

Regulación circadiana del comportamiento: diferencias entre especies diurnas y nocturnas*

Circadian Regulation of Behavior: Differences between Diurnal and Nocturnal Species

Recibido: octubre 21 de 2008 | Revisado: enero 13 de 2009 | Aceptado: enero 19 de 2009

GLADYS S. MARTÍNEZ**

Fundación Universitaria Konrad Lorenz, Bogotá, Colombia

RESUMEN

La mayoría de los organismos, incluyendo los humanos, exhiben ritmos diarios de aproximadamente 24 horas en fisiología, funciones hormonales y conducta. En mamíferos, estos ritmos son controlados por un marcapasos circadiano endógeno ubicado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo que determina la organización temporal de varias conductas y procesos fisiológicos. El control circadiano de ritmos diarios difiere en especies diurnas y nocturnas pero los mecanismos que pueden explicar dichas diferencias se desconocen aún. El objetivo de esta revisión es resumir el estado actual del conocimiento sobre los relojes circadianos y de las diferencias entre especies diurnas y nocturnas

Palabras clave autor

Ritmos circadianos, especies diurnas, especies nocturnas, diferencias entre especies

Palabras clave descriptores

Ritmos circadianos, ritmos biológicos humanos, diferencias entre especies.

ABSTRACT

Most organisms, including humans, show daily rhythms of about 24 hours in physiology, hormonal function, and behavior. In mammals, these rhythms are controlled by an endogenous circadian pacemaker localized in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamus that determines the temporal organization of several behaviors and physiological processes. Circadian control of daily rhythms differs in diurnal and nocturnal species but many of the mechanisms that may explain these differences remain still unknown. The aim of this review is to summarize our current knowledge of the circadian clocks and the differences between diurnal and nocturnal species.

Key words author

Circadian Rhythms, Diurnal Species, Nocturnal Species, Species Differences

Key words plus

Animal Circadian Rhythms, Human Biological Rhythms, Species Differences.

* Artículo de revisión

** Dirección para correspondencia: Facultad de Psicología, Fundación Universitaria Konrad Lorenz, Carrera 9 Bis No. 62-43.
Correo electrónico: gmartinez@fukl.edu

La mayoría de los organismos, incluyendo los humanos, exhiben ritmos diarios de aproximadamente 24 horas en fisiología, funciones hormonales y conducta. Alteraciones de estos ritmos internos como resultado, en nuestra era, de hábitos sociales y comerciales, están asociados a problemas de salud severos que incluyen, entre otros, enfermedades cardiovasculares (Curtis & Fitzgerald, 2006), alteraciones en el sistema reproductivo (Boden & Kennaway, 2006), desarrollo de carcinomas (Levi, 2006) y predisposición a las adicciones y mayores posibilidades de recaídas (McClung, 2007). En mamíferos, estos ritmos son controlados por un marcapasos circadiano endógeno ubicado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo que determina la organización temporal de varias conductas y procesos fisiológicos (Moore & Eichler, 1972; Stephan & Zucker, 1972). Evidencia de que el NSQ funciona como marcapasos circadiano ha sido proporcionada principalmente por tres líneas de investigación: (1) lesiones del NSQ producen pérdida de casi todos los ritmos circadianos, aunque ciertos ritmos pueden persistir (Rusak & Zucker, 1979; Satinoff & Prosser, 1988; Wachulec, Li, Tanaka, Peloso & Satinoff, 1997); (2) aislamiento en vivo o in vitro del NSQ no altera su habilidad para generar señales circadianas (Green & Gillette, 1982; Inouye & Kawamura, 1979; Schwartz & Gainer, 1977; Shibata, Oomura, Kita & Hattori, 1982); (3) trasplantes del NSQ pueden restaurar ritmos en la conducta en animales arrítmicos con lesiones del NSQ (Lehman et al., 1987); cuando es éste el caso, el ritmo restaurado refleja el período del donante (Ralph, Foster, Davis & Menaker, 1990).

El reloj es sincronizado a los eventos ambientales a través de señales luminosas y señales no luminosas que actúan como claves temporales o *Zeitgebers* (del alemán *Zeit*, tiempo; *geber*, dador). La luz es la señal sincronizadora dominante que reajusta el NSQ a través de una proyección directa desde la retina, el tracto retinohipotalámico (Moore & Lenn, 1972); lesiones en esta vía interfieren con la sincronización a través de señales luminosas (Johnson, Moore & Morin, 1988). Proyecciones al NSQ provenientes de neuronas serotoninérgicas

en los núcleos de rafe proporcionan claves no luminosas que modulan la magnitud del cambio de fase inducidos por la luz (Rea, Glass & Colwell, 1994). Además, proyecciones desde la hojuela intergeniculada lateral (HIL) parecen mediar cambios de fase producidos por la actividad locomotriz (Turek, 1989). Una forma única de sincronización no luminosa es exhibida por fetos: información acerca de la hora del día, requerida para sincronizar el NSQ fetal, es proporcionada por la madre (Reppert & Schwartz, 1983); esta sincronización del NSQ mediada al menos en parte por señales emitidas por la madre persiste durante la primera semana de vida (Davis & Reppert, 2001). La ausencia de la madre durante las primeras semanas de hecho altera ritmos circadianos de actividad locomotriz (Yamazaki, Ohtsuki, Yoshihara, Honma & Honma, 2005) y ritmos en la expresión de los genes *Per1* y *Per2* (Ohta, Honma, Abe & Honma, 2003), aunque se desconocen aún los mecanismos que hacen posible esta peculiar forma de sincronización.

Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar cómo se transmite la información desde el NSQ hacia el resto del cerebro. El NSQ envía proyecciones a áreas neuronales en el hipotálamo, incluyendo una proyección densa a la zona subparaventricular del hipotálamo (ZsPV), y proyecciones a zonas por fuera del hipotálamo tales como la región basal del cerebro anterior y la línea media talámica (Watts, 1991). Estudios en los cuales se aisló el NSQ a través de cortes con cuchilla mostraron pérdida de ritmicidad en el comportamiento y sugirieron que las proyecciones axonales desde el NSQ eran la ruta principal para la transmisión de información (Inouye & Kawamura, 1979). Es posible que las proyecciones axonales desde el NSQ codifiquen información acerca del nivel de actividad neural en el NSQ con altos niveles durante el día y niveles bajos durante la noche, y que esta información sea transmitida a células objetivo del NSQ. Los candidatos más probables como mediadores de la comunicación entre el NSQ y sus objetivos son el polipéptido intestinal vasoactivo (PIV), la vasopresina arginina (VP), y/o el ácido gama aminobutírico GABA (Miller, 1993). Ésta sin embargo, no parece ser la única vía a través de

la cual el NSQ sincroniza ritmos en otras regiones. Injertos de tejido fetal que contiene el NSQ encapsulado en una membrana que previene la formación de contactos sinápticos, restauran la ritmicidad, lo que sugiere que la información desde el NSQ puede también ser transmitida a través de un factor difusible y que esta señal es suficiente para restaurar los ritmos (Silver, LeSauter, Tresco & Lehman, 1996). Estudios que involucran la infusión de sustancias en el tercer ventrículo sugieren que el factor transformador de crecimiento -alfa (TGF- α) puede actuar como una señal inhibitoria enviada por el NSQ que suprime no solamente la actividad locomotriz (Kramer et al., 2001), sino además otros comportamientos activos tales como la autolimpieza, la exploración y la alimentación (Snodgrass-Belt, Gilbert & Davis, 2005). La prokinetina 2 (PK2), una proteína secretada rica en cisteína y la citoquina cardiotrofina, han sido también propuestas como una señales de salida desde el reloj circadiano en el NSQ (Cheng et al., 2002; Kraves & Weitz, 2006). Sin embargo, algunos estudios han mostrado que transplantes del NSQ que restauran ritmos en actividad locomotriz no restauran ritmos endocrinos (Meyer-Bernstein et al., 1999). Es decir, proyecciones axonales desde el NSQ son necesarias para que se produzcan los ritmos endocrinos, pero señales humorales pueden ser suficientes para generar algunos comportamientos.

El NSQ no es exclusivo en su habilidad para generar ritmos circadianos. En 1979 Stephan y su grupo encontraron que la arritmicidad generada por lesiones bilaterales del NSQ podía ser restaurada si se restringía la posibilidad de acceder al alimento en períodos cortos de duración, lo que dio inicio a una serie de investigaciones que sugirieron la existencia de otro oscilador (sincronizado por la comida) cuya ubicación es aún desconocida (Mendoza, 2007; Mendoza, Graff, Dardente, Pevet & Challet, 2005; Stephan, Swann & Sisk, 1979). Menaker y su grupo, por su parte, encontraron osciladores diferentes al NSQ en la retina, osciladores que son sincronizados por la luz y cuyos ritmos se mantienen en condiciones constantes (Tosini & Menaker, 1996); investigaciones con hámsteres y ratones incluso sugieren una interacción entre los

relojes del NSQ y la retina: en estas especies, el ojo es necesario para mantener los ritmos en una región particular del NSQ (Lee, Nelms, Nguyen, Silver & Lehman, 2003). Finalmente, algunos datos sugieren que tejidos periféricos contienen también osciladores rítmicos, pero estos osciladores requieren entradas intermitentes para mantener la oscilación; el NSQ está involucrado en dicho proceso (Reppert & Weaver, 2001, 2002). Una discusión más detallada sobre los osciladores en tejidos periféricos se presentará más adelante.

A nivel molecular, las oscilaciones circadianas involucran bucles autosostenidos de retroalimentación positiva y negativa al nivel de la transcripción o la traducción. Dos productos de genes, CLOCK y BMAL1 activan la transcripción rítmica de los genes *Cry* y *Per 1-3*; información codificada por esos dos genes es transcrita en el ARN mensajero que sale del núcleo y dispara la producción de las proteínas PER y CRY. Si la concentración de estas proteínas es lo suficientemente grande, ellas forman parte de factores negativos que inhiben la transcripción de los genes *Per1* y *Per2* al interactuar con CLOCK y BMAL1. El bucle de retroalimentación positivo es mediado por PER2, que regula la transcripción de *Bmal1*; BMAL1 promueve luego la heterodimerización de CLOCK:BMAL1 de modo que los ciclos de transcripción de *Per/Cry* puedan ser reiniciados (Shearman et al., 2000). Se ha sugerido que el mismo tipo de bucle no solamente sirve para producir la ritmicidad circadiana autosostenida en los genes del reloj sino que también sirve para imponer ritmicidad en la expresión de genes controlados por el reloj e involucrados en la producción rítmica de proteínas que pueden tener algunas funciones dentro del NSQ pero, aún más importante, pueden tener un rol en la regulación de eventos por fuera del NSQ. Hasta el momento, se han identificado tres genes controlados por el reloj circadiano: el gene de arginina vasopresina, el gene DBP (D-element binding protein) y PK2 (Cheng et al., 2002; Reppert & Weaver, 2001).

Los genes *Per* (i.e., *Per1* 2 y 3) también son ampliamente expresados y rítmicos a lo largo del cerebro, en regiones por fuera del NSQ (Abe et al., 2002; S. Yamazaki et al., 2000). Las oscilaciones

circadianas en la expresión de genes del reloj ocurren no solamente en el NSQ, sino también en una variedad de tejidos periféricos, incluyendo el hígado, los músculos esqueléticos, los riñones y los pulmones (Balsalobre, 2002; Stokkan, S. Yamazaki, Tei, Sakaki & Menaker, 2001; S. Yamazaki et al., 2000; Zylka, Shearman, Weaver & Reppert, 1998). Otros tejidos neurales, incluyendo la retina, el bulbo olfativo y fibroblastos en cultivo exhiben también expresión circadiana de genes del reloj. Muchos de estos ritmos pueden ser sincronizados por el ciclo de luz y son compensados por la temperatura, lo que sugiere que dichos tejidos pueden actuar también como osciladores circadianos. (Granados-Fuentes, Prolo, Abraham & Herzog, 2004; Izumo, Johnson & Yamazaki, 2003; Tosini & Menaker, 1996).

Aunque regiones diferentes al NSQ expresan genes típicos del reloj circadiano, solamente algunas de ellas muestran ritmos intrínsecos *in vitro* pero, en contraste con el NSQ, el pico de expresión de *Per1* ocurre durante la noche (Abe et al., 2002). Estudios iniciales que mostraban expresión circadiana persistente de genes del reloj en el NSQ y actividad reducida en tejido diferente al NSQ, cuando era desconectado del NSQ, sugirieron que el NSQ actúa como un marcapaso capaz de generar su propio ritmo circadiano autosostenido y es necesario para sostener los ritmos en osciladores periféricos (Balsalobre, 2002; S. Yamazaki et al., 2000).

Sin embargo, otros estudios han puesto en duda esta visión acerca del NSQ, al mostrar ritmos circadianos persistentes de *PER2* en tejido periférico en cultivo, aún después de lesiones al NSQ (Yoo et al., 2004) y osciladores circadianos autónomos y autosostenidos en fibroblastos (Nagoshi et al., 2004). A diferencia de neuronas del NSQ, que se acoplan o exhiben sincronía entre ellas (Liu et al., 1997), las células en los fibroblastos no influyen entre sí (Nagoshi et al.). Adicionalmente, lesiones del NSQ alteran la sincronía entre fases en el tejido periférico (Yoo et al.). Con base en estas observaciones se sugiere ahora que el papel del NSQ no es el de sostener ritmos en tejidos periféricos que disminuyen con el tiempo, sino sincronizar todos los osciladores del cuerpo (Yoo et al.) y mantenerlos sincronizados al ciclo de luz.

Algunas de las células por fuera del NSQ que expresan los genes del reloj exhiben un ritmo en su expresión que se asemeja a los ritmos en el NSQ (Kriegsfeld, Korets & Silver, 2003), pero el rol preciso de dichos genes en esas regiones es aún desconocido. Una explicación posible es la de que relojes locales en áreas que son reguladas por el NSQ regulan a su vez la sensibilidad (dependiente del tiempo) a señales provenientes del NSQ y que algún tipo de redundancia es necesaria para anticipar dichas señales diarias (Kriegsfeld et al., 2003). Por consiguiente, además de la regulación circadiana a través del NSQ, es posible que la actividad en dichas regiones diferentes al NSQ sea regulada por la acción de genes del reloj que proporciona una segunda señal y que estas dos señales al ser combinadas determinan el esquema específico de actividad para esa región.

Diferencias entre cerebros diurnos y nocturnos

Varias líneas de investigación con diferentes modelos animales sugieren que el NSQ puede funcionar en forma similar entre especies y que la fase de sus ritmos, con respecto al ciclo día-noche, es la misma en mamíferos diurnos y nocturnos. Por ejemplo, las tasas de utilización de glucosa y la actividad eléctrica en el NSQ, tienen un pico durante la fase de luz, tanto en especies diurnas como en especies nocturnas (Ruby & Heller, 1996; Schwartz, Reppert, Eagan & Moore-Ede, 1983). Este mismo principio aplica a la expresión del producto del gene de activación inmediata Fos, ésta es alta durante la fase de luz independientemente de si la especie es diurna o nocturna (Katona, Rose & Smale, 1998; Kononen, Koistinaho & Alho, 1990).

A pesar de estas semejanzas, las especies diurnas y nocturnas difieren en algunos rasgos del NSQ: tanto en el hámster (nocturno) como en la ardilla listada (diurna), la estimulación con luz induce la expresión de Fos en el NSQ, si se aplica durante la noche subjetiva, mientras que pulsos de luz aplicados durante el día subjetivo inducen la expresión de Fos en el NSQ de la ardilla listada, pero no en

el NSQ del hámster (Abe, Honma, Shinohara & Honma, 1995). Se han reportado también diferencias en la expresión de Fos en neuronas del NSQ que contienen VP entre el ratón de prado (diurno) y la rata de laboratorio (nocturna): mientras que en el NSQ de la rata de laboratorio se encuentra poca o ninguna colocalización, en *Arvicanthis niloticus* (una especie diurna) se encuentra alta colocalización de Fos y VP durante el período de luz (Rose, Novak, Mahoney, Nunez & Smale, 1999). Se debe tener en cuenta, sin embargo, que las diferencias en el NSQ entre especies no discriminan de manera clara con respecto a los hábitos diurnos o nocturnos de las especies estudiadas hasta el momento.

La evidencia reunida hasta ahora sugiere semejanzas entre especies diurnas y nocturnas en la oscilación circadiana de genes del reloj dentro del NSQ (Dardente et al., 2004; Mrosovsky, Edelstein, Hastings & Maywood, 2001), y en tejidos periféricos (Ramanathan, Nunez, Martínez, Schwartz & Smale, 2007; Ramanathan, Nunez & Smale, 2008).

Dadas las semejanzas en la organización del NSQ en especies diurnas y nocturnas, se ha propuesto que las diferencias en los ritmos conductuales en especies diurnas y nocturnas pueden resultar de: (1) diferencias en la responsividad de regiones del cerebro que reciben señales desde el NSQ, (2) diferencias en la actividad en áreas del cerebro adyacentes al NSQ que pueden modificar las señales del NSQ o, (3) diferencias en la conectividad entre subpoblaciones del NSQ (Nunez, Bult, McElhinny & Smale, 1999; Smale, Lee & Nunez, 2003).

Uno de los varios ritmos regulados por el NSQ es el ritmo en el sueño y la vigilia, un ritmo cuyo control varía en especies diurnas y nocturnas. En la rata de laboratorio, áreas del cerebro involucradas en el inicio y mantenimiento del sueño exhiben mayor actividad neural (i.e., aumento en la expresión de Fos), durante la fase de luz que durante la fase oscura del ciclo (Novak & Nunez, 1998; Peng, Grassi-Zucconi & Bentivoglio, 1995; Sherin, Shiromani, McCarley & Saper, 1996). En contraste, áreas del cerebro involucradas en la vigilia muestran más actividad durante la fase oscura del ciclo, cuando las ratas de laboratorio están

activas (Novak & Nunez, 1998; Novak, Smale & Nunez, 2000). En el *Arvicanthis niloticus*, un roedor diurno, el ciclo de sueño es opuesto. A diferencia de las ratas, estos animales duermen durante la fase oscura del ciclo y están despiertos durante el día, con picos de actividad adicionales al amanecer y durante el crepúsculo (McElhinny, Smale & Holkamp, 1997; Novak, Smale & Nunez, 1999). Áreas del cerebro involucradas en el sueño en *Arvicanthis* también muestran ritmos en la expresión de Fos que concuerdan con sus esquemas de sueño: la expresión de Fos en la región ventrolateral del área preóptica es alta en el ZT 17 (donde ZT 0 ocurre al comienzo de la fase de luz de un ciclo luz-oscuridad 12:12), momento en el cual es probable que estos animales estén durmiendo, y es baja en los ZTs 1 y 13, cuando están despiertos (Novak et al., 2000).

El sueño no es un fenómeno unitario; en lugar de ello, es considerado como un sistema de dos procesos que involucra un proceso homeostático que mantiene un registro del tiempo que se gasta despierto y procesos circadianos que determinan cuándo se debe dormir y cuándo se debe estar despierto (Borbely, 1982; Borbely & Achermann, 1999). Se asume que la propensión a estar despierto o estar dormido depende de la interacción entre la deuda de sueño y señales provenientes del reloj circadiano en el NSQ (Dijk & Czeisler, 1994). En una variación de este modelo se ha propuesto que el NSQ envía una señal que promueve el estar despierto al final del periodo activo que se opone al impulso a dar inicio al sueño de modo que el sueño se consolida durante el período de descanso y la vigilia se consolida durante el período activo (Edgar, Dement & Fuller, 1993). Aunque se considera que la hora y la organización del sueño resultan de la interacción entre estos dos sistemas, hay todavía algún debate con respecto al control independiente ejercido por mecanismos separados de los dos procesos. El hecho de que ellos puedan ser manipulados, independientemente, sugiere que deben ser controlados por mecanismos separados (Borbely, Dijk, Achermann & Tobler, 2001). La suposición de independencia entre estos dos procesos está apoyada por estudios con lesiones del NSQ, que no produjeron cambio alguno en la cantidad total

de sueño (Coindet, Chouvet & Mouret, 1975) y en su lugar redujeron la amplitud de la variación circadiana o abolieron el control circadiano del ciclo del sueño y la vigilia (Eastman, Mistlberger & Rechtschaffen, 1984). Además, cuando ratas con lesiones del NSQ fueron privadas del sueño, mostraron un incremento normal en la propensión al sueño, lo que apoya la idea de que el sistema homeostático no depende del reloj circadiano (Tobler, Borbely & Groos, 1983). Sin embargo, se han reportado resultados contradictorios en estudios con el mono ardilla (diurno). En esta especie, lesiones del NSQ alteraron la variación circadiana en el sueño y la vigilia, pero también produjeron un incremento en la cantidad total de sueño y una reducida consolidación de la vigilia. Una explicación propuesta para las diferencias en la relación entre estos dos procesos en el mono ardilla apela a diferencias relacionadas con la diurnalidad, pero no se ha encontrado evidencia adicional que apoye esta suposición (Edgar et al., 1993). Más recientemente, estudios con mutantes PER parecen confirmar la independencia entre la regulación homeostática del sueño y el reloj circadiano: ratones con alteraciones en los genes *Per1* y *Per2* perdieron ritmicidad en el sueño y la vigilia en condiciones de carrera libre pero mostraron la misma cantidad de sueño (Shiromani et al., 2004). Sin embargo, un estudio con ratones con una mutación de CLOCK mostraron una disminución en la cantidad total de sueño, lo que sugiere un rol de este gene del reloj en el control homeostático del sueño, pero el hecho de que el mRNA de CLOCK se exprese en varias regiones del cerebro por fuera del NSQ, abre la posibilidad de que esos cambios, en los procesos homeostáticos, no estén directamente relacionados con el reloj circadiano (Naylor et al., 2000).

En conclusión, alteraciones en los ritmos circadianos están asociadas a patologías específicas que pueden ser eficazmente tratadas mediante tratamientos que no desconozcan los efectos fisiológicos del sistema circadiano. Comprender los mecanismos que subyacen el apropiado funcionamiento de este sistema, se convierte así en un instrumento necesario.

Referencias

- Abe, H., Honma, S., Shinohara, K. & Honma, K. I. (1995). Circadian modulation in photic induction of Fos-like immunoreactivity in the suprachiasmatic nucleus cells of diurnal chipmunk, *Eutamias asiaticus*. *Journal of Comparative Physiology. A sensory, neural, and behavioral physiology*, 176(2), 159-167.
- Abe, M., Herzog, E. D., Yamazaki, S., Straume, M., Tei, H., Sakaki, Y. et al. (2002). Circadian rhythms in isolated brain regions. *The Journal of Neuroscience*, 22(1), 350-356.
- Balsalobre, A. (2002). Clock genes in mammalian peripheral tissues. *Cell and Tissue Research*, 309(1), 193-199.
- Boden, M. J. & Kennaway, D. J. (2006). Circadian rhythms and reproduction. *Reproduction*, 132(3), 379-392.
- Borbely, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1(3), 195-204.
- Borbely, A. A., & Achermann, P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Journal of Biological Rhythms*, 14(6), 557-568.
- Borbely, A. A., Dijk, D. J., Achermann, P. & Tobler, I. (2001). Processes Underlying the Regulation of the Sleep-Wake Cycle. In J. S. Takahashi, F. W. Turek & R. Moore (Eds.), *Handbook of Behavioral Neurobiology: Circadian Clocks* (Vol. 12, pp. 458-479). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Cheng, M. Y., Bullock, C. M., Li, C., Lee, A. G., Berman, J. C., Belluzzi, J. et al. (2002). Prokineticin 2 transmits the behavioural circadian rhythm of the suprachiasmatic nucleus. *Nature*, 417(6887), 405-410.
- Coindet, J., Chouvet, G. & Mouret, J. (1975). Effects of lesions of the suprachiasmatic nuclei on paradoxical sleep and slow wave sleep circadian rhythms in the rat. *Neuroscience Letters*, 1(4), 243-247.
- Curtis, A. M. & Fitzgerald, G. A. (2006). Central and peripheral clocks in cardiovascular and metabolic function. *Annals of Medicine*, 38(8), 552-559.
- Dardente, H., Menet, J. S., Challet, E., Tournier, B. B., Pevet, P. & Masson-Pevet, M. (2004). Daily and circadian expression of neuropeptides in the su-

- prachiasmatic nuclei of nocturnal and diurnal rodents. *Molecular Brain Research*, 124(2), 143-151.
- Davis, F. C., & Reppert, S. M. (2001). Development of mammalian circadian rhythms. In J. S. Takahashi, F. W. Turek & R. Moore (Eds.), *Handbook of Behavioral Neurobiology: Circadian Clocks* (Vol. 12, pp. 247-290). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Dijk, D. J. & Czeisler, C. A. (1994). Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neuroscience Letters*, 166(1), 63-68.
- Eastman, C. I., Mistlberger, R. E. & Rechtschaffen, A. (1984). Suprachiasmatic nuclei lesions eliminate circadian temperature and sleep rhythms in the rat. *Physiology & Behavior*, 32(3), 357-368.
- Edgar, D. M., Dement, W. C. & Fuller, C. A. (1993). Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: Evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *The Journal of Neuroscience*, 13(3), 1065-1079.
- Granados-Fuentes, D., Prolo, L. M., Abraham, U. & Herzog, E. D. (2004). The suprachiasmatic nucleus entrains, but does not sustain, circadian rhythmicity in the olfactory bulb. *The Journal of Neuroscience*, 24(3), 615-619.
- Green, D. J. & Gillette, R. (1982). Circadian rhythm of firing rate recorded from single cells in the rat suprachiasmatic brain slice. *Brain Research*, 245(1), 198-200.
- Inouye, S. T. & Kawamura, H. (1979). Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic "island" containing the suprachiasmatic nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 76(11), 5962-5966.
- Izumo, M., Johnson, C. H. & Yamazaki, S. (2003). Circadian gene expression in mammalian fibroblasts revealed by real-time luminescence reporting: temperature compensation and damping. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(26), 16089-16094.
- Johnson, R. F., Moore, R. Y. & Morin, L. P. (1988). Loss of entrainment and anatomical plasticity after lesions of the hamster retinohypothalamic tract. *Brain Research*, 460(2), 297-313.
- Katona, C., Rose, S. & Smale, L. (1998). The expression of Fos within the suprachiasmatic nucleus of the diurnal rodent *Arvicanthis niloticus*. *Brain Research*, 791(1-2), 27-34.
- Kononen, J., Koistinaho, J. & Alho, H. (1990). Circadian rhythm in c-fos-like immunoreactivity in the rat brain. *Neuroscience Letters*, 120(1), 105-108.
- Kramer, A., Yang, F. C., Snodgrass, P., Li, X., Scammell, T. E., Davis, F. C. et al. (2001). Regulation of daily locomotor activity and sleep by hypothalamic EGF receptor signaling. *Science*, 294(5551), 2511-2515.
- Kraves, S. & Weitz, C. J. (2006). A role for cardiotrophin-like cytokine in the circadian control of mammalian locomotor activity. *Nat Neurosci*, 9(2), 212-219.
- Kriegsfeld, L. J., Korets, R. & Silver, R. (2003). Expression of the circadian clock gene *Period 1* in neuroendocrine cells: An investigation using mice with a *Per1::GFP* transgene. *European Journal of Neuroscience*, 17(2), 212-220.
- Lee, H. S., Nelms, J. L., Nguyen, M., Silver, R. & Lehman, M. N. (2003). The eye is necessary for a circadian rhythm in the suprachiasmatic nucleus. *Nature Neuroscience*, 6(2), 111-112.
- Lehman, M. N., Silver, R., Gladstone, W. R., Kahn, R. M., Gibson, M. & Bittman, E. L. (1987). Circadian rhythmicity restored by neural transplant. Immunocytochemical characterization of the graft and its integration with the host brain. *The Journal of Neuroscience*, 7(6), 1626-1638.
- Levi, F. (2006). Chronotherapeutics: The relevance of timing in cancer therapy. *Cancer Causes and Control*, 17(4), 611-621.
- Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., A., F. et al. (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, 277(5332), 1659-1662.
- McClung, C. A. (2007). Circadian rhythms, the mesolimbic dopaminergic circuit, and drug addiction. *Scientific World Journal*, 7, 194-202.
- McElhinny, T. L., Smale, L. & Holekamp, K. E. (1997). Patterns of body temperature, activity, and reproductive behavior in a tropical murid rodent, *Arvicanthis niloticus*. *Physiology & behavior*, 62(1), 91-96.

- Mendoza, J. (2007). Circadian clocks: Setting time by food. *Journal of Neuroendocrinology*, 19(2), 127-137.
- Mendoza, J., Graff, C., Dardente, H., Pevet, P. & Challet, E. (2005). Feeding cues alter clock gene oscillations and photic responses in the suprachiasmatic nuclei of mice exposed to a light/dark cycle. *The Journal of Neuroscience*, 25(6), 1514-1522.
- Meyer-Bernstein, E. L., Jetton, A. E., Matsumoto, S. I., Markuns, J. F., Lehman, M. N. & Bittman, E. L. (1999). Effects of suprachiasmatic transplants on circadian rhythms of neuroendocrine function in golden hamsters. *Endocrinology*, 140(1), 207-218.
- Miller, J. D. (1993). On the nature of the circadian clock in mammals. *American Journal of Physiology*, 264(5 Pt 2), R821-832.
- Moore, R. Y. & Eichler, V. B. (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research*, 42(1), 201-206.
- Moore, R. Y. & Lenn, N. J. (1972). A retinohypothalamic projection in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 146(1), 1-14.
- Mrosovsky, N., Edelstein, K., Hastings, M. H. & Maywood, E. S. (2001). Cycle of period gene expression in a diurnal mammal (*Spermophilus tridecemlineatus*): Implications for nonphotic phase shifting. *Journal of Biological Rhythms*, 16(5), 471-478.
- Nagoshi, E., Saini, C., Bauer, C., Laroche, T., Naef, F. & Schibler, U. (2004). Circadian gene expression in individual fibroblasts: Cell-autonomous and self-sustained oscillators pass time to daughter cells. *Cell*, 119(5), 693-705.
- Naylor, E., Bergmann, B. M., Krauski, K., Zee, P. C., Takahashi, J. S., Vitaterna, M. H. et al. (2000). The circadian clock mutation alters sleep homeostasis in the mouse. *The Journal of Neuroscience*, 20(21), 8138-8143.
- Novak, C. M. & Nunez, A. A. (1998). Daily rhythms in Fos activity in the rat ventrolateral preoptic area and midline thalamic nuclei. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 275(5 Pt 2), R1620-1626.
- Novak, C. M., Smale, L. & Nunez, A. A. (1999). Fos expression in the sleep-active cell group of the ventrolateral preoptic area in the diurnal murid rodent, *Arvicanthis niloticus*. *Brain Research*, 818(2), 375-382.
- Novak, C. M., Smale, L., & Nunez, A. A. (2000). Rhythms in Fos expression in brain areas related to the sleep-wake cycle in the diurnal *Arvicanthis niloticus*. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 278(5), R1267-1274.
- Nunez, A. A., Bult, A., McElhinny, T. L. & Smale, L. (1999). Daily rhythms of Fos expression in hypothalamic targets of the suprachiasmatic nucleus in diurnal and nocturnal rodents. *Journal of Biological Rhythms*, 14(4), 300-306.
- Ohta, H., Honma, S., Abe, H. & Honma, K. (2003). Periodic absence of nursing mothers phase-shifts circadian rhythms of clock genes in the suprachiasmatic nucleus of rat pups. *European Journal of Neuroscience*, 17(8), 1628-1634.
- Peng, Z. C., Grassi-Zucconi, G. & Bentivoglio, M. (1995). Fos-related protein expression in the midline paraventricular nucleus of the rat thalamus: Basal oscillation and relationship with limbic efferents. *Experimental Brain Research*, 104(1), 21-29.
- Ralph, M. R., Foster, R. G., Davis, F. C. & Menaker, M. (1990). Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, 247(4945), 975-978.
- Ramanathan, C., Nunez, A. A., Martinez, G. S., Schwartz, M. D. & Smale, L. (2007). Temporal and spatial distribution of immunoreactive PER1 and PER2 proteins in the suprachiasmatic nucleus and peri-suprachiasmatic region of the diurnal grass rat (*Arvicanthis niloticus*). *Brain Research*, 1073-1074, 348-358.
- Ramanathan, C., Nunez, A. A. & Smale, L. (2008). Daily rhythms in PER1 within and beyond the suprachiasmatic nucleus of female grass rats (*Arvicanthis niloticus*). *Neuroscience*, 156(1), 48-58.
- Rea, M. A., Glass, J. D. & Colwell, C. S. (1994). Serotonin modulates photic responses in the hamster suprachiasmatic nuclei. *The Journal of Neuroscience*, 14(6), 3635-3642.
- Reppert, S. M. & Schwartz, W. J. (1983). Maternal coordination of the fetal biological clock in utero. *Science*, 220(4600), 969-971.

- Reppert, S. M., & Weaver, D. R. (2001). Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annual Review of Psychology*, 63, 647-676.
- Reppert, S. M., & Weaver, D. R. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418(6901), 935-941.
- Rose, S., Novak, C. M., Mahoney, M. M., Nunez, A. A. & Smale, L. (1999). Fos expression within vasopressin-containing neurons in the suprachiasmatic nucleus of diurnal rodents compared to nocturnal rodents. *Journal of Biological Rhythms*, 14(1), 37-46.
- Ruby, N. F. & Heller, H. C. (1996). Temperature sensitivity of the suprachiasmatic nucleus of ground squirrels and rats in vitro. *Journal of Biological Rhythms*, 11(2), 126-136.
- Rusak, B. & Zucker, I. (1979). Neural regulation of circadian rhythms. *Physiological Reviews*, 59(3), 449-526.
- Satinoff, E. & Prosser, R. A. (1988). Suprachiasmatic nuclear lesions eliminate circadian rhythms of drinking and activity, but not of body temperature, in male rats. *Journal of Biological Rhythms*, 3(1), 1-22.
- Schwartz, W. J. & Gainer, H. (1977). Suprachiasmatic nucleus: Use of ¹⁴C-labeled deoxyglucose uptake as a functional marker. *Science*, 197(4308), 1089-1091.
- Schwartz, W. J., Reppert, S. M., Eagan, S. M. & Moore-Ede, M. C. (1983). In vivo metabolic activity of the suprachiasmatic nuclei: A comparative study. *Brain Research*, 274(1), 184-187.
- Shearman, L. P., Sriram, S., Weaver, D. R., Maywood, E. S., Chaves, I., Zheng, B. et al. (2000). Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science*, 288(5468), 1013-1019.
- Sherin, J. E., Shiromani, P. J., McCarley, R. W. & Saper, C. B. (1996). Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science*, 271(5246), 216-219.
- Shibata, S., Oomura, Y., Kita, H. & Hattori, K. (1982). Circadian rhythmic changes of neuronal activity in the suprachiasmatic nucleus of the rat hypothalamic slice. *Brain Research*, 247(1), 154-158.
- Shiromani, P. J., Xu, M., Winston, E. M., Shiromani, S. N., Gerashchenko, D. & Weaver, D. R. (2004). Sleep rhythmicity and homeostasis in mice with targeted disruption of mPeriod genes. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 287(1), R47-57.
- Silver, R., LeSauter, J., Tresco, P. A. & Lehman, M. N. (1996). A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. *Nature*, 382(6594), 810-813.
- Smale, L., Lee, T. & Nunez, A. A. (2003). Mammalian diurnality: Some facts and gaps. *Journal of Biological Rhythms*, 18(5), 356-366.
- Snodgrass-Belt, P., Gilbert, J. L. & Davis, F. C. (2005). Central administration of transforming growth factor-alpha and neuregulin-1 suppress active behaviors and cause weight loss in hamsters. *Brain Research*, 1038(2), 171-182.
- Stephan, F. K., Swann, J. M. & Sisk, C. L. (1979). Anticipation of 24-hr feeding schedules in rats with lesions of the suprachiasmatic nucleus. *Behavioral and Neural Biology*, 25(3), 346-363.
- Stephan, F. K. & Zucker, I. (1972). Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 69(6), 1583-1586.
- Stokkan, K. A., Yamazaki, S., Tei, H., Sakaki, Y. & Menaker, M. (2001). Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science*, 291(5503), 490-493.
- Tobler, I., Borbely, A. A. & Groos, G. (1983). The effect of sleep deprivation on sleep in rats with suprachiasmatic lesions. *Neuroscience Letters*, 42(1), 49-54.
- Tosini, G. & Menaker, M. (1996). Circadian rhythms in cultured mammalian retina. *Science*, 272(5260), 419-421.
- Turek, F. W. (1989). Effects of stimulated physical activity on the circadian pacemaker of vertebrates. *Journal of Biological Rhythms*, 4(2), 135-147.
- Wachulec, M., Li, H., Tanaka, H., Peloso, E. & Satinoff, E. (1997). Suprachiasmatic nuclei lesions do not eliminate homeostatic thermoregulatory responses in rats. *Journal of Biological Rhythms*, 12(3), 226-234.
- Watts, A. G. (1991). The efferent projections of the suprachiasmatic nucleus: Anatomical insights into

- the control of circadian rhythms. In D. C. Klein, R. Y. Moore & S. M. Reppert (Eds.), *Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock* (pp. 77-106). New York: Oxford University Press.
- Yamazaki, S., Numano, R., Abe, M., Hida, A., Takahashi, R., Ueda, M. et al. (2000). Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*, 288(5466), 682-685.
- Yamazaki, A., Ohtsuki, Y., Yoshihara, T., Honma, S. & Honma, K. I. (2005). Maternal deprivation in neonatal rats of different conditions affects growth rate, circadian clock, and stress responsiveness differentially. *Physiology & Behavior*, 86(1-2), 136-144.
- Yoo, S.-H., Yamazaki, S., Lowrey, P. L., Shimomura, K., Ko, C. H., Buhr, E. D. et al. (2004). Inaugural Article: PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(15), 5339-5346.
- Zylka, M. J., Shearman, L. P., Weaver, D. R. & Reppert, S. M. (1998). Three period homologs in mammals: Differential light responses in the suprachiasmatic circadian clock and oscillating transcripts outside of brain. *Neuron*, 20(6), 1103-1110.