

MIROŚLAWA GAWĘDA

Zakład Fizjologii Zwierząt,

Instytut Zoologii, Uniwersytet Jagielloński

Ingardena 6, 30-060 Kraków

e-mail: mgaweda@frico7.onet.pl

## WPLYW BODŹCÓW ŚWIETLNYCH I NIEŚWIETLNYCH NA ZEGAR BIOLOGICZNY

Zegar biologiczny jest niezbędny do regulacji dobowej rytmiki różnorodnych procesów fizjologicznych, poczynając od ekspresji genów, a kończąc na rytmice snu i czuwania. Jego obecność stwierdzono zarówno u prymitywnych organizmów takich jak bakterie i sinice, jak również u osobników wysoce zorganizowanych do jakich zalicza się człowiek. Najważniejsza rola zegara biologicznego polega na dostosowaniu (synchronizacji) endogennej rytmiki okołodobowej organizmu, której okres różni się od 24 godzin, do warunków panujących w naturalnym środowisku zamieszkiwanym przez danego osobnika. Dochodzące do zegara biologicznego różnorodne informacje z otoczenia, to jest światło, dźwięki i tym podobne, powodują w zależności od pory, przyspieszenie bądź opóźnienie fazy rytmiki okołodobowej tak, aby była ona zgodna z rytmiką środowiska. I tak na przykład pod koniec nocy światło, jako najważniejszy sygnał środowiskowy, dociera poprzez siatkówkę do zegara biologicznego i powoduje przyspieszenie fazy oraz synchronizację rytmiki do warunków środowiska. Zegar biologiczny odgrywa również znaczącą rolę w czasowej organizacji funkcji reprodukcyjnej zwierząt rozmnażających się sezonowo. Ważną rolę pełni tutaj hormon — melatonina, produkowany przez szyszynkę, która u ssaków pozostaje pod regulującym wpływem zegara biologicznego. Głównym zadaniem melatoniny u ssaków jest

przenoszenie informacji o cyklu światło-ciemność, co jest istotne w organizacji różnorodnych funkcji sezonowych zależnych od długości dnia. Hormon ten jest produkowany w zależności od warunków oświetlenia, to znaczy zwiększa się jego wydzielanie w godzinach wieczornych, gdy ilość naturalnego światła maleje, a maksymalna jego produkcja występuje w godzinach nocnych. Informacja o ciemności biegnie z siatkówki poprzez SCN do szyszynki wpływając na dobowe różnice w produkcji tego hormonu. Melatonina oddziałuje na receptory melatoninowe, które występują bardzo licznie w całym ośrodkowym układzie nerwowym (podwzgórze, przysadka, SCN itd.).

Jej zmniejszone wydzielanie na wiosnę, gdy dzień staje się coraz dłuższy, stanowi sygnał do przystąpienia do rozrodu dla zwierząt dnia długiego (np. chomik). Stwierdzono, że wydłużenie dnia zaledwie o pół godziny w znaczny sposób hamuje regresję jąder u chomika. Odwrotna sytuacja panuje na jesieni, gdy dni są coraz krótsze, produkcja melatoniny znacznie wzrasta, co z kolei powoduje gotowość do rozmnażania u zwierząt dnia krótkiego (np. owca). Istnieje niewiele dowodów na udział melatoniny w regulacji rytmiki okołodobowej u ssaków, wiadomo jednak, że odgrywa ona znaczącą rolę u kręgowców niższych.

Zaburzenia w pracy zegara biologicznego oraz zaburzenia w produkcji melatoniny zwi-

---

Stosowane skróty: AVP — arginino wazopresyna, CT — czas okołodobowy, DD — stała ciemność, dLGN — grzbietowe jądro ciała kolankowatych bocznych, D-PRC — krzywa odpowiedzi fazowej dla pulsów ciemności, EAA — aminokwasy pobudzające, ENK — enkefalina, GABA — kwas gama-amino masłowy, GHT — droga kolankowato-podwzgórzowa, GRP — peptyd uwalniający gastrynę, 5-HT — serotonina, IGL — listek ciała kolankowatych bocznych, LL — stałe oświetlenie, L-PRC — krzywa odpowiedzi fazowej dla pulsów światła, NAS — N-acetyloserotonina, NPY — neuropeptyd Y, puls L i D — puls światła i ciemności, PRC — krzywa odpowiedzi fazowej, RCA — obszar poza skrzyżowaniem wzrokowym, RHT — droga siatkówkowo-podwzgórzowa, SCN — jądra nadskrzyżowaniowe, VIP — wazoaktywny peptyd jelitowy, vLGN — brzuszne jądro ciała kolankowatych bocznych.

zane, na przykład, z nocną pracą czy z dalekimi podróżami wpływają na obniżenie sprawności psycho-fizycznej, powodują zaburzenia w trawieniu, senność, apatię i depresję. Tak więc, tylko odpowiednie działanie zegara biologicznego umożliwi nam w pełni sprawne funkcjonowanie zgodne z rytmiką środowiska.

Rolę okołodobowego oscylatora pełnią u ssaków jądra nadskrzyżowaniowe SCN (ang. suprachiasmatic nuclei) położone w przedniej części podwzgórza tuż nad skrzyżowaniem wzrokowym po obu stronach trzeciej komory (MOORE i EICHLER 1972, STEPHAN i ZUCKER 1972). SCN zarówno u chomika, szczura, jak i człowieka ma wyraźną dwuczęściową budowę. Na zewnątrz znajduje się „skorupa” (ang. shell) z neuronami syntetyzującymi arginino-wazopresynę (AVP), a wewnątrz położony jest rdzeń (ang. core) posiadający komórki z wazoaktyw-

nym peptydem jelitowym (VIP) i peptydem uwalniającym gastrynę (GRP) (MOORE i SILVER 1998).

Zegar biologiczny posiada swoją własną endogenną rytmikę, której okres w stałym środowisku, to jest w stałym świetle LL lub w stałej ciemności DD, różni się od 24 godzin (u człowieka jest zbliżony do 25 godzin). W naturalnym środowisku, jest on jednak synchronizowany do 24 godzin dzięki docierającym do SCN synchronizatorom zwanym dawcami czasu (niem. Zeitgeber).

Rolę synchronizatorów pełnią zarówno bodźce świetlne (światło), jak i niesświetlne (interakcje socjalne, różne czynniki farmakologiczne, na przykład triazolam, pokarm, itp.) (MROSOVSKI 1996). Informacje te docierają do SCN specjalnymi drogami nerwowymi i umożliwiają synchronizację rytmiki do warunków środowiska, w których żyje organizm.

#### AFERENTNA DROGA ŚWIETLNA

Światło, najważniejszy dawca czasu, oddziałuje na komórki receptorowe siatkówki. Fotoreceptorami dla światła jest pewna grupa czopków lub podobne do czopków receptory. Następnie informacja świetlna dochodzi do grupy małej i średniej wielkości komórek zwojowych siatkówki, które, jak się obecnie uważa, stanowią oddzielną grupę komórek zaangażowanych tylko w pracę zegara biologicznego. Aferentne włókna nerwowe biegną następnie do SCN tworząc drogę siatkówkowo-podwzgórzową RHT (ang. retinohypothalamic tract), którą informacja świetlna bezpośrednio dociera do brzusznej części SCN. Neurony drogi RHT tworzą zarówno hamujące, jak i pobudzające synapsy w SCN. Stosując świetlną stymulację siatkówki otrzymano bowiem zarówno pobudzenie, jak i hamowanie komórek w SCN. Rolę neuroprzekaźnika pełnią tutaj aminokwasy pobudzające EAA (ang. excitatory amino acid), takie jak glutaminian i asparaginian. Bocznicę drogi siatkówkowo-podwzgórzowej RHT docierają drogą wzrokową do listków ciał kolankowatych bocznych IGL, które znajdują się między grzbietowymi i brzuszными jądrami ciał kolankowatych bocznych (ang. dLGN-dorsal lateral geniculate nucleus i vLGN-ventral lateral geniculate nucleus). Od IGL odchodzi następnie droga kolankowato-podwzgórzowa GHT (ang. geniculohypothalamic tract), którą informacja świetlna pośrednio dochodzi do SCN. Neuroprzekaźnikami są tutaj NPY/GABA (neuropeptyd Y i kwas gama-amino masłowy) u szczura i susła oraz ENK/NPY (enkefalina i neuropeptyd Y) u chomika. Zakończenia GHT

dochodzą do brzusznej części SCN u szczura, chomika, wiewiórki ziemnej i kota. Transmisja siatkówkowa zarówno do SCN, jak i do IGL jest dwustronna, a, co ciekawe, projekcja do przeciwległego IGL jest dwukrotnie większa niż do IGL leżącego po tej samej stronie.

Pewnym potwierdzeniem udziału listka w przewodzeniu informacji świetlnej jest stwierdzenie występowania trzech typów odpowiedzi komórek IGL na stymulację komórek siatkówki u chomika:

— typ I monotoniczny, zmiany częstotliwości występują tutaj w odpowiedzi na zmiany oświetlenia;

— typ II również monotoniczny, ale z wyraźnym wzrostem poziomu częstotliwości na kierunkowe zmiany oświetlenia;

— typ III zmiany poziomu częstotliwości obserwuje się tylko przy wzroście siły oświetlenia (HARRINGTON i RUSAK 1989).

Takie typy odpowiedzi oraz fakt występowania dwóch wyraźnych szczytów NPY w SCN dowodzą, iż IGL odgrywa znaczącą rolę w przekazywaniu informacji świetlnej do zegara biologicznego przy przejściu dnia w noc i nocy w dzień.

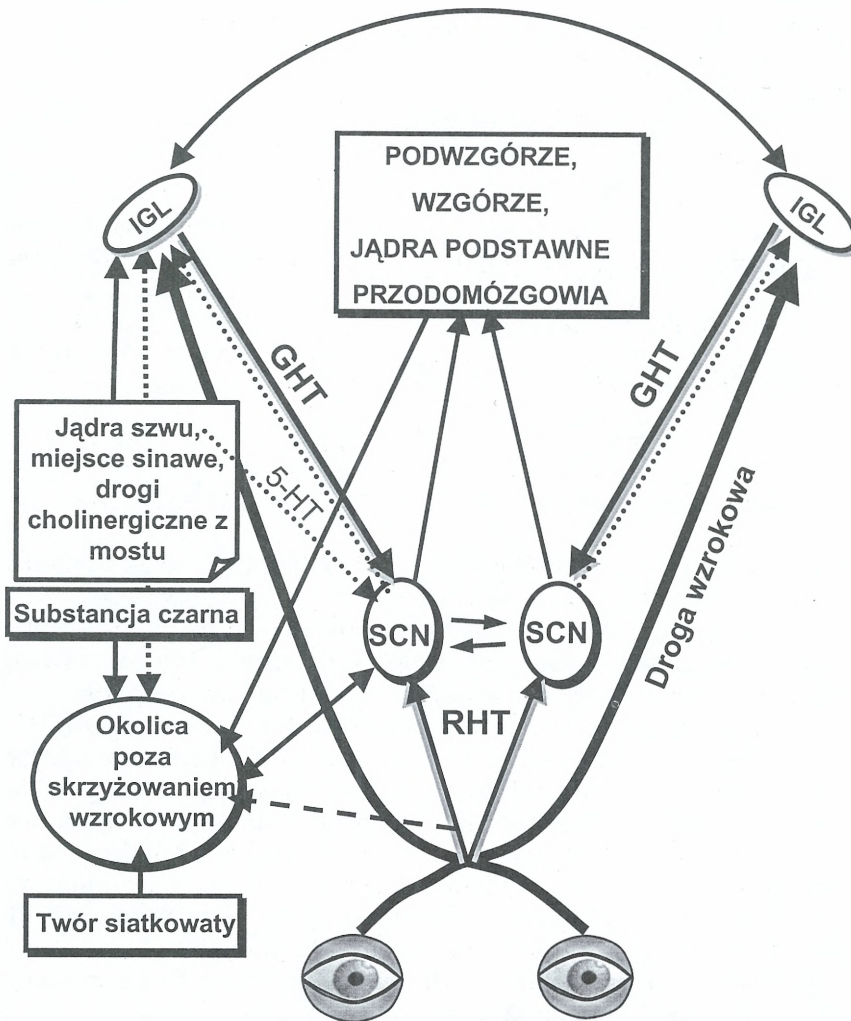
Siatkówka, jako pierwszy element układu związanego z przewodzeniem informacji świetlnej, stała się obiektem wnikliwych badań. Ostatnio wykryto w komórkach siatkówki myszy cyrkadiany oscylator i stwierdzono okołodobową rytmikę w produkcji melatoniny, która może być synchronizowana przez światło (TOSINI i MENAKER 1998).



## AFERENTNA DROGA DLA BODŹCÓW NIEŚWIETLNYCH

Choć informacja świetlna uważana jest za głównego dawcę czasu, to jednak w sytuacji braku światła, bądź w przypadku osobników ślepych, bodźce niefotyczne odgrywają znaczącą rolę w synchronizacji rytmiki okołodobowej. Stwierdzono, że interakcje socjalne umożliwiają ludziom ślepych synchronizację swojej endogennej rytmiki do warunków środowiska. Przypuszcza się również, że stosowanie ćwiczeń fizycznych u ludzi może przyspieszyć ich przystosowanie się do pracy zmianowej, a nawet może niejednokrotnie zastąpić stosowanie chronobiotyków. Obejmują one szeroką grupę czynników takich jak: restrykcja pokarmowa (szczur), interakcje socjalne (ludzie, ptaki), dźwięki (ptaki), niektóre czynniki farmakologiczne, jak na

mniany IGL. Dochodzą do niego liczne drogi aferentne, które przewodzą informację niefotyczną do listka. IGL otrzymuje projekcję noradrenergiczną z miejsca sinawego (ang. locus coeruleus), serotonergiczną z jądra szwu (ang. raphe nucleus), cholinergiczną z pnia mózgu oraz ważną projekcję z obszaru poza skrzyżowaniem wzrokowym RCA (ang. retinohypothalamic area), gdzie rolę neurotransmitera pełni prawdopodobnie substancja P. RCA otrzymuje projekcję z wielu obszarów podwzgórza: z siatkówki, SCN, istoty czarnej, z pnia mózgu, dlatego też uważa się, że stanowi on ważne źródło informacji niefotycznych dla IGL. IGL posiada również wejścia z SCN i przeciwległego IGL (Ryc. 1.).



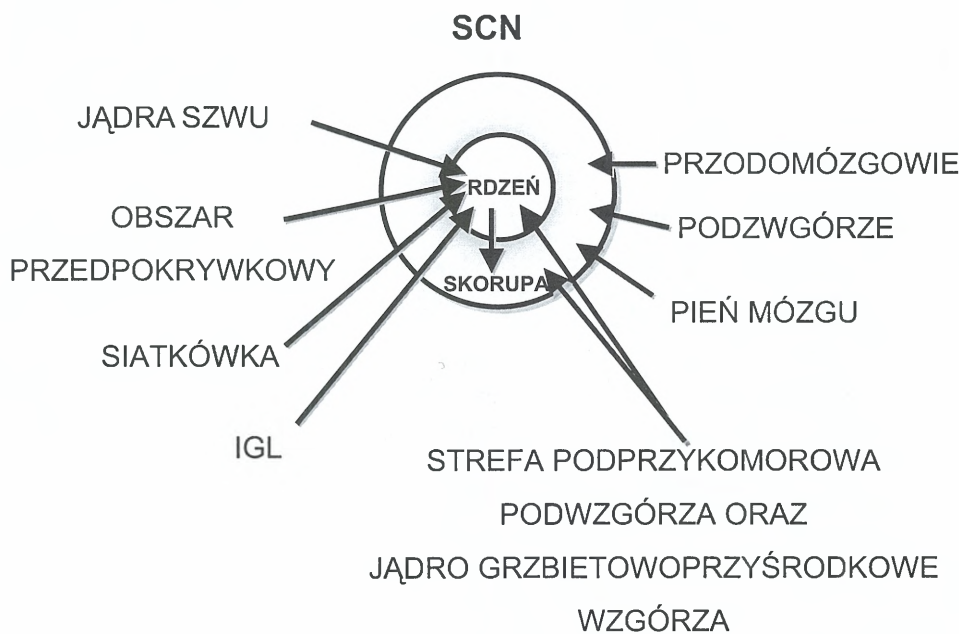
Ryc. 1. Schemat przedstawiający połączenia aferentne i eferentne SCN i IGL (według MOORA i CARDA 1994, zmieniony i uzupełniony). Dla uproszczenia schematu pewne symetryczne połączenia przedstawiono tylko po stronie lewej.

przykład triazolam, chlordiazepoksyd, zastrzyki soli fizjologicznej (chomik), ćwiczenia fizyczne (ludzie) i tak dalej (REDLIN i MROSOVSKI 1997). Miejscem sumowania się wszystkich typów bodźców niefotycznych jest wyżej już wspo-

Ostatnio wykazano u szczura, chomika i człowieka, że aferentne projekcje do SCN dochodzą do jednej z dwóch jego części (MOORE i SILVER 1998). Tak więc, wejścia aferentne z siatkówki (RHT), neurony drogi GHT, jak rów-

niez wstępująca projekcja z obszaru przedpokrywkowego (ang. pretectum area) i jąder szwu (ang. raphe nuclei) dochodzą do części „rdzeniowej” SCN, natomiast projekcje z obszarów podwzgórza (ang. hypothalamic area), z kory (ang. cortex), przodomózgowia oraz pnia mózgu dochodzą do „skorupy” SCN. Do obu tych struktur dochodzi tylko projekcja z jąder okołokomorowych wzgórza (ang. paraventricular thalamic nuclei) oraz ze strefy podprzykomorowej podwzgórza (ang. subparaventricular zone). Tak więc, „rdzeniowa” część SCN pozostaje pod wpływem bezpośredniej i pośredniej infor-

macji świetlnej modulowanej przez serotonergiczną projekcję z jąder szwu, wzgórza i podwzgórza. „Skorupa” natomiast jest pod wpływem projekcji z części „rdzeniowej” SCN, pnia mózgu, wzgórza, podwzgórza i limbicznego przodomózgowia. Drogi eferentne wychodzące ze „skorupy” SCN są modyfikowane przez wpływy z części „rdzeniowej” SCN i wejścia nieświetlne, a informacja wychodząca z „rdzeniowej” części jest głównie modyfikowana przez wejścia świetlne. Taki podział sugeruje, że obie te części działają jako dwa niezależne oscylatory (Ryc.2).



Ryc. 2. Drogi aferentne dochodzące do części rdzeniowej i skorupy SCN według MOORA i SILVERA 1998 (nieco zmieniony).

#### KRZYWE ODPOWIEDZI FAZOWEJ DLA BODŹCÓW ŚWIETLNYCH I NIEŚWIETLNYCH

Wrażliwość zegara biologicznego (SCN) na bodźce świetlne i nieświetlne została graficznie zilustrowana w postaci tak zwanych krzywych odpowiedzi fazowych PRC (ang. phase response curve). Krzywe te sporządza się działając danym bodźcem w różnych godzinach subiektywnego dnia i subiektywnej nocy. Pojęcie subiektywnego dnia i nocy stosuje się, gdy zwierzę trzymane jest w stałych warunkach oświetlenia, to jest w stałej ciemności DD lub w stałym świetle LL, a za godzinę 12 CT (ang. circadian time=czasu okołodobowego, doba nie równa się 24 godzinom) przyjmuje się początek aktywności zwierzęcia. Krzywe odpowiedzi fazowej przedstawiają wpływ danego czynnika na przesunięcie (przyspieszenie bądź opóźnienie) fazy wolnobiegającego rytmu aktywności lokomotorycznej osobnika. Rytm wolnobiegający to rytm endogeny, sterowany przez zegar biologiczny, ujawniający się w stałych warunkach oświetlenia (LL

lub DD) i przy braku jakichkolwiek synchronizatorów.

Istnieją dwie podstawowe grupy PRC (SMITH i współaut. 1992), tak zwane L-PRC dla pulsów światła oraz D-PRC dla pulsów ciemności i dla czynników nieświetlnych (Ryc. 3a i 3b).

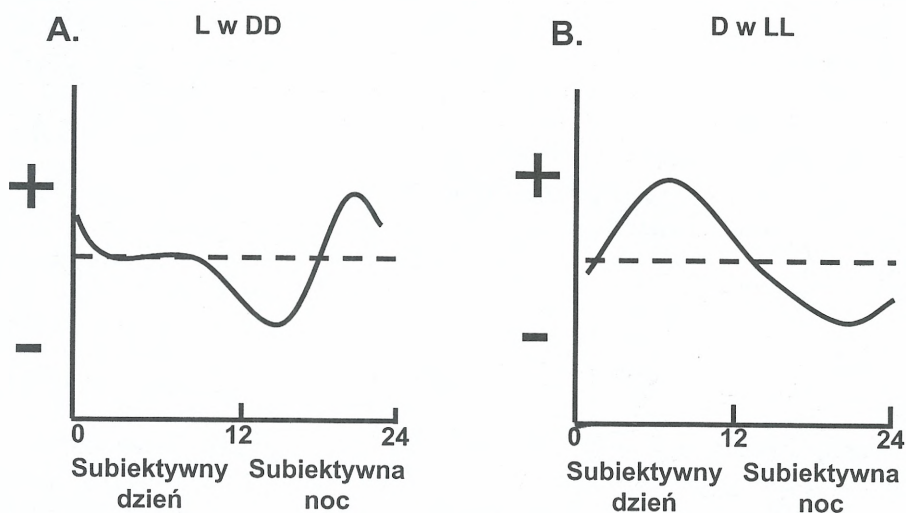
Pulsy światła działające w czasie subiektywnego dnia nie wywierają wpływu na zegar biologiczny. Na początku subiektywnej nocy występuje opóźnienie fazy wolnobiegającego rytmu aktywności lokomotorycznej, natomiast na końcu subiektywnej nocy odnotowuje się wyraźne przyspieszenie (Ryc. 3a).

Pulsy światła przesuwanie fazę wolnobiegającego rytmu powodują ekspresję genu *c-fos* w komórkach SCN. Przypuszcza się, że indukcja tego genu może odgrywać znaczącą rolę w przesunięciu fazy wolnobiegającego rytmu pod wpływem światła (MORIN 1994).



Całkiem inaczej oddziałują na zegar biologiczny bodźce nieświatlne. W czasie subiektywnego dnia, czyli w czasie, gdy puls światła nie wywierają żadnego wpływu, powodują przyspieszenie fazy wolnobiegącego rytmu aktywności lokomotorycznej, a w czasie subiektywnej nocy powodują opóźnienie (Ryc 3b.).

noszeniu informacji nieświatlnej, wpływa hamująco na odpowiedź systemu okołodobowego na światło. Według wielu autorów zarówno NPY, jak i serotonina (5-HT), których najwyższy poziom odnotowywane się w czasie aktywności zwierzęcia, wywierają hamujący wpływ na przesunięcie fazy powodowane przez światło. Gluta-



Ryc. 3. Schematyczne krzywe odpowiedzi fazowej (PRC): A. dla pulsów światła w stałej ciemności; B. dla pulsów ciemności D w stałym świetle LL i czynników nefotycznych.

Skoro obie grupy bodźców wywierają tak różny wpływ na mechanizm zegara biologicznego, to zadano sobie pytanie, co się dzieje gdy zadziała zarówno bodziec świetlny, jak i nieświatlny. Niestety, do dziś nie znamy pełnej odpowiedzi na to pytanie. Wprawdzie przeprowadzono doświadczenia z podwójnymi pulsami (działanie bodźca nieświatelnego w warunkach światło-ciemność L:D), lecz są one nieliczne, więc trudno formułować na ich podstawie ostateczne wnioski. W jednym z takich eksperymentów zbadano wpływ aktywności lokomotorycznej wywołanej obecnością nowej bieżni w warunkach L:D 14:10 na resynchronizację do zmienionych warunków oświetlenia (przyspieszenie cyklu L:D o 8 h). Stwierdzono, że bieganie zdecydowanie przyspiesza resynchronizację do nowych warunków oświetlenia (MROSOVSKI 1996), ale mechanizm tego zjawiska nie jest dokładnie poznany.

Wiadomo natomiast, że układ serotonergiczny, który bez wątpienia uczestniczy w prze-

minian (mediator informacji świetlnej) z kolei, może wpływać hamująco na NPY.

Nie wiadomo również co stanowi zmienną krytyczną konieczną do przesunięcia fazy wolnobiegącego rytmu aktywności lokomotorycznej dla pulsów nieświatlnych. Niektóre czynniki farmakologiczne, jak na przykład zastrzyki triazolamu czy udostępnienie zwierzęciu nowej bieżni powodują wzbudzenie aktywności, która w sposób zwrotny oddziałuje na zegar biologiczny (MROSOVSKI 1996) (Ryc. 4). Jednak działanie innych czynników nefotycznych, jak na przykład podanie diazepam, chlordiazepoksydu czy muscimolu, które oddziałują na jądra nadskrzyżowaniowe i powodują przesunięcie fazy wolnobiegącego rytmu aktywności lokomotorycznej, to nie wywołuje wzmożonej aktywności. Oprócz aktywności lokomotorycznej także temperatura, kortyzol i melatonina zostały odrzucone jako zmienne krytyczne odpowiedzialne za przesunięcia fazy pod wpływem bodźców nieświatlnych (MROSOVSKI 1996).

#### BADANIA POTWIERDZAJĄCE WPŁYW BODŹCÓW ŚWIETLNYCH I NIEŚWIETLNYCH NA ZEGAR BIOLOGICZNY

W celu potwierdzenia wpływu obu typów bodźców na przesunięcie fazy wolnobiegącego rytmu aktywności lokomotorycznej przeprowadzono szereg rozmaitych doświadczeń.

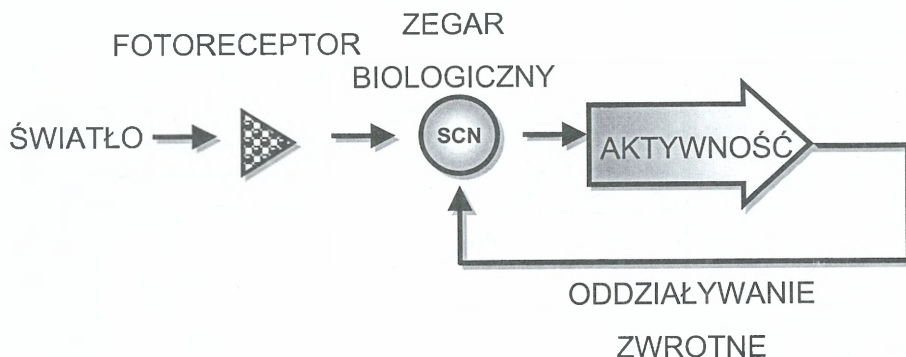
Stymulując nerw wzrokowy lub siatkówkę szczura stwierdzono wrażliwość neuronów za-

równy w jądrach nadskrzyżowaniowych, jak i w listku oraz wyodrębniono w SCN, jak i w IGL (wspominano wyżej) kilka typów odpowiedzi komórkowej. W SCN wyróżniono cztery typy odpowiedzi:

- typ I obejmuje pobudzeniowe wyładowania ze stałą latencją;
- typ II pobudzeniowe wyładowania z następującym po nich hamowaniem;
- typ III pobudzeniowe wyładowania z następującym rytmicznym wyładowywaniem;
- typ IV hamowanie (SHIBATA i współaut. 1984). U myszy nie stwierdzono występowania IV typu odpowiedzi.

trwający od 5–7 CT i od 14–16 CT (HARRINGTON i RUSAK 1986).

Usunięcie IGL, od którego biegnie droga przynosząca informację świetlną, jak i nieświatlną do SCN, powoduje między innymi wydłużenie tempa resynchronizacji po zmianie faz świetlnych u chomika (JOHNSON i współaut. 1989), blokadę wydłużenia okresu po przeniesieniu do stałego światła u chomika (HARRING-



Ryc. 4. Diagram przedstawiający komponenty systemu okołodobowego z uwzględnieniem zwrotnego oddziaływania i aktywności lokomotorycznej na zegar biologiczny (na podstawie liniowego schematu TAKAHASHI i ZATZA 1982).

Aby przekonać się jak ważna dla przewodzenia bodźców świetlnych jest droga RHT i GHT dokonano uszkodzeń obu tych szlaków. Stwierdzono, że droga RHT jest konieczna i wystarczająca, aby uzyskać synchronizację rytmiki okołodobowej pod wpływem światła. Początkowe dane wskazywały, że uszkodzenie RHT bez zniszczenia GHT powoduje utratę rytmiczności, ale możliwe jest również, że dopiero zniszczenie obu tych szlaków prowadzi do całkowitej utraty rytmiczności. Zniszczenie drogi GHT powoduje zmianę odpowiedzi na zastosowane pulsy światła w stałej ciemności. Otrzymano bowiem zmniejszenie, bądź brak opóźnienia fazy rytmu na początku subiektywnej nocy oraz zwiększenie przyspieszenia fazy rytmu na końcu subiektywnej nocy. U chomików z uszkodzoną drogą GHT również stwierdzono inne działanie pulsu D trwającego 6 godzin w porównaniu z osobnikami kontrolnymi. Przesunięcia fazy rytmu otrzymywane u osobników bez uszkodzeń po zadziałaniu pulsu D, zostały również całkowicie zablokowane po zniszczeniu drogi GHT u chomików, choć zastosowano aż 4 godzinny puls D

(TON i RUSAK 1986), wywołuje wydłużenie okresu aktywności u myszy w stałej ciemności (PICKARD 1994), zniesienie efektu rozszczepienia fazy rytmu aktywności chomika związanego z długim przebywaniem w stałym świetle (rozszczepienie fazy stwierdzono u chomika po długim okresie przebywania w stałym świetle, faza rytmu rozszczepiła się na dwie składowe tzw. składową M — morning i składową E — evening) (HARRINGTON i współaut. 1990), zniesienie przesunięcia fazy powodowanego przez triazolam u chomika (JOHNSON i współaut. 1988), zniesienie synchronizacji do wymuszonej aktywności w bieźni u myszy (MARCHANT i współaut. 1997), zmniejszenie przyspieszenia fazy rytmu temperatury ciała przy restrykcji kalorycznej u szczurów (CHALLET i współaut. 1996), zniesienie foto-inhibicji powodowanej 1 minutowym błyskiem światła na obniżenie się poziomu NAS (*N*-acetyloserotoniny) w szyszynce szczura (CIPPOLA-NETO i współaut. 1995) oraz zniesienie wydłużenia okresu tau przy przeniesieniu szczura z klatki z bieźnią kołową do klatki bez bieźni (KURODA i współaut. 1996).

#### PODSUMOWANIE

Zegar biologiczny jest synchronizowany do warunków środowiska naturalnego dzięki dacom czasu, którymi są bodźce świetlne i nieświatlne. Docierają one do SCN drogą RHT (informacja świetlna) i GHT (informacja świetlna i nieświatlna). Bodźce świetlne powodują opóźnienie fazy wolnobiegącego rytmu aktywności lokomotorycznej na początku subiektywnej nocy i przyspieszenie na końcu subie-

ktywnej nocy. W czasie subiektywnego dnia nie wywołują żadnych zmian. Bodźce nieświatlne natomiast powodują przyspieszenie fazy badanego rytmu w czasie subiektywnego dnia i opóźnienie w czasie subiektywnej nocy. Zostało to przedstawione graficznie w postaci tak zwanych krzywych odpowiedzi fazowej PRC (L-PRC i D-PRC).



Zegar biologiczny pozostaje pod wpływem informacji płynącej zarówno z siatkówki, jak i z IGL. Potwierdzono to w eksperymencie, w którym stymulowano komórki siatkówki oraz komórki IGL szczura i stwierdzono obecność w SCN trzech typów neuronów: odpowiadających na stymulację IGL, odpowiadających na stymu-

lację siatkówki oraz odpowiadających na obie stymulacje (ROIG i współaut. 1997).

Sprawne działanie całego systemu okołodobowego z wszystkimi jego drogami aferentnymi i eferentnymi umożliwi nam synchronizację rytmiki endogennej do środowiska naturalnego, w którym żyjemy.

## THE INFLUENCE OF PHOTIC AND NON-PHOTIC STIMULI ON THE BIOLOGICAL CLOCK IN SCN

### Summary

The main circadian clock is located in suprachiasmatic nuclei of suprachiasmatic nuclei (SCN) and consists of two distinct parts which are called the core and the shell. Its endogenous rhythmicity is synchronized by photic (light) and non-photoc influences. The retinohypothalamic tract (RHT) transfers the light information directly from the retina to the SCN. The geniculohypothalamic tract (GHT) mediates the indirect photic information and the nonphotoc information to the SCN. The GHT starts in the intergeniculate leaflet (IGL), which cumulates these two kinds of information. The influence of both kinds of stimuli on the phase of free-running locomotor activity rhythm is illustrated by

phase response curves (PRCs). Light pulse causes a phase delay of the rhythm at the beginning of the subjective night and the phase advance at the end of the subjective night. These curves are unaffected by light pulse during the subjective day (L-PRC). The nonphotoc stimuli cause the phase advance of the rhythm during the subjective day and phase delay during the late subjective night (D-PRC). A damage to RHT, or GHT, or IGL alters dramatically the response to those stimuli. Proper co-operation of all parts of the circadian system makes possible its synchronization to changing the environmental conditions.

### LITERATURA

- CHALLET E., PEVET P., MALAN A., 1996. *Intergeniculate leaflet lesion and daily rhythms in food-restricted rats fed during daytime*. *Neurosci. Lett.* 216, 214-218.
- CIPOLLA-NETO J., BARTOL I., SERAPHIM P. M., AFECHÉ S. C., SCIALFA J. H., PERACOLI A. M., 1995. *The effects of lesions of the thalamic intergeniculate leaflet on the pineal metabolism*. *Brain Res.* 691, 133-141.
- HARRINGTON M. E., RUSAK B., 1986. *Lesions of the thalamic intergeniculate leaflet alter hamster circadian rhythms*. *J. Biol. Rhythms* 1, 309-325.
- HARRINGTON M. E., RUSAK B., 1989. *Photic responses of geniculo-hypothalamic tract neurons in the Syrian hamster*. *Vis. Neurosci.* 2, 367-375.
- HARRINGTON M. E., ESKES G. A., DICKSON P., RUSAK B., 1990. *Lesions dorsal to the suprachiasmatic nuclei abolish split activity rhythms of hamsters*. *Brain Res.* 24, 593-597.
- JOHNSON R. F., MORIN L. P., MOORE R. Y., 1988. *Retinohypothalamic projections in the hamster and rat demonstrated using cholera toxin*. *Brain Res.* 462, 301-312.
- JOHNSON R. F., SMALE L., MOORE R. Y., MORIN L. P., 1988. *Lateral geniculate lesions block circadian phase shift responses to a benzodiazepine*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Neurobiol.* 85, 5301-5304.
- JOHNSON R. F., MOORE R. Y., MORIN L. P., 1989. *Lateral geniculate lesions alter circadian activity rhythms in the hamster*. *Brain Res. Bull.* 22, 411-422.
- KURODA H., FUKUSHIMA M., NAKAI M., KATAYAMA T., MURAKAMI N., 1997. *Daily wheel running activity modifies the period of free-running rhythm in rats via intergeniculate leaflet*. *Physiol. Behav.* 61, 633-637.
- MARCHANT E. G., WATSON N. V., MISTLBERGER R. E., 1997. *Both neuropeptide Y and serotonin are necessary for entrainment of circadian rhythms in mice by daily treadmill running schedules*. *J. Neurosci.* 17, 7974-7987.
- MOORE R. Y., EICHLER V. B., 1972. *Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat*. *Brain Res.* 42, 201-206.
- MOORE R. Y., SILVER R., 1998. *Suprachiasmatic nucleus organization*. *Chronobiol. Internat.* 15, 475-487.
- MOORE R. Y., CARD J. P., 1994. *Intergeniculate leaflet: an anatomically and functionally subdivision of the lateral geniculate complex*. *J. Comp. Neurol.* 344, 403-430.
- MORIN L. P., 1994. *The circadian visual system*. *Brain Res. Rev.* 67, 102-127.
- MROSOWSKY N., 1996. *Locomotor activity and non-photoc influences on circadian clocks*. *Biol. Rev.* 71, 343-372.
- PICKARD G. E., 1994. *Intergeniculate leaflet ablation alters circadian rhythms in the mouse*. *NeuroReport* 5, 2186-2188.
- REDLIN U., MROSOWSKY N., 1997. *Exercise and human circadian rhythms: what we know and what we need to know*. *Chronobil. Internat.* 14, 221-229.
- ROIG J. A., GRANADOS-FUENTES D., AGUILAR-ROBLERO R., 1997. *Neuronal subpopulations in the suprachiasmatic nuclei based on their response to retinal and intergeniculate leaflet stimulation*. *NeuroReport* 8, 885-890.
- SHIBATA S., OOMURA Y., HATTORI K., KITA H., 1984. *Responses of suprachiasmatic nucleus neurons to optic nerve stimulation in rat hypothalamic slice preparation*. *Brain Res.* 302, 83-89.
- SMITH R. D., TUREK F. D., TAKAHASHI J. S., 1992. *Two families of phase-response curves characterize the resetting of the hamster circadian clock*. *Am. J. Physiol.* 262 (Regulatory Integrative Comp. Physiol., 31), R1149-R1153.
- STEPHAN F. K., ZUCKER I., 1972. *Circadian rhythms in drinking behaviour and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 69, 1583-1586.
- TAKAHASHI J. S., ZATZ M., 1982. *Regulation of circadian rhythmicity*. *Science* 217, 1104-1111.
- TOSINI G., MENAKER M., 1998. *The clock in the mouse retina: melatonin synthesis and photoreceptor degeneration*. *Brain Res.* 789, 221-228.