

Desarrollo del ritmo circadiano de actividad motora en el ratón

A. Díez-Noguera, T. Cambras, M. Ribot y A. Torralba

Departamento de Fisiología Animal
Facultad de Farmacia
08028 Barcelona (España)

(Recibido el 14 de diciembre de 1984)

A. DIEZ-NOGUERA, T. CAMBRAS; M. RIBOT and A. TORRALBA. *Development of the Motor Activity Circadian Rhythm in Mice*. Rev. esp. Fisiol., 41, 275-280. 1985.

The evolutions of the total motor activity (TMA) and the power content of circadian harmonic (PCCH), through time, have been studied in six male mice, during 57 days from weaning. The best correlation between TMA and time is a hyperbolic function, reaching 75 % of the asymptotic value when the animals are 24-25 days old. PCCH values have been adjusted to a hyperbola, reaching 75 % of the asymptote when the animals are 30-34 days old.

Key words: Circadian rhythm, Motor activity, Mouse, Rhythm development.

La primera exposición de los mamíferos a un entorno cíclico se da ya en el útero materno, donde la concentración de nutrientes y hormonas que atraviesa la barrera placentaria hacia la sangre del feto refleja la ritmicidad circadiana de la madre (9).

Aunque algunos de estos ritmos ya se manifiestan claramente en los primeros días de vida del animal, ha de transcurrir un cierto tiempo hasta que éstos queden configurados de forma estable. En la mayoría de los casos, una vez establecido el patrón rítmico, éste irá modificando su amplitud gradualmente hasta adquirir el ritmo característico del animal adulto (2, 5, 11).

En el hombre, al nacer no existe ritmo circadiano de sueño-vigilia, y es en los primeros meses de vida en que los episodios de sueño se concentran a ciertas

horas del día surgiendo así el patrón circadiano (7). Igualmente, el ritmo de temperatura corporal aparece a los 5-9 meses, pero va variando su amplitud, hasta adquirir el aspecto definitivo de la oscilación del adulto, que tiene lugar entre el primer y el séptimo año de vida (1).

En numerosos roedores, y concretamente en el ratón, uno de los parámetros de conducta cuyo ritmo circadiano ha sido más estudiado, es la actividad motora. Sin embargo, no se han encontrado referencias relativas al momento de aparición de dicho ritmo. En el presente trabajo se ha estudiado la evolución del ritmo circadiano de actividad motora del ratón durante los 57 días siguientes al destete, lo cual ha permitido determinar el momento de aparición así como los valores característicos del ritmo del ratón adulto.

Material y Métodos

Se han utilizado ratones Swiss-albino mantenidos en una habitación aislada de influencias acústicas externas, a $21 \pm 1^\circ\text{C}$ y con un ciclo de luz de 12 horas (12L:12D), correspondiendo el período de luz de 9 a 21 horas. Los animales disponían de dieta sólida y líquida *ad libitum*.

La actividad motora se registró mediante 6 unidades sensoras de tipo inductivo (Actisystem® Panlab) conectadas a sus respectivos contadores, y éstos a su vez a una impresora mecánica programada para imprimir los datos cada 15 minutos.

Se colocaron 6 hembras gestantes en la habitación de observación. Entre los 19-21 días después del parto, final del período de lactancia, se seleccionaron 6 ratones machos, procedentes de dos camadas distintas, y se colocaron individualmente en jaulas opacas. Cada jaula se situó sobre una unidad sensora. Los animales se mantuvieron en dichas condiciones durante 57 días.

Los datos procedentes de la impresora, agrupados en períodos de 24 horas, fueron grabados en una cinta magnética mediante un ordenador Tektronix 4051 y sometidos a un análisis de Fourier, obteniendo así los componentes armónicos que forman el ritmo de actividad y el contenido de potencia de cada armónico (3).

Para el tratamiento estadístico de los resultados se llevó a cabo un análisis de la varianza considerando el tiempo como factor de variación. Posteriormente se realizó un estudio de la función de correlación entre el contenido de potencia del armónico circadiano (CPAC) y el tiempo, y entre la actividad motora total diaria (AMT) y el tiempo, a fin de estudiar la evolución de estos dos parámetros desde el primer día del experimento.

Resultados

Actividad motora. La evolución de la distribución de la actividad motora a lo largo del día, para el promedio de los 6 animales, muestra que al principio la actividad se distribuye uniformemente durante las 24 horas. A partir de los días 5-6 los períodos de actividad se restringen progresivamente a la fase oscura del día (fig. 1).

El análisis de la varianza de los valores promedio de la AMT de los 6 animales durante los 57 días del experimento ha mostrado que el tiempo es una causa significativa de variación ($p < 0,01$). De las diferentes funciones ensayadas para estudiar el tipo de correlación existente entre la AMT y el tiempo, la que mejor se ha ajustado a los datos experimentales ha sido una función hiperbólica ($r = -0,7281$, q.e. = $0,81277 \times 10^9$, $X' = 1/X$, $Y' = Y$) (fig. 2). El valor obtenido para la asíntota ha sido de 42.706 ± 3.956 , alcanzándose el 75 % de este valor al cuarto día después del inicio del experimento (24-25 días de edad).

Contenido de potencia del armónico circadiano. El análisis de la varianza de los valores promedio del CPAC expresados en tanto por ciento del promedio de los 6 animales ha mostrado el factor tiempo como causa significativa de variación ($p < 0,05$).

El mejor ajuste para la evolución del CPAC frente al tiempo ha correspondido a una función logarítmica ($r = 0,8486$, q.e. = 257,526, $X' = \ln X$, $Y' = Y$). A pesar de ello, el mejor coeficiente de correlación se ha obtenido mediante una función hiperbólica ($r = 0,9694$, q.e. = 264,976, $X' = 1/X$, $Y' = 1/Y$). Dado que esta función tiende hacia un valor asíntótico, hemos considerado que es más adecuada, a efectos de interpretación.

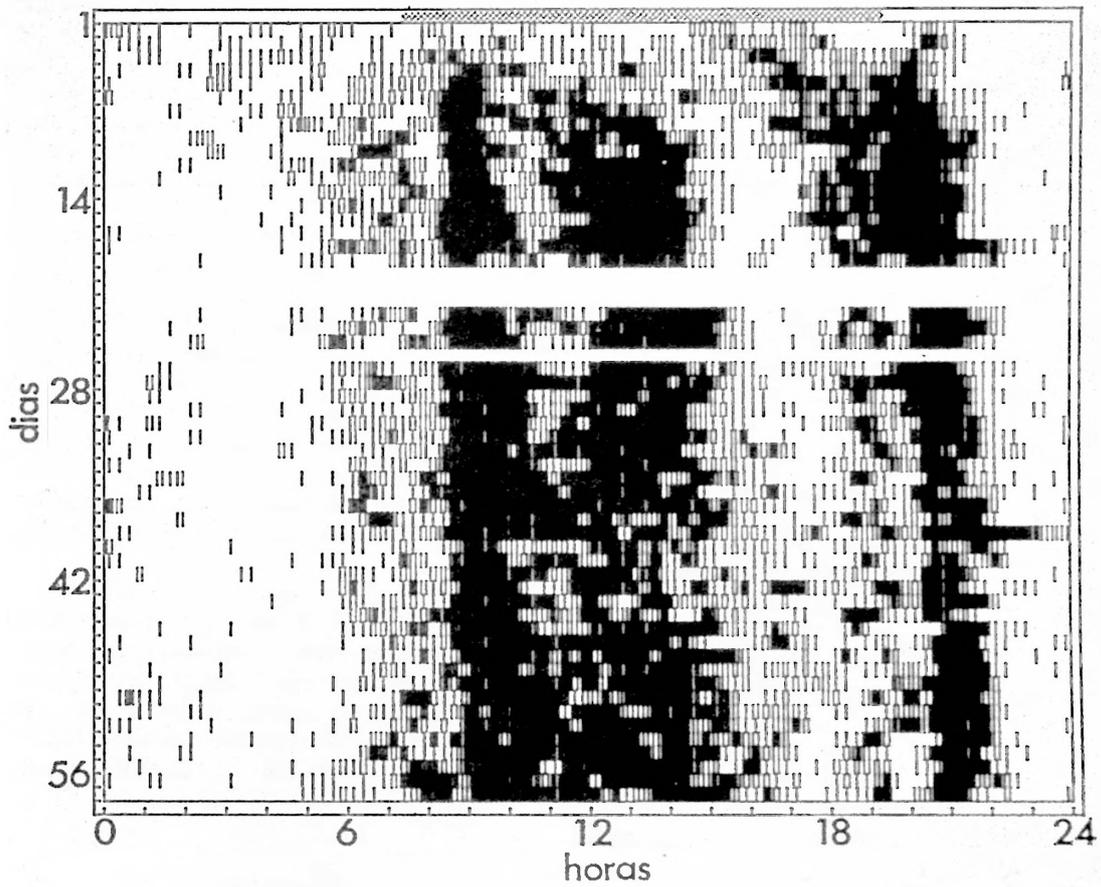


Fig. 1. *Distribución de la actividad motora durante el ensayo.* Cada línea representa 200 unidades arbitrarias de actividad motora. Cada fila de la gráfica representa un día completo de registro. El período de oscuridad corresponde a la zona sombreada. Las indicaciones horarias están referidas al inicio de los períodos de observación.

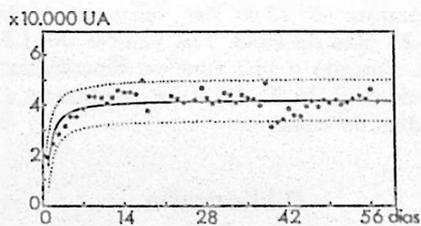


Fig. 2. *Evolución de la actividad motora total respecto al tiempo.* Curva de regresión (—); intervalo de confianza del 95% (...).

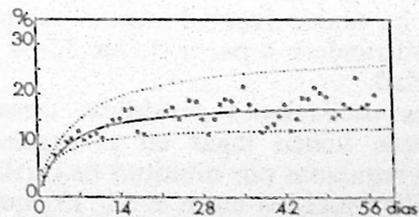


Fig. 3. *Evolución del contenido de potencia del armónico circadiano respecto al tiempo.* Curva de regresión (—); intervalo de confianza del 95% (...).

En la figura 3 se muestra la gráfica de evolución del CPAC y su curva de regresión. El valor de la asíntota ha sido de 21,14 %, alcanzándose el 75 % de este valor a los 11 ± 2 días del experimento (30-34 días de edad).

Discusión

Los resultados obtenidos en el presente experimento muestran que la actividad motora del ratón aumenta diariamente hasta llegar a un valor asintótico. El 75 % de este valor se alcanza sobre el día 24 después del nacimiento. Cabe señalar que esta edad coincide aproximadamente con el inicio de la capacidad sexual del individuo (12). En otras especies las diferentes fases de la evolución de la AMT se han asociado con fases del desarrollo de ciertas capacidades fisiológicas. Así, en el gato (6) se han relacionado con el desarrollo de los sistemas visual y auditivo y con la maduración del SNC. Los resultados del presente experimento sugieren la existencia de alguna relación entre los sistemas de control de la actividad motora y de la función endocrina.

Para la determinación del carácter circadiano del ritmo de actividad motora, se ha usado el CPAC ya que este parámetro no se ve afectado por los cambios de sensibilidad de las unidades sensoras, ni por el nivel medio de actividad del animal (3). La evolución del CPAC también ha tenido lugar de forma asintótica estabilizándose a partir de los 30-34 días de edad.

Las oscilaciones periódicas circadianas que tienen lugar en el organismo están reguladas por multitud de osciladores sincronizados entre sí (8, 13) que se encuentran en su mayor parte en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ) (10). El NSQ presenta actividad circadiana ya desde el primer día de vida del animal, mientras que las funciones

por él reguladas no la presentan hasta las primeras semanas o meses de vida (4). Se deduce que la manifestación de los ritmos de estas funciones, incluyendo la actividad motora, se inicia con la sincronización entre los diferentes osciladores. En el presente experimento, la evolución creciente del carácter circadiano del ritmo de actividad motora sugiere que la sincronización entre los osciladores tiene lugar en forma progresiva y no a partir de un día determinado. De este modo se puede considerar la existencia de un período de maduración, en el que los osciladores se van acoplando hasta funcionar de forma sincronizada y estable, tal como tiene lugar en los animales adultos, pudiendo considerarse como tales a partir del día 30 de vida aproximadamente.

Por otra parte conviene señalar que, dado que la mayoría de las funciones biológicas siguen ritmos circadianos, sería recomendable, a nivel experimental, tener siempre en cuenta la edad de los animales a fin de que los parámetros a estudiar presenten ya la ritmicidad correspondiente al estado adulto.

Resumen

Se estudia la evolución respecto al tiempo de la actividad motora total (AMT) y del contenido de potencia de armónico circadiano (CPAC) de seis ratones machos, durante 57 días a partir del destete. La mejor correlación entre la AMT y el tiempo es de tipo hiperbólico, alcanzándose el 75 % del valor asintótico a los 24-25 días de edad. Los valores del CPAC se han ajustado a una función hiperbólica, alcanzándose el 75 % del valor asintótico a los 30-34 días de edad.

Bibliografía

1. ABE, K., SASAKI, H., TAKEBAYASHI, K., FUKUI, S., y NAMBU, H.: *J. Interdiscip. Cycle Res.*, **9**, 211-216, 1979.
2. DAVIS, F. C.: En «Handbook of behavioral neurobiology: Biological rhythms» (As-

- choff, J., ed.). Plenum Far. Nueva York, 1981, vol. 4, pp. 257-274.
3. Díez-NOGUERA, A.: Tesis doctoral. Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona, 1983.
 4. FUCHS, J. L. y MOORE, R. Y.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 1204-1208, 1980.
 5. KANNO, Y.: *Jap. J. Vet. Sci.*, **40**, 591-602, 1978.
 6. LEVINE, M. S., HULL, C. D. y BUCHWALD, N. A.: *Dev. Psychobiol.*, **13**, 357-372, 1980.
 7. MEIER-KOLL, A., HALL, U., HELLWIG, U., KOTT, G. y MEIER-KOLL, V.: *Chronobiologia*, **5**, 425-440, 1978.
 8. PAVLIDIS, T.: *J. Theor. Biol.*, **22**, 418-436, 1969.
 9. REPERT, S. M., CHEZ, R. A., ANDERSON, A. y KLEIN, D. C.: *Pediatr. Res.*, **13**, 788-791, 1979.
 10. RUSAK, B.: En «Vertebrate circadian systems» (Aschoff, J., Daan, S. y Gross, G. A., eds.). Springer-Verlag, Berlin, 1982, pp. 62-74.
 11. TAKAHASHI, K., HANADA, K., KOBAYASHI, K., HAYAFUJI, C., OTANI, S. y TAKAHASHI, Y.: *Endocrinology*, **104**, 954-961, 1979.
 12. UFAW: The UFAW handbook on the care and management of laboratory animals. Churchill Livingstone, Edimburgo, 1972, pp. 188-189.
 13. WINFREE, A. T.: *J. Theor. Biol.*, **16**, 15-42, 1967.

