

SINCRONIZACIÓN LUMINOSA. MODELOS Y ALTERACIONES DE LA SINCRONIZACIÓN LUMINOSA. SEGUNDA PARTE*

Alberto Salazar-Juárez¹, Leticia Parra-Gómez², Susana Barbosa Méndez¹, Philippe Leff¹, Benito Antón¹

MODELOS DE SINCRONIZACIÓN A LA LUZ

La sincronización del reloj biológico a un ciclo L:O provoca que el periodo endógeno del reloj biológico se ajuste al periodo de este ciclo con una relación de fase estable entre el ciclo de iluminación y el ritmo biológico. ¿Pero que aspecto del ciclo es responsable de sincronizar los ritmos biológicos en la naturaleza? ¿Acaso es la transición amanecer-anochecer, el incremento-decremento de la intensidad de la luz durante la fase de iluminación, los cambios en la calidad espectral (color) de la luz, la presencia continua de luz durante la fase de iluminación o algún otro factor? (28).

Dos modelos teóricos han sido propuestos para explicar el mecanismo, o los mecanismos por el cual el reloj circadiano se sincroniza a un ciclo ambiental: el **modelo discreto** (no paramétrico o fásico) y el **modelo continuo** (paramétrico o tónico) (1, 6, 9-11, 22-25) (figura 1).

Estos modelos se basan en los efectos de la luz en la naturaleza, la cual es continua o tónica, en el caso de la sincronización paramétrica, o discreta o fásica en el de la no paramétrica.

El modelo de sincronización continua se basa en la observación de que el periodo en oscilación espontánea (POE) depende de la intensidad de la luz y sugiere que ésta ejerce una acción continua sobre el reloj biológico para sincronizarlo a un ciclo L:O. El mecanismo sugerido es la aceleración y desaceleración del POE (velocidad angular); debido a los cambios diarios en la intensidad de la luz, éstos permiten al marcapaso circadiano ajustarse continuamente a lo largo del ciclo ambiental (1, 5, 11).

La luz afecta la fase del reloj biológico, pero es importante recordar que los ciclos de iluminación también alteran el periodo y la amplitud de los ritmos

circadianos. Por ejemplo, los ritmos de alta amplitud de muchos organismos fotosintéticos se expresan óptimamente en luz continua (L:L), donde la misma condición de iluminación tiende a reprimir la amplitud de los ritmos circadianos en muchos otros organismos. El valor del POE en L:L es una función de la intensidad de la iluminación a la cual se somete al sujeto. Un incremento en la intensidad de la iluminación tiende a producir una aceleración neta en el periodo endógeno del reloj biológico de vertebrados diurnos, y se induce una desaceleración en el periodo endógeno del reloj biológico en los vertebrados nocturnos. Los efectos de la L:L sobre la velocidad angular del reloj biológico pueden derivar de la aceleración del reloj inducida por la luz, en algunas fases, y de la desaceleración, en otras.

El modelo discreto ha sido el modelo más utilizado para explicar la sincronización a ciclos ambientales. La premisa básica de este modelo es que el marcapaso circadiano sincronizado está en equilibrio con el ciclo L:O, el cual consiste en pulsos breves y repetitivos de luz (sincronizador). Cuando un pulso breve de luz cae en una fase determinada del reloj biológico, éste produce una respuesta de fase igual a la diferencia entre el POE y el periodo del ciclo sincronizado (22, 25).

RESPUESTA DE FASE= POE-T

Este modelo se basa en el hecho de que el reloj circadiano responde de forma particular a la luz, dependiendo de la fase del ciclo del reloj a la cual es estimulado por la luz (24, 25).

De tal forma, en la naturaleza, el sincronizador serían las transiciones del amanecer y el atardecer, las cuales son imitadas en el laboratorio por los pulsos

¹División de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

²Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina. UNAM.

Correspondencia: Alberto Salazar Juárez. División 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, Tlalpan, 14370, México, DF. Tel: (5255) 5655-2811(Ext. 528 o 105) Fax: (5255) 5513-3722. Email: asalazar@ifc.unam.mx

*El resumen en inglés y español salió publicado en la primera parte, Vol. 29, N.3.

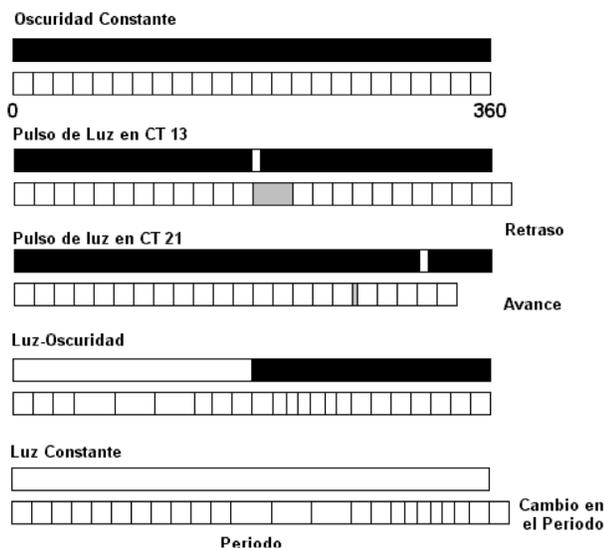


Fig. 1. Dos modelos teóricos han sido propuestos para explicar el mecanismo, o los mecanismos, por el cual el reloj circadiano se sincroniza a un ciclo ambiental: el modelo discreto (No paramétrico o fásico; A) y el modelo continuo (Paramétrico o tónico, B). Estos modelos se basan en los efectos de la luz en la naturaleza, que es continua o tónica, en el caso de la sincronización paramétrica, o discreta o fásica, en el de la no paramétrica.

breves de luz. Como se considera que el efecto de la luz en la naturaleza se debe meramente a una señal temporal discreta, este mecanismo de sincronización se ha llamado “modelo discreto”. La elegante simplicidad de este modelo es que permite predecir las propiedades del reloj biológico con base en dos elementos de información: el POE y la CRF (2, 12, 16, 21, 22).

Pittendrigh (25) sugirió que, en la naturaleza, la sincronización a la luz ocurre al corregirse cada día la diferencia entre el periodo en corrimiento libre (τ) del reloj biológico mediante el efecto que induce la luz cuando cae en una fase particular del ciclo del reloj biológico, la cual genera una respuesta de fase que corrige la diferencia entre τ y T. Aschoff (2), por su parte, sugirió que la luz acorta o alarga el periodo endógeno y la amplitud de una oscilación. De tal modo, la luz puede afectar el periodo endógeno de la oscilación circadiana y al mismo tiempo modificar la forma y la amplitud de la oscilación (cuadro 1).

ALTERACIONES DE LA SINCRONIZACIÓN A LA LUZ

Se han reportado diversas alteraciones en la respuesta del reloj biológico al ciclo de iluminación. Por ejemplo, cuando se estudia simultáneamente el comportamiento de más de un sistema efector ante un estímulo sincronizador, se puede observar que unos ritmos circadianos se sincronizan al ciclo L:O mientras que otros se presentan en oscilación espontánea; este fenómeno

se denomina **sincronización parcial** (3, 13, 19, 24, 25). Cuando se somete a un sujeto a los valores extremos del intervalo de sincronización a la luz, la sincronización se vuelve inestable y entonces se observan fluctuaciones en el periodo; este otro fenómeno se denomina **sincronización relativa** (14, 15).

En algunos casos, una señal ambiental periódica no es suficientemente potente para sincronizar un ritmo circadiano, pero aun así ejerce un control sobre la fase del reloj biológico, si bien sólo en ciertos momentos del ciclo. La relación de fase entre el sincronizador y el reloj biológico depende de la fuerza de sincronización entre el sincronizador y el reloj biológico. A su vez, la fuerza de sincronización depende de la potencia del sincronizador y la sensibilidad que muestre el reloj biológico ante el sincronizador. Con algunos sincronizadores, y en ciertas especies, la fuerza de sincronización es muy grande y se establece un estrecho control de fase del sistema circadiano. En otros casos, la fuerza de sincronización es muy débil y el sincronizador modula el periodo del ritmo en oscilación espontánea sólo en ciertas fases; esto produce el fenómeno llamado **coordinación relativa** (3, 24, 25). Esta coordinación ocurre cuando los cambios de fase evocados por el sincronizador no son de la magnitud necesaria para igualar la ecuación POE-T. En estas condiciones, el ritmo se expresa en corrimiento libre, aunque con un patrón ondulado, debido a los efectos de los cambios de fase de los estímulos repetitivos al reloj biológico, que no obstante fallan en establecer un patrón de sincronización (2, 24, 25).

Dado que la sincronización en el estado estable se genera cuando el sincronizador cae en una fase determinada de la CRF, entonces ésta ocurre cuando el cambio de fase sea igual (POE-T) y cuando la pendiente de la CRF esté entre 0 y -2 (25, 26). Cuando el sincronizador no cumple con alguna de estas dos condiciones, ocurre un fenómeno denominado **demultiplicación de frecuencias**. Esta demultiplicación ocurre cuando el sincronizador cae repetitivamente en la misma fase de la CRF, en cada uno de los ciclos. En este caso, el periodo endógeno del reloj biológico no se ajusta

CUADRO 1. Pittendrigh atribuyó un valor especial a las transiciones de luz a oscuridad, y viceversa, los cuales generan los cambios de fase instantáneos. En cambio, Aschoff defendía la tesis de que los cambios en el periodo dependían de la luz constante. Ellos desarrollaron sus modelos con base en las siguientes evidencias

Pittendrigh	Aschoff
No paramétrica	Paramétrica
Discreta	Continua
Fásica	Tónica
CRF	$t = f$ (intensidad de la luz)
Instantánea	Gradual
Transiciones del ciclo L:O	Luz de día

al periodo del sincronizador, lo cual resulta en una falta de sincronización del reloj biológico (2, 24, 25).

Cuando un ciclo L:O 12:12 se sustituye por dos pulsos discretos de luz que se presenten en las fases de transición de iluminación (encendido y apagado de la luz), se genera un fenómeno denominado **fotoperiodo esqueleto** (22). Este fotoperiodo consiste en pulsos de luz que pueden mimetizar al fotoperiodo completo. Debido a que los pulsos de luz simulan las transiciones de encendido y apagado de las luces, un pulso de luz aplicado en el amanecer puede mimetizar el encendido de las luces de un amanecer real, y un pulso dado en el anochecer puede mimetizar la transición de apagado de las luces en un anochecer real.

La señal sincronizadora que genera un fotoperiodo esqueleto se compone de dos pulsos de luz por cada ciclo circadiano: una "sincronización por dos pulsos". A su vez la sincronización a un fotoperiodo esqueleto está determinada por el efecto neto de los cambios de fase de ambos pulsos: **primer cambio de fase + segundo cambio de fase = POE-T**.

Dentro de la sincronización a un fotoperiodo esqueleto ocurren algunos fenómenos. En éste, cuando los dos pulsos breves de luz quedan separados por 12 horas de oscuridad, la actividad de un mamífero nocturno se restringe a uno de los dos intervalos de oscuridad. Si uno comprime gradualmente este intervalo de oscuridad aumentando el valor del intervalo de luz, ocurre un fenómeno denominado **salto de fase**, el cual puede predecir la CRF. Los saltos de fase son observados comúnmente cuando la compresión del intervalo de oscuridad ocurre en un fotoperiodo esqueleto, entre las 18-20 horas de luz y no a las 12-15 horas de luz (3, 17, 22-25). Es de destacar que muchas propiedades de la sincronización a un ciclo luz-oscuridad natural puedan ser mimetizadas por simples pulsos de luz. Sin embargo, el fotoperiodo completo sirve para modular el proceso de sincronización, estabilizarlo y conservar la relación de fase del ritmo del animal a su ambiente (10, 17).

Un sujeto puede sincronizarse a un fotoperiodo esqueleto cuando la porción del día subjetivo de la CRF coincide con la parte más corta de los dos intervalos de oscuridad. Asimismo, el ritmo se puede sincronizar establemente a cada intervalo de oscuridad sobre un rango estrecho del fotoperiodo esqueleto, fenómeno llamado **bioestabilidad** (11, 23, 25).

Las simulaciones en computadora sugieren que la sincronización por dos pulsos induce que el ángulo de fase del reloj biológico sea mucho más estable que la inducida por la sincronización por un solo pulso. Aceptando algunas imprecisiones en el POE día a día, el ángulo de fase se estabiliza óptimamente en una sincronización por dos pulsos, como un fotoperiodo

esqueleto de suficiente duración para inducir avances y retrasos de fase en cada ciclo.

La compresión conductual inducida por la compresión del intervalo de oscuridad conlleva simultáneamente una compresión de la CRF. Por otro lado, después de que un sujeto se sincroniza a un ciclo L:O, se somete a un patrón de oscuridad continua. Así, el valor del periodo endógeno es muy cercano al periodo del sincronizador, y gradualmente el valor del periodo endógeno del reloj biológico en estudio se va expresando. Esto sugiere que tanto tau como la CRF en que se basan todas las predicciones de la sincronización no son propiedades estáticas del sistema circadiano, sino que éstas se modifican activamente durante la sincronización.

Aunque muchos organismos se sincronizan a su ambiente por un mecanismo de sincronización, no todas sus variables rítmicas se sincronizan por medio del efecto del sincronizador sobre un reloj circadiano. Efectos directos e inmediatos de la luz y otros estímulos pueden alterar la expresión del reloj biológico. Muchos animales se vuelven más activos o inactivos justo cuando se encienden o apagan las luces; esta aparente sincronización coincide con una de las transiciones del sincronizador. De tal forma, en algunas condiciones ciertos estímulos sincronizadores generan una sincronización inmediata del organismo a su ambiente. Aunque en estas circunstancias el estímulo sincronizador actúa directamente sobre los sistemas efectores del reloj biológico, éste no resulta afectado por el estímulo y no genera una respuesta de fase al mismo. Este fenómeno se denomina **enmascaramiento**. La principal característica de este fenómeno es que, si bien el ritmo expresado por el efector ajusta su fase al estímulo ambiental, este último no afecta el periodo ni la fase del reloj biológico (4, 20, 27, 30).

De hecho, para distinguir si un reloj biológico es sincronizado o enmascarado por una señal sincronizadora, los sujetos en aparente sincronización se colocan en condiciones constantes. De este modo, el inicio del ritmo de actividad en corrimiento libre se extrapola a los últimos días en sincronización. Cuando éste no coincide con la fase en sincronización, se considera que el control circadiano fue enmascarado directamente por el sincronizador.

Uno de los mejores protocolos para caracterizar el proceso de sincronización a la luz es someter a los sujetos a una señal sincronizadora con periodos diferentes a las 24 horas de duración. Estos ciclos con periodos diferentes de 24 horas se denominan **ciclos T**. Cuando un organismo se sincroniza a diferentes valores de ciclos T con ángulos de fase estables -que son diferentes y específicos para cada valor de T-, el fenómeno es una excelente demostración de los dife-

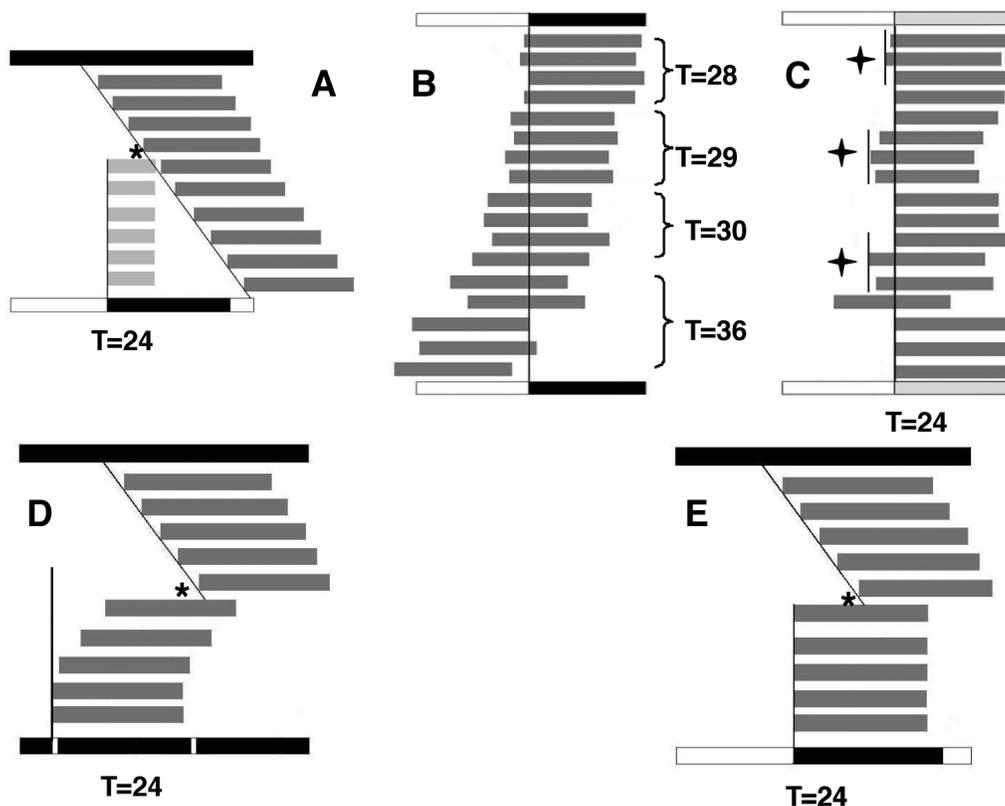


Fig. 2. Representación esquemática de distintos tipos de alteraciones observadas en la sincronización a la luz. En A se observa un ejemplo de sincronización parcial, en donde se puede observar que unos ritmos circadianos se sincronizan al ciclo luz-oscuridad, mientras que otros muestran una oscilación espontánea. En B se ejemplifica la sincronización relativa, donde valores extremos del intervalo de sincronización a la luz provocan que la sincronización se vuelva inestable y se observen fluctuaciones en el período. En C se observa un ejemplo de coordinación relativa, donde la fuerza de sincronización es muy débil y el sincronizador modula el período del ritmo en oscilación espontánea sólo en ciertas fases (estrellas). En D se muestra un ejemplo del fotoperiodo esqueleto el cual consiste en sustituir el ciclo L:O 12:12 por dos pulsos discretos de luz presentados en las fases de transición de iluminación (encendido y apagado de la luz). En E se ejemplifica el enmascaramiento de un ritmo por la luz; algunos estímulos sincronizadores generan una sincronización inmediata del organismo a su ambiente; en estas circunstancias, el estímulo sincronizador actúa directamente sobre los sistemas efectores del reloj biológico. Sin embargo, este no es afectado por el estímulo y no genera una respuesta de fase al mismo.

rentes valores de duración de una señal sincronizadora (intervalo de sincronización) a los cuales se puede sincronizar el reloj biológico de un organismo. Por otro lado, si el ritmo expresado por el reloj biológico muestra ángulos de fase similares a los diferentes valores de ciclos T , entonces esta aparente sincronización se atribuye más a un efecto de enmascaramiento que a una sincronización del reloj circadiano (7, 8, 18, 29).

La estructura multioscilaria del sistema circadiano ejerce ciertamente un impacto significativo sobre las propiedades de sincronización del reloj biológico. En la naturaleza, el amanecer y el anoecer se caracterizan por cambios graduales en la intensidad de la luz. Por su parte, en estudios de sincronización a la luz en el laboratorio se usan estímulos de luz con transiciones abruptas entre la luz-oscuridad y la oscuridad-luz. En general, estos cambios de encendido y apagado de la luz simulan las condiciones de sincronización en ambientes naturales. Sin embargo, el intervalo de ciclos T

a los cuales se puede sincronizar un mamífero es amplio, lo cual sugiere que, en la naturaleza, las transiciones del amanecer y del anoecer son graduales y no abruptas como en las condiciones experimentales (figura 2).

Dada la importancia que posee el proceso de sincronización para la supervivencia de las especies a sus nichos temporales, las alteraciones en este proceso, como las antes mencionadas, podrían servir para explicar algunos trastornos que se presentan en el humano.

Agradecimientos

Estudio apoyado por los proyectos: Fundación Gonzalo Ríos Arronte, INP-2040 y SEP-CONACYT 2004-CO1-47804.

REFERENCIAS

1. ASCHOFF J: Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 25:11-28, 1960.

2. ASCHOFF J, WEVER R: Circadian rhythms of finches in light-dark cycles with interposed twilights. *Comp Biochem Physiol*, 16(4):507-14, 1965.
3. ASCHOFF J: Freerunning and Entrained Circadian Rhythms. En: *Handbook of Behavioral Neurobiology*. Aschoff J (ed.). Plenum Press, Vol.4:81-92, Nueva York, Londres, 1981.
4. ASCHOFF J: Masking of circadian rhythms by zeitgebers as opposed to entrainment. *Advances Bioscience*, 73:149-161, 1988.
5. ASCHOFF J: Masking and parametric effects of high-frequency light-dark cycles. *Jpn J Physiol*, 49(1):11-8, 1999.
6. BRUCE VG: Environmental entrainment of circadian rhythms. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol*, 25:29-48, 1960.
7. CAMPUZANO A, VILAPLANA J, CAMBRAS T, DIEZ-NOGUERA A: Dissociation of the rat motor activity rhythm under T cycles shorter than 24 hours. *Physiol Behav*, 63(2):171-6, 1998.
8. CHIESA JJ, ANGLÉS-PUJOLRAS M, DIEZ-NOGUERA A, CAMBRAS T: Activity rhythm of golden hamster (*Mesocricetus auratus*) can be entrained to a 19-h light-dark cycle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 289(4):R998-R1005, 2005.
9. DAAN S: Tonic and phasic effects of light in the entrainment of circadian rhythms. *Ann N Y Acad Sci*, 290:51-9, 1977.
10. DAAN S: The Colin S. Pittendrigh Lecture. Colin Pittendrigh, Jurgen Aschoff, and the natural entrainment of circadian systems. *J Biol Rhythms*, 15(3):195-207, 2000.
11. DAAN S, ASCHOFF J: The Entrainment of Circadian Rhythms. En: *Handbook of Behavioral Neurobiology*. Edit. Takahashi JS, Turek FW, Moore RY (eds.). Plenum Press Vol.12:7-40, Nueva York, Londres, 2001.
12. DECOURSEY PJ: Phase control of activity in a rodent. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 25:49-55, 1960.
13. HARRINGTON ME, RAHMANI T, LEE CA: Effects of damage to SCN neurons and efferent pathways on circadian activity rhythms of hamsters. *Brain Res Bull* 30(5-6):655-69, 1993.
14. HIROSHIGE T, HONMA K, WATANABE K: Possible zeitgebers for external entrainment of the circadian rhythm of plasma corticosterone in blind infantile rats. *J Physiol*, 325:507-19, 1982.
15. HONMA K, HONMA S, HIROSHIGE T: Disorganization of the rat activity rhythm by chronic treatment with methamphetamine. *Physiol Behav*, 38(5):687-95, 1986.
16. JOHNSON CH: Forty years of PRCs—what have we learned? *Chronobiol Int*, 16(6):711-43, 1999.
17. JOHNSON CH, ELLIOTT JA, FOSTER R: Entrainment of circadian programs. *Chronobiol Int*, 20(5):741-74, 2003.
18. LAX P, ZAMORA S, MADRID JA: Food entrainment to 4-h T cycles in rats kept under constant lighting conditions. *Physiol Behav*, 67(2):307-14, 1999.
19. MISTLBERGER RE: Circadian properties of anticipatory activity to restricted water access in suprachiasmatic-ablated hamsters. *Am J Physiol*, 264(1 Pt 2):R22-9, 1993.
20. MROSOVSKY N: Masking: history, definitions, and measurement. *Chronobiology International*, 16:415-429, 1999.
21. PITTEDRIGH CS: Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 25:159-84, 1960.
22. PITTEDRIGH CS, MINIS DH: The entrainment of circadian oscillations by light and their role as photoperiodic clocks. *Am Nat*, 98:261-294, 1964.
23. PITTEDRIGH CS: The circadian oscillation in *Drosophila pseudoobscura* pupae: a model for the photoperiodic clock. *Z. Pflanzenphysiol*, 54:275-307, 1966.
24. PITTEDRIGH CS, DAAN S: A functional analysis of circadian pacemaker in nocturnal rodents. I-V. *J Comp Physiol (A)*106:223-355, 1976.
25. PITTEDRIGH CS: Circadian Systems: Entrainment. En: *Handbook of Behavioral Neurobiology*. Edit. Aschoff J (ed.). Plenum Press, Vol. 4:95-123, Nueva York, Londres, 1981.
26. PITTEDRIGH CS: Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol*, 55:16-54, 1993.
27. REDLIN U: Neural basis and biological function of masking by light in mammals: Suppression of melatonin and locomotor activity. *Chronobiology International*, 18:737-758, 2001.
28. ROENNEBERG T, FOSTER RG: Twilight times: light and the circadian system. *Photochem Photobiol*, 66(5):549-61, 1997.
29. VILAPLANA J, CAMBRAS T, CAMPUZANO A, DIEZ-NOGUERA A: Simultaneous manifestation of free-running and entrained rhythms in the rat motor activity explained by a multioscillatory system. *Chronobiol Int*, 14(1):9-18, 1997.
30. WATERHOUSE J, MINORS D: Masking and Entrainment. *Advances Bioscience*, 73:163-171, 1988.