo de sincronización, donde las vías dopaminérgicas parecen cumplir un papel relevante en la transmisión de la información temporal de la madre a la cría. La administración diaria de agonistas específicos del receptor dopaminérgico D_1 a madres preñadas con lesión del NSQ sincroniza el reloj biológico fetal en una fase opuesta a la generada por la administración diaria de melatonina (117, 118) e induce la expresión de la proteína FOS en el NSQ fetal (120, 121). Lo anterior sugiere que, como sucede con la melatonina, la dopamina puede actuar directamente sobre el NSQ fetal a través de la activación del receptor dopaminérgico D_1 , el cual expresa en el NSQ fetal (117, 120). Esto sugiere que la melatonina y las señales que activan el sistema dopaminérgico en el NSQ fetal tienen acciones opuestas pero complementarias en la noche y en el día, respectivamente. La sincronización maternal continúa después del nacimiento de las crías a través del patrón de alimentación de las mismas, donde la camada adopta la fase circadiana de la madre lactante; este fenómeno ocurre sólo durante las primeras semanas de vida. Otra forma en que la madre sincroniza la

camada es a través del contacto social entre las crías y ella misma (99, 116). Sin embargo, la eficiencia de estos procesos declina con la madurez de las crías y se asocia con el desarrollo y la madurez de las diferentes proyecciones aferentes y eferentes del reloj biológico (figura 2-B).

Vías intracelulares. En comparación con la cascada de señales intracelulares ocasionadas por la estimulación glutamatérgica asociada con la sincronización luminosa, la cual excita a las células del NSQ, los transmisores implicados en la sincronización no luminosa inhiben típicamente a las neuronas del NSQ. Por ejemplo, la principal acción de la melatonina sobre las neuronas del NSQ consiste en inhibir la adenilato ciclasa y la traducción de señales mediadas por el AMPc. Como consecuencia, se inhibe también la proteína quinasa dependiente de AMPc (PKA) y bloquea obviamente la fosforilación del factor de transcripción CREB. De este modo, las respuestas de fase inducidas por estímulos no luminosos no se asocian con la fosforilación de factores de transcripción que se unen a elementos de respuesta al AMPcíclico (CREB) ni con la transcripción de genes de expresión temprana en el NSQ (64, 105, 131), eventos de señalización característicos de la sincronización luminosa.

Los agentes que inducen una disminución de la actividad metabólica de las células del NSQ pueden ser los más efectivos en inducir también respuestas de fase cuando los estímulos no luminosos se aplican en el día subjetivo, ya que es justo en la fracción de un ciclo cuando la actividad metabólica de las células del NSQ es muy alta, por lo que al disminuirla podrían producirse los avances de fase conductuales. En cambio, en la noche subjetiva, cuando los niveles de actividad metabólica son bajos, los factores que la inhiben no reiniciarían la fase del NSQ y esto correspondería a la zona muerta de la CRF para estímulos no luminosos, pero muy sensible a la luz, lo cual activaría a las células del NSQ e induciría respuestas de fase. Es muy probable que la sincronización no luminosa implique la participación de osciladores periféricos, lo cual sugiere otra posibilidad. Así, los transmisores asociados con las señales no luminosas generan la activación de otras áreas cerebrales (osciladores periféricos), los cuales traducirían la señal y, a través de sus proyecciones al NSQ, podrían inducir el reinicio de la fase del reloj biológico. Esto implica que los osciladores periféricos reciben proyecciones aferentes de los receptores que traducen la información no luminosa.

Maquinaria molecular. Dada esta sensibilidad del NSQ a los estímulos no luminosos, se puede predecir que los genes reloj (*mPer 1-3*, *Clock*, *Bmal1* y *Cry 1-3*), que componen la maquinaria molecular que genera los ritmos circadianos y que codifican variables de estado

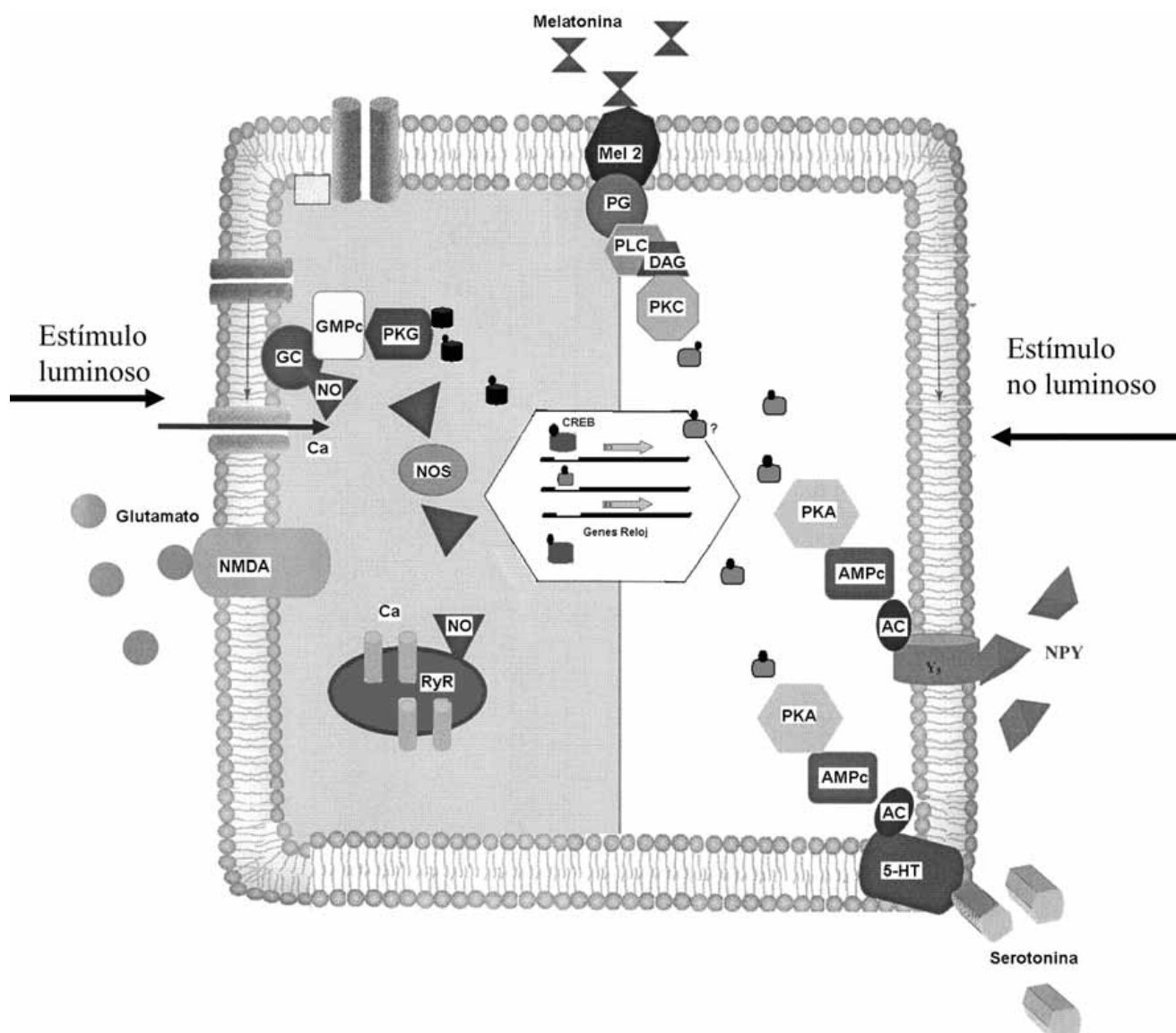


Fig.3. Las respuestas de fase inducidas por las señales luminosas son el resultado de la activación de una cascada de eventos de señalización basada en el incremento de calcio intracelular y la activación del factor de transcripción CREB, que da como resultado una rápida expresión de los genes reloj en el NSQ (1). La sincronización a eventos no luminosos es mediada por vías intracelulares dependientes de la activación del sistema NPYérgico proveniente de la HIG y del serotoninérgico proveniente del núcleo del rafé medial durante el día subjetivo, tiempo en el cual la expresión espontánea de los genes reloj es alta en animales diurnos y nocturnos. El reinicio de fase del reloj biológico a señales no luminosas es generado por una supresión rápida en los niveles de expresión de los genes reloj (2). La mutación en alguno de los genes reloj altera las respuestas del reloj biológico a las señales no luminosas (3).

del reloj biológico, sufren alteraciones en sus niveles de expresión en respuesta a una señal no luminosa. Las respuestas de fase generadas por las señales no luminosas ocurren durante el día subjetivo, tiempo en el cual la expresión espontánea de estos genes es alta en animales diurnos y nocturnos, por lo que el reinicio de fase del reloj biológico a señales no luminosas puede ser generado por una supresión rápida en los niveles de expresión de los genes reloj (figura 3).

Algunos estudios han reportado una relación entre la supresión del gen Per1 y la generación de respuestas de fase a estímulos no luminosos (39), estos estudios

refieren una disminución en la expresión del gen Per1 de cerca de 60% cuando se somete un hamster a un paradigma de locomoción forzada o a administraciones de NPY, de agonistas serotoninérgicos (8-OH-DPAT), de brotizolam o de melatonina, o de pulso de oscuridad (31, 42, 125). En resumen, todos estos estímulos inducen respuestas de fase durante el día subjetivo. A nivel molecular, estos paradigmas conductuales producen una aguda disminución de la expresión rítmica de los genes Per1 y Per2 en el NSQ (60). La disminución de los niveles de expresión del RNAm de Per1 y Per2 en el NSQ, generada por los estímulos no

luminosos, ocurre sólo durante la mitad del día subjetivo y no durante la noche subjetiva, lo cual sugiere que estos genes participan importantemente en el reinicio de fase durante el día subjetivo (61, 127). La administración de oligonucleótidos antisense contra el gen *Per1* genera una disminución en los niveles de expresión del gen *Per1* en el NSQ. Las respuestas de fase inducidas en estas condiciones son similares a las observadas en la CRF a estímulos no luminosos. Esto sugiere, por un lado, que la disminución observada en los niveles de expresión del gen *Per1* después de la estimulación con señales no luminosas es la causa y no una consecuencia de la respuesta de fase inducida por el estímulo (39). Por otro, indica que las señales luminosas y no luminosas convergen dentro del reloj biológico, de tal manera que los efectos generados por las señales luminosas pueden ser modulados por los efectos generados por las señales no luminosas y viceversa: la luz aumenta los niveles de los genes reloj y, a su vez, los eventos no luminosos disminuyen los niveles de los genes *Per*.

Han sido descritas previamente interacciones entre las respuestas de fase inducidas por la luz y las inducidas por estímulos no luminosos (62). Cuando un estímulo luminoso se aplica después de una señal no luminosa durante el día subjetivo -con el fin de estudiar la interacción entre los estímulos luminosos y los no luminosos-, el estímulo luminoso bloquea o atenúa los avances de fase que se generan en respuesta a distintos estímulos no luminosos (12, 82), como la actividad locomotora forzada, la privación de sueño, la administración de NPY o la administración de agonistas serotoninérgicos (8-OH-DPAT) (52, 71). Los avances de fase inducidos durante la noche subjetiva tardía por la luz son atenuados por la administración de NPY, de agonistas serotoninérgicos (TFMPP, CGS 12066a y 8-OH-DPAT) y por la actividad locomotora forzada (89, 122). Sin embargo, el estímulo no luminoso no afecta la expresión de la proteína FOS ni del RNAm del gen *Per1* en el NSQ inducido por la luz (28). Si los genes reloj responden a los estímulos no luminosos, entonces la falta de alguno de ellos deberá generar alteraciones en las respuestas a las señales no luminosas. En los ratones *knockout* del gen *Clock*, las respuestas del reloj biológico a las señales no luminosas se modifican. Paradigmas de actividad locomotora forzada aplicados al ratón mutante *Clock*, durante el día subjetivo, generan respuestas de fase en dirección opuesta a las producidas por sujetos intactos (19, 83). Lo anterior sugiere que los distintos genes reloj participan en la génesis de las respuestas de fase a estímulos no luminosos. Muchas señales no luminosas generan respuestas de fase del reloj biológico al momento de presentarse durante la mitad del día subjetivo, que es cuando la expresión de los genes reloj es alta. Esta correlación abre la posibili-

dad de que las señales no luminosas sean capaces de modular en esta etapa del asa de retroalimentación transcripcional del reloj biológico la expresión y/o los efectos de los genes reloj. Con base en la evidencia anterior, la sincronización no luminosa complementa al parecer la sincronización luminosa, permitiéndole al organismo una mayor oportunidad de supervivencia en su nicho temporal. La identificación de los genes *Per* como blancos de señales que reinician la fase del reloj (luminosas y no luminosas) abre la posibilidad de caracterizar la bioactividad de nuevos agentes terapéuticos generados para la manipulación de las alteraciones relacionadas con el reloj biológico. La bioactividad puede identificarse al examinar su acción sobre la expresión de estos genes en el NSQ. Es así que la sincronización no luminosa del sistema circadiano adquiere una importancia biológica y/o social en varios contextos. En la vida temprana, la comunicación de la información circadiana de la madre es importante para regular el reloj biológico del feto o del neonato antes de que sea sensible a la luz (97). En circunstancias en que las rutinas sociales y laborales son alteradas por cambios de turno de trabajo constantes (*shift work*), el reloj biológico recibe señales luminosas y no luminosas a destiempo, lo cual genera una disfunción y una pobre eficiencia. La ausencia de señales no luminosas, seguida de una abstinencia social, puede inducir alteraciones en la salud mental como depresión (112). Los trastornos del sueño experimentados por sujetos ciegos pueden surgir de una pérdida de la sincronización social, así como de una disminución en la eficiencia del mecanismo de reloj. Para estas alteraciones del reloj es posible desarrollar nuevas formas de tratamientos farmacológicos y conductuales (figura 3).

Agradecimientos

Al apoyo de la Fundación Gonzalo Ríos Arronte, proyecto INP-2040 y a la SEP-CONACYT proyecto 2004-CO1-47804.

REFERENCIAS

1. ABARCA C, ALBRECHT U, SPANAGEL R: Cocaine sensitization and reward are under the influence of circadian genes and rhythm. *Proc Natl Acad Sci USA*. 99(13):9026-30, 2002.
2. AKHISAROGLU M, AHMED R, KURTUNCU M, MANEV H, UZ T: Diurnal rhythms in cocaine sensitization and in *Period1* levels are common across rodent species. *Pharmacol Biochem Behav*, 79(1):37-42, 2004.
3. ALBERS HE, FERRIS CF: Neuropeptide Y: role in light-dark cycle entrainment of hamster circadian rhythms. *Neurosci Lett*, 50(1-3):163-8, 1984.
4. ALLEN CN, JIANG ZG, TESHIMA K, DARLAND T, y cols.: Orphanin-FQ/nociceptin (OFQ/N) modulates the activity of suprachiasmatic nucleus neurons. *J Neurosci*, 19(6):2152-60, 1999.
5. ANDRETIC R, CHANEY S, HIRSH J: Requirement of circadian genes for cocaine sensitization in *Drosophila*. *Science*, 285(5430):1066-8, 1999.

6. ANDRETIC R, HIRSH J: Circadian modulation of dopamine receptor responsiveness in *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97(4):1873-8, 2000.
7. ANTLE MC, MARCHANT EG, NIEL L, MISTLBERGER RE: Serotonin antagonists do not attenuate activity-induced phase shifts of circadian rhythms in the Syrian hamster. *Brain Res*, 813(1):139-49, 1998.
8. ANTLE MC, GLASS JD, MISTLBERGER RE: 5-HT(1A) autoreceptor antagonist-induced 5-HT release in the hamster suprachiasmatic nuclei: effects on circadian clock resetting. *Neurosci Lett*, 282(1-2):97-100, 2000.
9. ANTLE MC, STEEN NM, MISTLBERGER RE: Adenosine and caffeine modulate circadian rhythms in the Syrian hamster. *Neuroreport*, 12(13):2901-5, 2001.
10. ANTLE MC, OGILVIE MD, PICKARD GE, MISTLBERGER RE: Response of the mouse circadian system to serotonin 1A/2/7 agonists in vivo: surprisingly little. *J Biol Rhythms*, 18(2):145-58, 2003.
11. BIELLO SM, MROSOVSKY N: Circadian phase-shifts induced by chlordiazepoxide without increased locomotor activity. *Brain Res*, 622(1-2):58-62, 1993.
12. BIELLO SM, MROSOVSKY N: Blocking the phase-shifting effect of neuropeptide Y with light. *Proc Biol Sci*, 259(1355):179-87, 1995.
13. BIELLO SM: Enhanced photic phase shifting after treatment with antisera to neuropeptide Y. *Brain Res*, 673(1):25-9, 1995.
14. BIELLO SM, MROSOVSKY N: Phase response curves to neuropeptide Y in wildtype and tau mutant hamsters. *J Biol Rhythms*, 11(1):27-34, 1996.
15. BOBRZYNSKA KJ, GODFREY MH, MROSOVSKY N: Serotonergic stimulation and nonphotic phase-shifting in hamsters. *Physiol Behav*, 59(2):221-30, 1996.
16. BOBRZYNSKA KJ, VRANG N, MROSOVSKY N: Persistence of nonphotic phase shifts in hamsters after serotonin depletion in the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res*, 741(1-2):205-14, 1996.
17. BYKU M, GANNON RL: Opioid induced non-photic phase shifts of hamster circadian activity rhythms. *Brain Res*, 873(2):189-96, 2000.
18. BYKU M, GANNON RL: SNC 80, a delta-opioid agonist, elicits phase advances in hamster circadian activity rhythms. *Neuroreport*, 11(7):1449-52, 2000.
19. CHALLET E, TAKAHASHI JS, TUREK FW: Nonphotic phase-shifting in clock mutant mice. *Brain Res*, 859(2):398-403, 2000.
20. CHAO J, NESTLER EJ: Clock reset for alcoholism. *Nat Med*, 11(1):23-4, 2005.
21. COLBRON S, JONES M, BIELLO SM: MDMA alters the response of the circadian clock to a photic and non-photic stimulus. *Brain Res*, 956(1):45-52, 2002.
22. CUTRERA RA, OUAROUR A, PEVET P: Effects of the 5-HT1a receptor agonist 8-OH-DPAT and other non-photic stimuli on the circadian rhythm of wheel-running activity in hamsters under different constant conditions. *Neurosci Lett*, 172(1-2):27-30, 1994.
23. CUTRERA RA, KALSBECK A, PEVET P: Specific destruction of the serotonergic afferents to the suprachiasmatic nuclei prevents triazolam-induced phase advances of hamster activity rhythms. *Behav Brain Res*, 62(1):21-8, 1994.
24. DAVIS FC, MANNION J: Entrainment of hamster pup circadian rhythms by prenatal melatonin injections to the mother. *Am J Physiol*, 255(3 Pt 2):R439-48, 1988.
25. DAVIS FC, GORSKI RA: Development of hamster circadian rhythms: role of the maternal suprachiasmatic nucleus. *J Comp Physiol [A]*, 162(5):601-10, 1988.
26. DAWSON D, ARMSTRONG SM: Chronobiotics-drugs that shift rhythms. *Pharmacol Ther*, 69(1):15-36, 1996.
27. EDELSTEIN K, AMIR S: Non-photic manipulations induce expression of Fos protein in the suprachiasmatic nucleus and intergeniculate leaflet in the rat. *Brain Res*, 690(2):254-8, 1995.
28. EDELSTEIN K, DE LA IGLESIA HO, SCHWARTZ WJ, MROSOVSKY N: Behavioral arousal blocks light-induced phase advances in locomotor rhythmicity but not light-induced Per1 and Fos expression in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience*, 118(1):253-61, 2003.
29. EDGAR DM, DEMENT WC: Regularly scheduled voluntary exercise synchronizes the mouse circadian clock. *Am J Physiol*, 261(4 Pt 2):R928-33, 1991.
30. EDGAR DM, MILLER JD, PROSSER RA, DEAN RR, DEMENT WC: Serotonin and the mammalian circadian system: II. Phase-shifting rat behavioral rhythms with serotonergic agonists. *J Biol Rhythms*, 8(1):17-31, 1993.
31. FUKUHARA C, BREWER JM, DIRDEN JC, BITTMAN EL y cols.: Neuropeptide Y rapidly reduces Period 1 and Period 2 mRNA levels in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Lett*, 314(3):119-22, 2001.
32. GAMBLE KL, NOVAK CM, PAUL KN, ALBERS HE: Tetrodotoxin blocks the circadian effects of NMDA during the day but not at night. *Neuroreport*, 14(4):641-4, 2003.
33. GARDANI M, BLANCE RN, BIELLO SM: MDMA alters the response of the mammalian circadian clock in hamsters: effects on re-entrainment and triazolam-induced phase shifts. *Brain Res*, 1046(1-2):105-15, 2005.
34. GAYTAN O, LEWIS C, SWANN A, DAFNY N: Diurnal differences in amphetamine sensitization. *Eur J Pharmacol*, 374(1):1-9, 1999.
35. GAYTAN O, YANG P, SWANN A, DAFNY N: Diurnal differences in sensitization to methylphenidate. *Brain Res*, 864(1):24-39, 2000.
36. GLASS JD, RANDOLPH WW, FERREIRA SA, REA MA y cols.: Diurnal variation in 5-hydroxyindole-acetic acid output in the suprachiasmatic region of the Siberian hamster assessed by in vivo microdialysis: evidence for nocturnal activation of serotonin release. *Neuroendocrinology*, 56(4):582-90, 1992.
37. GLASS JD, TARDIF SD, CLEMENTS R, MROSOVSKY N: Photic and nonphotic circadian phase resetting in a diurnal primate, the common marmoset. *Am J Physiol*, 280(1):R191-7, 2001.
38. GOMPFF HS, MOLDAVAN MG, IRWIN RP, ALLEN CN: Nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ) inhibits excitatory and inhibitory synaptic signaling in the suprachiasmatic nucleus (SCN). *Neuroscience*, 132(4):955-65, 2005.
39. HAMADA T, ANTLE MC, SILVER R: The role of Period1 in non-photic resetting of the hamster circadian pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Lett*, 362(2):87-90, 2004.
40. HASTINGS MH, MEAD SM, VINDLACHERUVU RR, EBLING FJ y cols.: Non-photic phase shifting of the circadian activity rhythm of Syrian hamsters: the relative potency of arousal and melatonin. *Brain Res*, 591(1):20-6, 1992.
41. HASTINGS MH, DUFFIELD GE, EBLING FJ, KIDD A y cols.: Non-photic signalling in the suprachiasmatic nucleus. *Biol Cell*, 89(8):495-503, 1997.
42. HORIKAWA K, YOKOTA S, FUJI K, AKIYAMA M y cols.: Nonphotic entrainment by 5-HT1A/7 receptor agonists accompanied by reduced Per1 and Per2 mRNA levels in the suprachiasmatic nuclei. *J Neurosci*, 20(15):5867-73, 2000.
43. HORIKAWA K, SHIBATA S: Phase-resetting response to (+)8-OH-DPAT, a serotonin 1A/7 receptor agonist, in the mouse in vivo. *Neurosci Lett*, 368(2):130-4, 2004.
44. IJIMA M, NIKAI DO T, AKIYAMA M, MORIYA T, SHIBATA S: Methamphetamine-induced, suprachiasmatic nucleus-independent circadian rhythms of activity and mPer gene expression in the striatum of the mouse. *Eur J Neurosci*, 16(5):921-9, 2002.
45. JANIK D, MROSOVSKY N: Gene expression in the geniculate induced by a nonphotic circadian phase shifting stimulus. *Neuroreport*, 3(7):575-8, 1992.
46. JANIK D, GODFREY M, MROSOVSKY N: Phase angle changes of photically entrained circadian rhythms following a single nonphotic stimulus. *Physiol Behav*, 55(1):103-7, 1994.
47. JANIK D, MROSOVSKY N: Intergeniculate leaflet lesions and behaviorally-induced shifts of circadian rhythms. *Brain Res*, 651(1-2):174-82, 1994.

48. JANIK D, MIKKELSEN JD, MROSOVSKY N: Cellular colocalization of Fos and neuropeptide Y in the intergeniculate leaflet after nonphotic phase-shifting events. *Brain Res*, 698(1-2):137-45, 1995.
49. JOHNSON RF, SMALE L, MOORE RY, MORIN LP: Lateral geniculate lesions block circadian phase-shift responses to a benzodiazepine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 85(14):5301-4, 1988.
50. JOHNSON RF, MOORE RY, MORIN LP: Lateral geniculate lesions alter circadian activity rhythms in the hamster. *Brain Res Bull*, 22(2):411-22, 1989.
51. KNOCH ME, GOBES SM, PAVLOVSKA I, SU C y cols.: Short-term exposure to constant light promotes strong circadian phase-resetting responses to nonphotic stimuli in Syrian hamsters. *Eur J Neurosci*, 19(10):2779-90, 2004.
52. LALL GS, BIELLO SM: Attenuation of phase shifts to light by activity or neuropeptide Y: a time course study. *Brain Res*, 957(1):109-16, 2002.
53. LEWANDOWSKI MH, USAREK A: Effects of intergeniculate leaflet lesions on circadian rhythms in the mouse. *Behav Brain Res*, 128(1):13-7, 2002.
54. LIU Y, WANG Y, WAN C, ZHOU W y cols.: The role of mPer1 in morphine dependence in mice. *Neuroscience*, 130(2):383-8, 2005.
55. MARCHANT EG, MISTLBERGER RE: Morphine phase-shifts circadian rhythms in mice: role of behavioural activation. *Neuroreport*, 7(1):209-12, 1995.
56. MARCHANT EG, MISTLBERGER RE: Entrainment and phase shifting of circadian rhythms in mice by forced treadmill running. *Physiol Behav*, 60(2):657-63, 1996.
57. MARCHANT EG, WATSON NV, MISTLBERGER RE: Both neuropeptide Y and serotonin are necessary for entrainment of circadian rhythms in mice by daily treadmill running schedules. *J Neurosci*, 17(20):7974-87, 1997.
58. MARCHANT EG, MISTLBERGER RE: Anticipation and entrainment to feeding time in intact and SCN-ablated C57BL/6j mice. *Brain Res*, 765(2):273-82, 1997.
59. MAYWOOD ES, SMITH E, HALL SJ, HASTINGS MH: A thalamic contribution to arousal-induced, non-photic entrainment of the circadian clock of the Syrian hamster. *Eur J Neurosci*, 9(8):1739-47, 1997.
60. MAYWOOD ES, MROSOVSKY N, FIELD MD, HASTINGS MH: Rapid down-regulation of mammalian period genes during behavioral resetting of the circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96(26):15211-6, 1999.
61. MAYWOOD ES, MROSOVSKY N: A molecular explanation of interactions between photic and non-photic circadian clock-resetting stimuli. *Brain Res Gene Expr Patterns*, 1(1):27-31, 2001.
62. MAYWOOD ES, OKAMURA H, HASTINGS MH: Opposing actions of neuropeptide Y and light on the expression of circadian clock genes in the mouse suprachiasmatic nuclei. *Eur J Neurosci*, 15(1):216-20, 2002.
63. MCCLUNG CA, SIDIROPOULOU K, VITATERNA M, TAKAHASHI JS y cols.: Regulation of dopaminergic transmission and cocaine reward by the Clock gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102(26):9377-81, 2005.
64. MEAD S, EBLING FJ, MAYWOOD ES, HUMBY T y cols.: A nonphotic stimulus causes instantaneous phase advances of the light-entrainable circadian oscillator of the Syrian hamster but does not induce the expression of c-fos in the suprachiasmatic nuclei. *J Neurosci*, 12(7):2516-22, 1992.
65. MEIJER JH, RUIJS AC, ALBUS H, VAN DE GEEST B, DUINDAM H y cols.: Fentanyl, a μ -opioid receptor agonist, phase shifts the hamster circadian pacemaker. *Brain Res*, 868(1):135-40, 2000.
66. MEYER EL, HARRINGTON ME, RAHMANI T: A phase-response curve to the benzodiazepine chlordiazepoxide and the effect of geniculate-hypothalamic tract ablation. *Physiol Behav*, 53(2):237-43, 1993.
67. MEYER-BERNSTEIN EL, MORIN LP: Destruction of serotonergic neurons in the median raphe nucleus blocks circadian rhythm phase shifts to triazolam but not to novel wheel access. *J Biol Rhythms*, 13(6):494-505, 1998.
68. MICHELS KM, MORIN LP, MOORE RY: GABAA/benzodiazepine receptor localization in the circadian timing system. *Brain Res*, 531(1-2):16-24, 1990.
69. MIDDLETON B, ARENDT J, STONE BM: Human circadian rhythms in constant dim light (8 lux) with knowledge of clock time. *J Sleep Res*, 5(2):69-76, 1996.
70. MIRMIRAN M, SWAAB DF, KOK JH, HOFMAN MA y cols.: Circadian rhythms and the suprachiasmatic nucleus in perinatal development, aging and Alzheimer's disease. *Prog Brain Res*, 93:151-62, 1992.
71. MISTLBERGER RE, LANDRY GJ, MARCHANT EG: Sleep deprivation can attenuate light-induced phase shifts of circadian rhythms in hamsters. *Neurosci Lett*, 238(1-2):5-8, 1997.
72. MISTLBERGER RE, BOSSERT JM, HOLMES MM, MARCHANT EG: Serotonin and feedback effects of behavioral activity on circadian rhythms in mice. *Behav Brain Res*, 96(1-2):93-9, 1998.
73. MISTLBERGER RE, HOLMES MM: Morphine-induced activity attenuates phase shifts to light in C57BL/6J mice. *Brain Res*, 829(1-2):113-9, 1999.
74. MISTLBERGER RE, BELCOURT J, ANTLE MC: Circadian clock resetting by sleep deprivation without exercise in Syrian hamsters: dark pulses revisited. *J Biol Rhythms*, 17(3):227-37, 2002.
75. MISTLBERGER RE, ANTLE MC, WEBB IC, JONES M y cols.: Circadian clock resetting by arousal in Syrian hamsters: the role of stress and activity. *Am J Physiol*, 285(4):R917-25, 2003.
76. MISTLBERGER RE, SKENE DJ: Nonphotic entrainment in humans? *J Biol Rhythms*, 20(4):339-52, 2005.
77. MOORE RY, SPEH JC: GABA is the principal neurotransmitter of the circadian system. *Neurosci Lett*, 150(1):112-6, 1993.
78. MORIN LP, BLANCHARD JH: Neuromodulator content of hamster intergeniculate leaflet neurons and their projection to the suprachiasmatic nucleus or visual midbrain. *J Comp Neurol*, 437(1):79-90, 2001.
79. MROSOVSKY N, SALMON PA: A behavioural method for accelerating re-entrainment of rhythms to new light-dark cycles. *Nature*, 330(6146):372-3, 1987.
80. MROSOVSKY N, REEBS SG, HONRADO GI, SALMON PA: Behavioural entrainment of circadian rhythms. *Experientia*, 45(8):696-702, 1989.
81. MROSOVSKY N, SALMON PA: Triazolam and phase-shifting acceleration re-evaluated. *Chronobiol Int*, 7(1):35-41, 1990.
82. MROSOVSKY N: Double-pulse experiments with nonphotic and photic phase-shifting stimuli. *J Biol Rhythms*, 6(2):167-79, 1991.
83. MROSOVSKY N, SALMON PA, MENAKER M, RALPH MR: Nonphotic phase shifting in hamster clock mutants. *J Biol Rhythms*, 7(1):41-9, 1992.
84. MROSOVSKY N: Tau changes after single nonphotic events. *Chronobiol Int*, 10(4):271-6, 1993.
85. MROSOVSKY N: A non-photic gateway to the circadian clock of hamsters. *Ciba Found Symp*, 183:154-67, 1995.
86. MROSOVSKY N: Locomotor activity and non-photic influences on circadian clocks. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 71(3):343-72, 1996.
87. NIKAIIDO T, AKIYAMA M, MORIYA T, SHIBATA S: Sensitized increase of period gene expression in the mouse caudate/putamen caused by repeated injection of methamphetamine. *Mol Pharmacol*, 59(4):894-900, 2001.
88. PENEV PD, TUREK FW, ZEE PC: A serotonin neurotoxin attenuates the phase-shifting effects of triazolam on the circadian clock in hamsters. *Brain Res*, 669(2):207-16, 1995.
89. PICKARD GE, WEBER ET, SCOTT PA, RIBERDY AF, REA MA: 5HT1B receptor agonists inhibit light-induced phase shifts of behavioral circadian rhythms and expression of the immediate-early gene c-fos in the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci*, 16(24):8208-20, 1996.

90. PROSSER RA, MILLER JD, HELLER HC: A serotonin agonist phase-shifts the circadian clock in the suprachiasmatic nuclei in vitro. *Brain Res*, 534(1-2):336-9, 1990.
91. REDMAN J, ARMSTRONG S, NG KT: Free-running activity rhythms in the rat: entrainment by melatonin. *Science*, 219(4588):1089-91, 1983.
92. REPPERT SM, SCHWARTZ WJ: Maternal coordination of the fetal biological clock in utero. *Science*, 220(4600):969-71, 1983.
93. REPPERT SM, SCHWARTZ WJ: Functional activity of the suprachiasmatic nuclei in the fetal primate. *Neurosci Lett*, 46(2):145-9, 1984.
94. REPPERT SM, SCHWARTZ WJ: The suprachiasmatic nuclei of the fetal rat: characterization of a functional circadian clock using 14C-labeled deoxyglucose. *J Neurosci*, 4(7):1677-82, 1984.
95. REPPERT SM, SCHWARTZ WJ: Maternal suprachiasmatic nuclei are necessary for maternal coordination of the developing circadian system. *J Neurosci*, 6(9):2724-9, 1986.
96. REPPERT SM, SCHWARTZ WJ: Maternal endocrine extirpations do not abolish maternal coordination of the fetal circadian clock. *Endocrinology*, 119(4):1763-7, 1986.
97. REPPERT SM: Pre-natal development of a hypothalamic biological clock. *Prog Brain Res*, 93:119-31, 1992.
98. SHIBATA S, MOORE RY: Development of a fetal circadian rhythm after disruption of the maternal circadian system. *Brain Res*, 469(1-2):313-7, 1988.
99. SHIMODA K, HANADA K, YAMADA N, TAKAHASHI K: Restricted access to natural mother shifted endogenous rhythm of rat pups. *Brain Dev*, 8(4):366-72, 1986.
100. SINCLAIR SV, MISTLBERGER RE: Scheduled activity reorganizes circadian phase of Syrian hamsters under full and skeleton photoperiods. *Behav Brain Res*, 87(2):127-37, 1997.
101. SMITH RD, TUREK FW, TAKAHASHI JS: Two families of phase-response curves characterize the resetting of the hamster circadian clock. *Am J Physiol*, 262(6 Pt 2):R1149-53, 1992.
102. SPANAGEL R, PENDYALA G, ABARCA C, ZGHOUL T y cols.: The clock gene *Per2* influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption. *Nat Med*, 11(1):35-42, 2005.
103. SPANAGEL R, ROSENWASSER AM, SCHUMANN G, SARKAR DK: Alcohol consumption and the body's biological clock. *Alcohol Clin Exp Res*, 29(8):1550-7, 2005.
104. SUGINO T, SHIMAZOE T, IKEDA M, WATANABE S: Role of nociceptin and opioid receptor like 1 on entrainment function in the rat suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience*, 137(2):537-44, 2006.
105. SUMOVA A, EBLING FJ, MAYWOOD ES, HERBERT J, HASTINGS MH: Non-photoc circadian entrainment in the Syrian hamster is not associated with phosphorylation of the transcriptional regulator CREB within the suprachiasmatic nucleus, but is associated with adrenocortical activation. *Neuroendocrinology*, 59(6):579-89, 1994.
106. SUMOVA A, MAYWOOD ES, SELVAGE D, EBLING FJ, HASTINGS MH: Serotonergic antagonists impair arousal-induced phase shifts of the circadian system of the syrian hamster. *Brain Res*, 709(1):88-96, 1996.
107. TESHIMA K, MINOGUCHI M, TOUNAI S, ASHIMORI A y cols.: Nonphotoc entrainment of the circadian body temperature rhythm by the selective ORL1 receptor agonist W-212393 in rats. *Br J Pharmacol*, 146(1):33-40, 2005.
108. TIerno A, FIORE P, GANNON RL: Delta opioid inhibition of light-induced phase advances in hamster circadian activity rhythms. *Brain Res*, 937(1-2):66-73, 2002.
109. TOMINAGA K, SHIBATA S, HAMADA T, WATANABE S: GABAA receptor agonist muscimol can reset the phase of neural activity rhythm in the rat suprachiasmatic nucleus in vitro. *Neurosci Lett*, 166(1):81-4, 1994.
110. TUREK FW, VAN REETH O: Altering the mammalian circadian clock with the short-acting benzodiazepine, triazolam. *Trends Neurosci*, 11(12):535-41, 1988.
111. UZ T, AHMED R, AKHISAROGLU M, KURTUNCU M y cols.: Effect of fluoxetine and cocaine on the expression of clock genes in the mouse hippocampus and striatum. *Neuroscience*, 134(4):1309-16, 2005.
112. VAN CAUTER E, TUREK FW: Depression: a disorder of timekeeping? *Perspect Biol Med*, 29(4):510-9, 1986.
113. VAN REETH O, LOSEE-OLSON S, TUREK FW: Phase shifts in the circadian activity rhythm induced by triazolam are not mediated by the eyes or the pineal gland in the hamster. *Neurosci Lett*, 80(2):185-90, 1987.
114. VAN REETH O, TUREK FW: Administering triazolam on a circadian basis entrains the activity rhythm of hamsters. *Am J Physiol*, 256(3 Pt 2):R639-45, 1989.
115. VAN REETH O, TUREK FW: Daily injections of triazolam induce long-term changes in hamster circadian period. *Am J Physiol*, 259(3 Pt 2):R514-20, 1990.
116. VISWANATHAN N, CHANDRASHEKARAN MK: Cycles of presence and absence of mother mouse entrain the circadian clock of pups. *Nature*, 317(6037):530-1, 1985.
117. VISWANATHAN N, WEAVER DR, REPPERT SM, DAVIS FC: Entrainment of the fetal hamster circadian pacemaker by prenatal injections of the dopamine agonist SKF 38393. *J Neurosci*, 14(9):5393-8, 1994.
118. VISWANATHAN N, DAVIS FC: Single prenatal injections of melatonin or the D1-dopamine receptor agonist SKF 38393 to pregnant hamsters sets the offsprings' circadian rhythms to phases 180 degrees apart. *J Comp Physiol [A]*, 180(4):339-46, 1997.
119. WEAVER DR, REPPERT SM: Periodic feeding of SCN-lesioned pregnant rats entrains the fetal biological clock. *Dev Brain Res*, 46(2):291-6, 1989.
120. WEAVER DR, REPPERT SM: Definition of the developmental transition from dopaminergic to photic regulation of c-fos gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus. *Mol Brain Res*, 33(1):136-48, 1995.
121. WEAVER DR, ROCA AL, REPPERT SM: c-fos and jun-B mRNAs are transiently expressed in fetal rodent suprachiasmatic nucleus following dopaminergic stimulation. *Dev Brain Res*, 85(2):293-7, 1995.
122. WEBER ET, REA MA: Neuropeptide Y blocks light-induced phase advances but not delays of the circadian activity rhythm in hamsters. *Neurosci Lett*, 231(3):159-62, 1997.
123. WEISGERBER D, REDLIN U, MROSOVSKY N: Lengthening of circadian period in hamsters by novelty-induced wheel running. *Physiol Behav*, 62(4):759-65, 1997.
124. WICKLAND C, TUREK FW: Lesions of the thalamic intergeniculate leaflet block activity-induced phase shifts in the circadian activity rhythm of the golden hamster. *Brain Res*, 660(2):293-300, 1994.
125. YANNIELLI PC, MCKINLEY BREWER J, HARRINGTON ME: Is novel wheel inhibition of *per1* and *per2* expression linked to phase shift occurrence? *Neuroscience*, 112(3):677-85, 2002.
126. YANNIELLI P, HARRINGTON ME: Let there be «more» light: enhancement of light actions on the circadian system through non-photoc pathways. *Prog Neurobiol*, 74(1):59-76, 2004.
127. YOKOTA SI, HORIKAWA K, AKIYAMA M, MORIYA T y cols.: Inhibitory action of brotizolam on circadian and light-induced *per1* and *per2* expression in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Br J Pharmacol*, 131(8):1739-47, 2000.
128. YOKOTA S, MORIYA T, SHIBATA S: Inhibitory action of 5-HT1A agonist MKC-242 on triazolam-induced phase advances in hamster circadian activity rhythms. *J Pharmacol Sci*, 98(1):103-6, 2005.
129. YUFEROV V, BART G, KREEK MJ: Clock reset for alcoholism. *Nat Med*, 11(1):23-4, 2005.
130. YUFEROV V, BUTELMAN ER, KREEK MJ: Biological clock: biological clocks may modulate drug addiction. *Eur J Hum Genet*, 13(10):1101-3, 2005.
131. ZHANG Y, VAN REETH O, ZEE PC, TAKAHASHI JS, TUREK FW: Fos protein expression in the circadian clock is not associated with phase shifts induced by a nonphotoc stimulus, triazolam. *Neurosci Lett*, 164(1-2):203-8, 1993.