



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

VARIACIONES NICTEMERALES EN EL APRENDIZAJE Y LA
MEMORIA ESPACIAL EN LAS HEMBRAS DEL RATÓN DE
LOS VOLCANES *NEOTOMODON ALSTONI*: EFECTO DE LA
OBESIDAD.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGA

P R E S E N T A:

ALEJANDRA BARRIOS RIVERA



DIRECTOR DE TESIS:

Dr. MANUEL MIRANDA ANAYA

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Hoja de datos del jurado

1. Datos del alumno
Barrios
Rivera
Alejandra
56 50 64 62
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Ciencias
Biología
302652312
2. Datos del tutor
Doctor
Manuel
Miranda
Anaya
3. Datos del sinodal 1
Doctor
René de Jesús
Cárdenas
Vázquez
4. Datos del sinodal 2
Doctora
Pilar
Durán
Hernández
5. Datos del sinodal 3
M. en C.
Enrique
Moreno
Sáenz
6. Datos del sinodal 4
Bióloga
Vania Patricia
Carmona
Alcocer
7. Datos del trabajo escrito
Variaciones nictemerales en el aprendizaje y la memoria espacial en las hembras del ratón de los volcanes *Neotomodon alstoni*: efecto de la obesidad.
58 p.
2010

DEDICATORIA

A mis padres, María del Carmen Rivera y Roberto Barrios

A mi hermano, Carlos Barrios

Son mi fuerza e impulso,
Gracias por su infinito amor.

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá por sus enseñanzas, ser un ejemplo de fortaleza, te amo y admiro.

A mi papá porque siempre has creído en mí y me has querido tanto como yo a tí.

A mi hermano del alma que quiero con todo mi ser, por lo que hemos superado, lo que has logrado y ser mi ejemplo.

Con gran amor a mi tiita Ana, gracias por el apoyo en los momentos más difíciles y ser mi segunda madre, Lau, Mar y Jorge por su hospitalidad y mucho amor, son mi familia.

Para mis primos queridos Lau, Mar, Vlado, Boris, Shei, Dano, Beto y no termino...no puedo pedir mejor familia, somos grandes!.

A Miguel por tanto amor, paciencia y por todos y cada uno de los momentos.

A mis amigas de vida: Laurita gracias por siempre levantarme el ánimo, echarme porras y ese corazón tan grande, Val por siempre estar pase lo que pase, Pau por tan bonita sonrisa, Linda que al crecer juntas hemos logrado mucho y Dane VIP porque todo lo sabes, eres nuestra guía ROJI je. A todas por compartir nuestras locuras y toda una vida de fiesta, las quiero!

Con mucho cariño a Bris y Chio, gran carrera y lo que nos falta!

Mónica, Mine, Oscar, Arturito, Melba, que gracias a ustedes pase cinco años de grandes momentos.

Jimenita por siempre estar al pendiente de mí y de los míos, te quiero muchísimo.

A Felipe por todas las pláticas, Jesús por tan bonita compañía, Carlitos por tu confianza y cariño, Regina por ser ejemplo y guiarme en este papeleo, Xarini, Maribel, Jaime, Yolo, Paquito, Mildrette, Nihai, Itzuri, Tort, Gabychu, Luisita, GRACIAS.

Aquiles, que siempre me levantas el ánimo, tan buenas pláticas, grandes consejos te quiero! y a los corales, Chofs y Ramón por compartir el gusto bajo el agua.

A mi súper equipo de laboratorio: Vania, Carlitos, Cinthia, Javier, Ivette, Marce y Citla, a todos por las experiencias y enseñanzas que me han brindado.

A la generación 33 y CC por tan bonita convivencia, aprendí mucho de cada uno, a Estela y Lidia por sus enseñanzas y entrega.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la guía de mi queridísimo tutor Dr. Manuel Miranda, gracias por todo el apoyo y confianza y a mi maestro Enrique Moreno por adentrarme en esto, los quiero.

Al M. en C. Agustín Carmona por todas las facilidades que me brindó con los animales.

Al jurado por su tiempo y observaciones.

En especial a Jimena, Javier, Citlalli y Jesús, por sus manos y valiosísimo tiempo en este trabajo.

ÍNDICE

APARTADOS	PÁGINAS
1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
2.1. Memoria.....	2
2.1.1. Memoria espacial.....	3
2.1.2. ¿Los animales tienen memoria de referencia espacial (episódica)?.....	5
2.2. Aprendizaje y memoria espacial mediada por el hipocampo.....	5
2.2.1. Anatomía del hipocampo y potenciación a largo plazo (PLP).....	5
2.2.2. Células de lugar que codifican para la posición en el espacio.....	9
2.3. Prueba de Laberinto Acuático de Morris (LAM).....	10
3. ANTECEDENTES.....	12
3.1. Biología del ratón de los volcanes.....	12
3.1.1. <i>N. alstoni</i> como modelo biológico de obesidad.....	13
3.1.2. Análisis de triglicéridos y glucosa en <i>N. alstoni</i>	14
3.2. Ritmos circadianos y memoria hipocampo-dependiente.....	15
3.3. Obesidad y memoria.....	16
3.4. Ritmos circadianos y obesidad.....	19
4. JUSTIFICACIÓN.....	21
5. HIPÓTESIS.....	22
6. OBJETIVO GENERAL.....	23
7. OBJETIVOS PARTICULARES.....	23
8. MATERIAL Y MÉTODO.....	24
8.1. Obtención y mantenimiento de los animales.....	24
8.2. Prueba de Laberinto Acuático de Morris (LAM).....	25
8.2.1. Prueba de plataforma oculta.....	28
8.2.2. Prueba de plataforma ausente.....	29
8.2.3. Prueba de memoria y aprendizaje a largo plazo con plataforma ausente: día 15.....	29
8.2.4. Prueba de plataforma visible.....	30

8.3. Análisis de velocidad de nado.....	30
8.4. Peso corporal.....	30
8.5. Obtención de plasma sanguíneo.....	31
8.6. Análisis de datos.....	31
9. RESULTADOS.....	33
9.1. Prueba con plataforma oculta.....	33
9.1.1. Porcentaje de animales que encuentran y no la plataforma.....	36
9.2. Prueba de plataforma ausente, 5to día de prueba.....	37
9.3. Prueba de memoria y aprendizaje a largo plazo con plataforma ausente: día 15.....	40
9.4. Prueba de plataforma visible.....	43
9.5. Velocidad de nado.....	43
9.6. Análisis de triglicéridos y glucosa.....	44
9.7. Consumo de alimento.....	44
10. DISCUSIÓN.....	45
10.1. Prueba de aprendizaje y memoria a corto plazo (adquisición).....	46
10.2. Consolidación de la memoria.....	47
10.3. Memoria a largo plazo.....	48
10.4. Análisis de triglicéridos y glucosa.....	49
11. CONCLUSIONES.....	52
12. GLOSARIO.....	53
13. BIBLIOGRAFÍA.....	55

1. RESUMEN

La obesidad es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, esta condición se ha relacionado con un aumento de riesgo en las enfermedades relacionadas con la hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina y las enfermedades del corazón, recientemente, algunos hallazgos también indican que la obesidad puede comprometer las capacidades cognitivas, en particular aquellas relacionadas con los procesos de memoria y aprendizaje.

El ratón de los volcanes, *Neotomodon alstoni* mantenido en cautiverio desarrolla obesidad, en un alto porcentaje de animales, sin necesidad de una dieta específica, siendo ésta más severa en las hembras. El objetivo de este trabajo fue evaluar el desempeño nictemeral en la prueba de laberinto acuático de Morris (LAM) en las hembras *N. alstoni* y determinar si la condición de obesidad tenía efectos sobre el aprendizaje y la memoria espacial (lo que incluye la identificación, codificación, almacenamiento y recuperación de la información sobre la disposición de los objetos o rutas específicas) a corto y largo plazo. Para ello se emplearon dos grupos de hembras adultas: el primero conformado por 8 controles (entre 40-54 g) y 10 obesas (84-104 g, 8-11 meses de edad); el segundo grupo constó de 6 controles (entre 36-55 g) y 5 obesas (70-80 g, 12-15 meses de edad). Ambos grupos se mantuvieron en condiciones LO 12:12, agua y comida *ad libitum*. La prueba de adquisición consistió en cuatro ensayos por día durante cuatro días consecutivos, con un intervalo de 15 minutos entre cada ensayo. La retención o consolidación de la memoria se evaluó 24 horas después de la última adquisición con plataforma ausente y la memoria a largo plazo se determinó en el quinceavo día del experimento. Las pruebas se realizaron en dos fases opuestas a cada grupo: a medio día (fotofase) y a media noche (escotofase) invirtiendo el orden de inicio para cada grupo. Adicionalmente, se evaluó si existía alguna correlación entre los niveles de glucosa y triglicéridos (TG) con la eficiencia en el desempeño de la prueba.

Los resultados obtenidos indicaron que la condición de obesidad disminuye el aprendizaje y la memoria a corto plazo. La hora del día en que se realizó la prueba no pareció afectar el desempeño de la misma, sin embargo hay una tendencia a realizar mejor la tarea de consolidación de la memoria y el aprendizaje durante la escotofase. Los animales presentaron retención 24 horas posteriores a la adquisición de la prueba y diez días fueron suficientes para que *N. alstoni* reflejara déficits en la memoria a largo plazo. Finalmente, en estudios previos y en desarrollo, se ha encontrado que las hembras obesas muestran altas concentraciones basales de TG y glucosa, por lo que hay la posibilidad de que exista una correlación entre los niveles altos de estos parámetros respecto al desempeño en la prueba en animales con mayor rango de peso, que pudieran causar un daño fisiológico en el proceso de aprendizaje y memoria espacial.

Apoyado por PAPIIT IN202808

2. INTRODUCCIÓN

En los seres humanos los mecanismos más importantes a través de los cuales el medio altera la conducta son el aprendizaje y la memoria. El aprendizaje es un proceso de adquisición por el que se incorporan nuevos conocimientos y/o nuevas conductas y formas de reaccionar al ambiente, mientras que la memoria es el proceso mediante el cual, el conocimiento es codificado, almacenado y posteriormente recuperado. Ambos, son procesos psicológicos y fisiológicos íntimamente relacionados (interdependientes) a través de los cuales los organismos manejan y elaboran la información proporcionada por los sentidos (percepción) (Kandel, *et al.*, 2000).

2.1. MEMORIA

La memoria es una red de funciones complejas que se relacionan entre sí para el manejo de información y su propósito es clasificar, codificar, almacenar y recuperar información relevante para el sujeto. Se clasifica en dos sistemas (figura 1): memoria a corto plazo y memoria a largo plazo, ésta última a su vez se divide en memoria declarativa (explícita), referente a la información que convencionalmente se transmite o se expresa y en la memoria de procedimiento o no declarativa (implícita), que representa la información motora y las habilidades de percepción que no pueden ser transmitidas oralmente (Tulving y Markowitsch, 1998, Rains, 2004). Por otro lado, la memoria espacial es un tipo de memoria que no puede ser asignada estrictamente a uno de estos sistemas de clasificación, ya que en ella se incluyen aspectos de ambas (Moscovitch, *et al.*, 2006), sin embargo, es la de principal interés en el presente trabajo.

2.1.1. Memoria espacial

De acuerdo con Carrillo *et al.* (2009), la cognición o memoria espacial se obtiene a través de la conducta exploratoria e instintiva en todas las especies animales, incluida la humana. Este tipo de comportamiento puede ser considerado como una expresión de curiosidad natural o quizá represente la necesidad de adquirir información cuando el sujeto enfrenta un nuevo ambiente o estímulo.

La memoria espacial se define como la función del cerebro responsable de la identificación, codificación, almacenamiento y recuperación de la información espacial sobre la disposición de los objetos o rutas específicas. La información obtenida de estos recursos es organizada y utilizada por dos procesos: estrategia egocéntrica y/o estrategia allocéntrica.

- Estrategia egocéntrica

Se basa en la información proporcionada por señales del cuerpo, por lo tanto es independiente de las señales espaciales. Cuando se utiliza esta estrategia el sujeto puede ser su propio punto de referencia y entonces la posición de otros objetos se define en relación directa con su posición en el espacio, por ejemplo, cuando se utilizan las direcciones convencionales (izquierda, derecha, hacia adelante o hacia atrás).

- Estrategia allocéntrica

Depende de señales visuales, donde el sujeto memoriza la ubicación (objetivo) en relación a las señales de referencia del entorno, lo que significa que está basada en una representación espacial. La ubicación de un objeto en particular se establece a través de un sistema de coordenadas que son independientes del observador, por lo que utiliza puntos de referencia.

Existen dos formas de procesar la memoria espacial (figura 1), a corto plazo o memoria activa (memoria “de trabajo”) y almacenamiento a largo plazo de la ubicación espacial (memoria de referencia). La primera permite el almacenamiento temporal o una cantidad limitada de información espacial, la cual se mantiene disponible para su acceso inmediato (reconocimiento visual de objetos), mientras que la de largo plazo, de acuerdo al sistema propuesto por Olton en 1979, citado en Carrillo (2009), designa el tipo de memoria involucrada en la obtención de información espacial en diferentes ensayos o pruebas. En contraste con la memoria de trabajo espacial, la memoria de referencia espacial exhibe mayor capacidad, duración y resistencia a la interferencia.

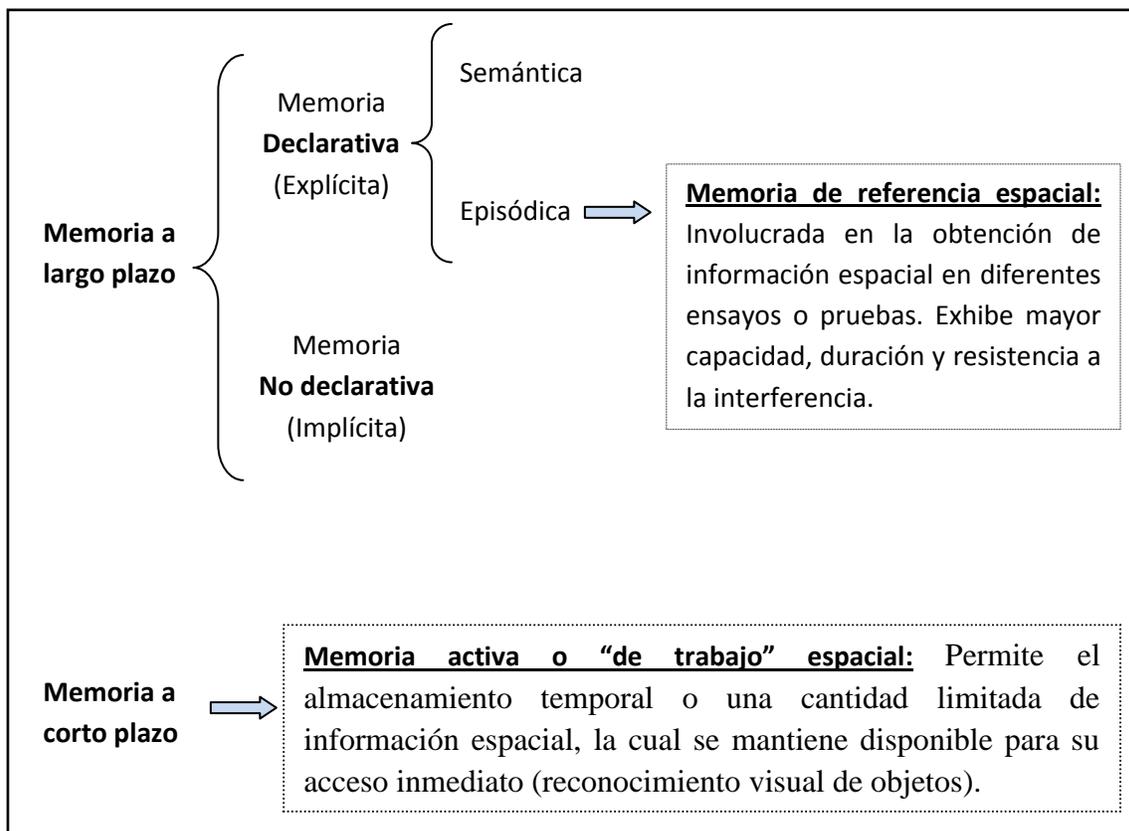


Figura 1. Clasificación del sistema de memoria. La memoria espacial se divide en memoria activa o “de trabajo” y memoria de referencia (señalada dentro de los recuadros; basado en Carrillo, et al., 2009).

2.1.2. ¿Los animales tienen memoria de referencia espacial (episódica)?

A pesar de que existen opiniones acerca de que los animales no tienen lenguaje ni conciencia, existe la posibilidad de que algunos animales formen una memoria explícita y “episódica” en carácter. Esta categoría de memoria es a la que Clayton y Dickinson (1998) llaman “similar a episódica” o “episodic-like”, en la que los animales pueden recordar el qué, dónde y cuándo de eventos discretos, manifestándolo en su conducta y se clasifica dentro de la memoria declarativa.

Antes de considerar la posibilidad de que existe memoria similar a episódica en animales, es importante mencionar que para ello ni el lenguaje, ni el sentido del “yo” es indispensable. El eje básico de la memoria similar a episódica es que pueda codificar y recordar características específicas de eventos. Las señales visuales presentes en la prueba de laberinto acuático, proporcionan las bases para que el animal forme una representación o “mapa” del espacio utilizando las “células de lugar” del hipocampo (ver apartado 2.2.2). Este mapa es aprendido rápidamente y se mantiene estable durante los días o semanas de pruebas (Morris, 2001).

2.2. APRENDIZAJE Y MEMORIA ESPACIAL MEDIADA POR EL HIPOCAMPO

2.2.1. Anatomía del hipocampo y potenciación a largo plazo (PLP)

Carew (2000) señala que la estructura neural implicada en el aprendizaje espacial es la formación hipocámpica. El hipocampo (figura 2) es una estructura cortical y bilateral que forma parte importante del cerebro, su nombre deriva de la palabra griega que significa “caballo de mar”. El término “formación hipocámpica” es usado para describir al

hipocampo junto con las estructuras asociadas al mismo, las cuales incluyen el giro dentado y el subículo. La principal conexión con el hipocampo se realiza en la **corteza entorrinal**, misma que se encuentra en la parte posterior de la estructura y se conecta con otras áreas corticales. La segunda en importancia se lleva a cabo mediante el **fórnix**, que conecta con las estructuras más profundas del cerebro.

Una característica notable de la anatomía hipocámpica es que los circuitos neurales internos son muy regulares a lo largo de su eje longitudinal: los cuerpos celulares y las proyecciones de las neuronas principales (células piramidales) están alineadas en una sola capa. De la misma manera, existe una disposición regular de las neuronas en una estructura asociada llamada **giro dentado**, donde las células principales son las **granulares**.

Las subdivisiones del hipocampo se denotan como Cornus Ammonis (CA): CA1, CA2, y CA3, las vías en el hipocampo se ilustran en la figura 2 y son: (1) **el patrón perforante**, que se origina en la corteza entorrinal a las células granulares del giro dentado; (2) las **fibras musgosas**, que conectan las células granulares dentadas con las neuronas piramidales de CA3; (3) la vía **colateral de Schaffer** de los axones piramidales de CA3, hacen sinapsis con las células piramidales de CA1, y (4) las **conexiones comisurales**, que pasan a través de una estructura llamada fimbria hacia las células piramidales de CA1. En el hipocampo, hay un circuito trisináptico, que consiste en: (1) la conexión de la corteza entorrinal a las células granulares dentadas a través de la vía perforante, (2) la conexión de las células granulares a las células piramidales de CA3 vía fibras musgosas y (3) la conexión de las neuronas piramidales de CA3 con las de CA1 a través de la vía colateral de Schaffer (figura 2 tomada de Kandel, *et al.*, 2000).

Cada una de estas vías es muy sensible a la historia de actividad previa. Un tren de estímulos de alta frecuencia (una tetania) en cualquiera de las tres vías sinápticas aumenta la amplitud de los potenciales postsinápticos excitatorios (PPSE) en las neuronas hipocámpicas. Esta facilitación recibe el nombre de potenciación a largo plazo (PLP, figura 3) y se dará mayor importancia a la que ocurre en la vía colateral de Schaffer ya que tiene una implicación sobre la memoria (Fedulov, *et al.*, 2007).

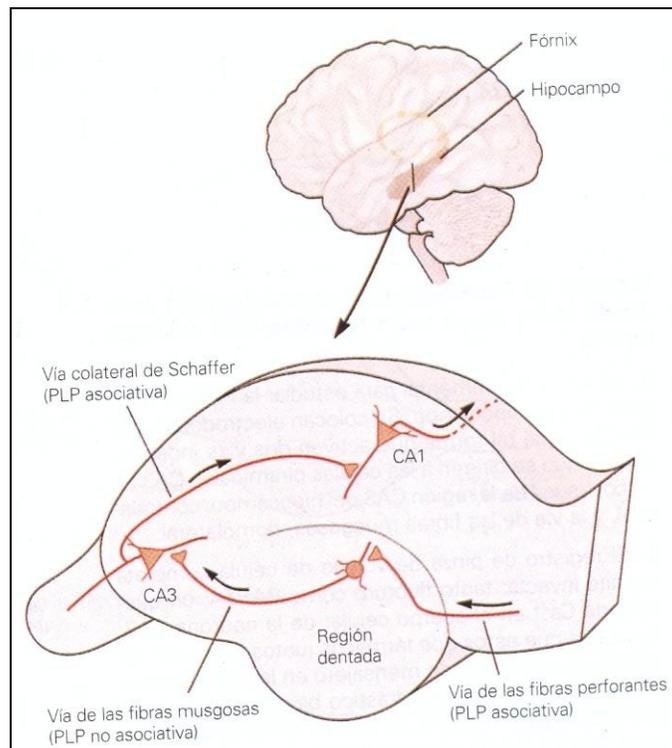


Figura 2. Circuito trisináptico del hipocampo. Las flechas denotan la dirección del flujo de impulsos (Kandel, *et al.*, 2000).

De acuerdo a Kandel *et al.* (2000), la inducción de la PLP en la región CA1 del hipocampo requiere de cuatro factores postsinápticos: despolarización postsináptica, activación de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), entrada de Ca^{2+} y activación por el Ca^{2+} de varios

sistemas de segundo mensajero en la célula postsináptica. La PLP es una modificación de la potencia de las sinapsis producida por estimulación eléctrica de las vías sinápticas.

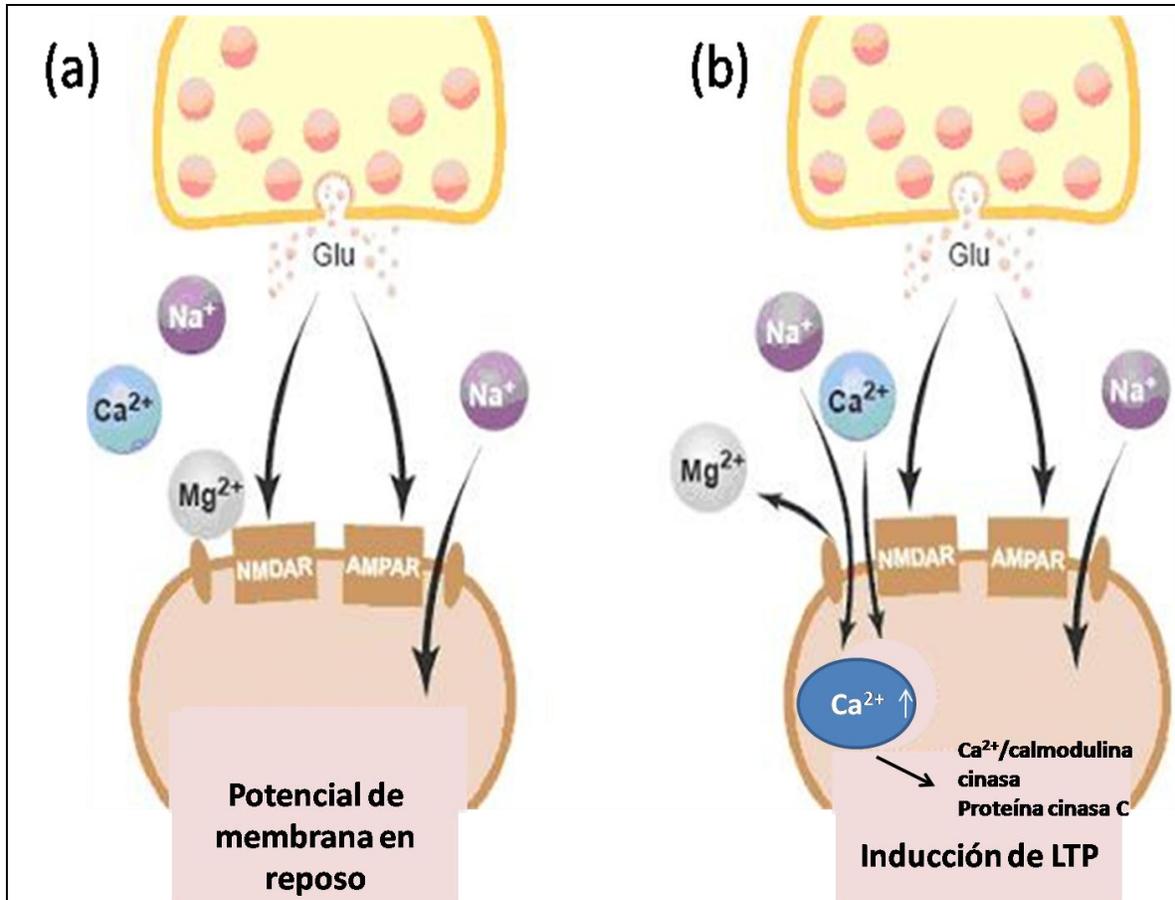


Figura 3. Obtención y mantenimiento de PLP en el hipocampo. La inducción de la PLP es postsináptica. (a) En una sinapsis no potenciada, el neurotransmisor glutamato es liberado y actúa en diferentes receptores para glutamato, principalmente en receptores AMPA. Los receptores de NMDA se encuentran bloqueados por Mg²⁺. (b) La estimulación tetánica despolariza la célula postsináptica, permitiendo la liberación de Mg²⁺ que se encuentra bloqueando y permite que el glutamato active los receptores NMDA, permitiendo la entrada de Ca²⁺ y Na⁺. Los iones de Ca²⁺ que entran en la célula postsináptica actúan como segundos mensajeros, activando Ca²⁺/calmodulina quinasa II (CaMKII) y proteína quinasa C (Hill, *et al.*, 2008).

2.2.2. Células de lugar que codifican para la posición en el espacio

En 1971, John O'Keefe y John Dostrovsky, (citado en Carew, 2000) realizaron el notable descubrimiento de que el hipocampo contiene un mapa cognitivo del ambiente espacial en el que se mueve el animal. La localización del animal en un espacio determinado está codificada por el ritmo de activación de células piramidales individuales, precisamente las mismas células que experimentan PLP cuando sus vías son estimuladas eléctricamente.

Un hipocampo de ratón tiene aproximadamente un millón de células piramidales. Cada una de estas células es, en potencia, una célula de lugar que codifica una posición en el espacio. Cuando el animal cambia de sitio, se activan diferentes células de lugar en el hipocampo. Por lo anterior, se piensa que el animal forma un campo de lugar, una representación interna del espacio que ocupa.

Si la PLP es un mecanismo sináptico de mantener a lo largo del tiempo un mapa espacial coherente, los defectos de la PLP deberían interferir en la memoria espacial. Richard Morris demostró que cuando se bloquean los receptores NMDA mediante la inyección de un antagonista farmacológicamente en el hipocampo, el animal no halla el camino a la plataforma oculta en la prueba del laberinto acuático (Kandel, *et al.*, 2000).

2.3. PRUEBA DE LABERINTO ACUÁTICO DE MORRIS (LAM)

Estudios conductuales en modelos animales, como roedores, han contribuido ampliamente a analizar los mecanismos específicos asociados al hipocampo y el lóbulo temporal que son estructuras críticas para el aprendizaje y la memoria (Stranahan y Mattson, 2008).

La prueba de laberinto acuático (LAM), desarrollada por Richard Morris, es uno de los modelos mejor caracterizados para el estudio del aprendizaje espacial hipocampo-dependiente. En este modelo, debido a que los roedores muestran una conducta aversiva al agua, se ven motivados a salir de ésta al encontrar la plataforma oculta bajo la superficie de agua. Consiste en colocar una plataforma, la cual permanece en una posición fija respecto a varias señales visibles en el exterior de la tina. Se mide el tiempo en que el roedor encuentra la plataforma (latencia), sube a ella y es retirado del agua. Durante las pruebas, el ratón aprende a nadar directamente a la plataforma, a pesar de la posición inicial en la que se le coloque dentro de la tina. La primera vez la localiza de manera azarosa y mediante ensayos repetitivos logra ubicar la plataforma utilizando pistas visuales para orientarse (Morris, 2001). Como una prueba adicional para observar qué tanto aprendió la localización de la plataforma, se realizan pruebas subsecuentes en donde la plataforma es retirada y se observa el tiempo de nado que el animal pasa en el cuadrante objetivo, que es el cuadrante donde se encontraba la plataforma (Carew, 2000).

Esta prueba requiere codificación aloécéntrica porque se basa en señales visuales externas. Es fundamental mencionar que en roedores también se emplea la “memoria similar a episódica” (Morris, 2001).

A esta versión de la prueba de Morris, se le conoce como aprendizaje espacial, ya que la solución del problema requiere que el roedor asocie la posición de la plataforma en el espacio, mediante las señales visuales dentro del ambiente. Para aprender esta prueba, el ratón debe codificar la relación espacial entre las señales (Carew, 2000).

El rendimiento o desempeño de los animales en la prueba de LAM se ve afectado por lesiones en el hipocampo, así como por ingesta de fármacos, genética e inducción viral que interfieren la neurotransmisión en el hipocampo (Nakazawa, *et al.*, 2004). Por el contrario, la función sináptica del hipocampo puede mejorarse mediante manipulaciones ambientales y genéticas (Stranahan y Mattson, 2008).

3. ANTECEDENTES

3.1. BIOLOGÍA DEL RATÓN DE LOS VOLCANES

El ratón de los volcanes (figura 4) es endémico de México; pertenece al orden *Rodentia*, suborden *Myomorpha*, familia *Muridae*, subfamilia *Sigmodontinae*, género *Neotomodon* y especie *alstoni*. Su distribución se restringe al Eje Neovolcánico Transversal, habitando las partes altas de las montañas en bosque de pino-oyamel y en las partes bajas de pino-encino (Aranda, *et al.*, 1980).

El ratón de los volcanes mide aproximadamente 200 mm de largo, incluyendo cuerpo y cola; el pelaje dorsal es color sepia oscuro y la región ventral blanca; la cola es oscura, a excepción de la punta que tiene un color más claro (Davis y Follansbee, 1945; Aranda, *et al.*, 1980). Las hembras adultas tienen un peso promedio de 53.2 g, mientras los machos pesan en promedio 48.2 g (Estrada, 1978). Es de hábitos nocturnos, iniciando su actividad al atardecer y terminando cerca de la media noche, con un máximo entre las 8 y las 9 de la noche, su alimentación se basa en el polen de gramíneas, raíces, plantas herbáceas, frutos y pequeños invertebrados (Davis y Follansbee, 1945; Aranda, *et al.*, 1980).

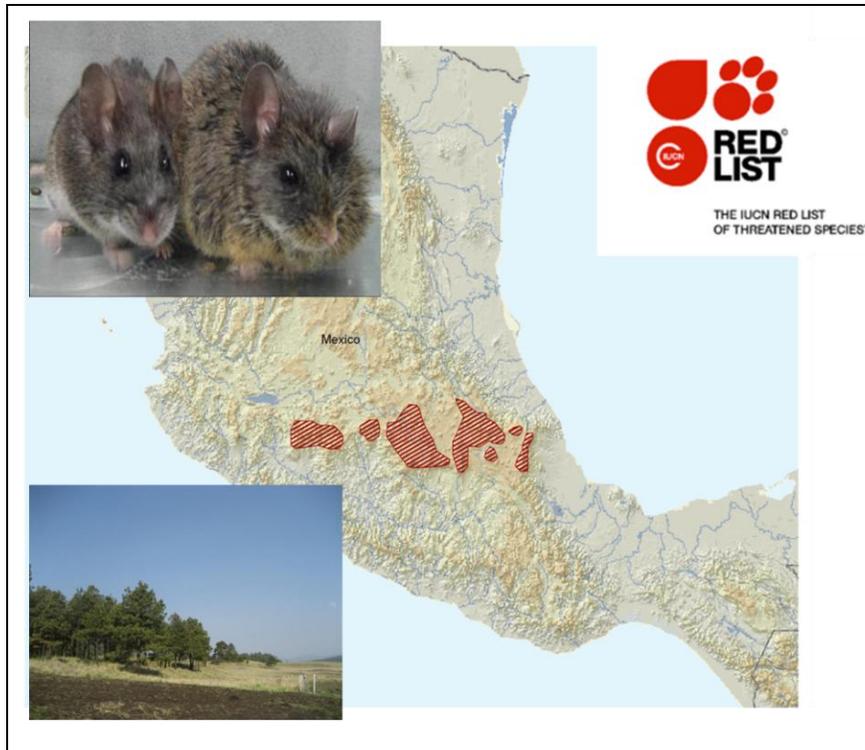


Figura 4. Distribución del ratón de los volcanes *N. alstoni* (tomado de: <http://www.iucnredlist.org/apps/redlist/details/14600/0>).

3.1.1. *Neotomodon alstoni* como modelo biológico de obesidad

El ratón de los volcanes mantenido en cautiverio presenta una incidencia del 9.9% en la formación de lipomas, siendo más severo el estado de crecimiento en las hembras (Carmona, 1994); la presencia de estas neoplasias benignas está ligada con el desarrollo de obesidad (Diego, 1999). Asimismo, el 60% de los animales mantenidos en cautiverio desarrollan la condición de obesidad, cabe señalar que el peso de las hembras es significativamente mayor respecto al de los machos (Carmona, 1994; Estrada, 1978), por lo anterior su estudio puede resultar ventajoso como modelo biológico de obesidad, siendo importante mencionar que el peso lo adquieren sin necesidad de suplementos en su dieta.

Diego (1999) reportó que los ratones con lipomas, presentan esteatosis hepática microvacuolar, hipertrofia de los hepatocitos e hipertrigliceridemia con respecto a los ratones en cautiverio sin lipomas y los animales silvestres. Estos resultados indican que la esteatosis hepática en esta especie se asocia a la presencia de lipomas y a la obesidad.

Carmona (1994) y Diego (1999) sugieren que la presencia de lipomas, esteatosis hepática y el desarrollo de obesidad se deben a diversos factores genético-ambientales y constituyen el síndrome metabólico.

Por los estudios realizados, las hembras *N. alstoni* pueden constituir un modelo animal adecuado para el estudio de la obesidad.

3.1.2. Análisis de triglicéridos y glucosa en *N. alstoni*

Diego (1999) analizó concentraciones de triglicéridos (TG) en machos y hembras *N. alstoni* (300 a 350 días de edad), encontró que los animales con peso de 60.54 ± 5.62 g presentan altos niveles de TG, en un intervalo de 124.80 a 348.40 mg/dL, mientras que los animales silvestres (en el presente estudio los controles) con peso de 43.75 ± 2.09 g presentan un rango de 51.10 a 65.50 mg/dL. Es importante señalar que no encontró diferencias significativas en la concentración sérica de TG entre las hembras y los machos. Por otro lado, Carmona (2006) reportó que a los diez meses de seguimiento las hembras con lipomas muestran un incremento estadísticamente significativo en los TG con respecto del nivel observado en las hembras sin lipomas. Nuevamente a los doce meses de cautiverio, las hembras con lipomas vuelven a mostrar un aumento estadístico significativo de los TG y éste se prolongó hasta los catorce meses de seguimiento. En complemento a este estudio, reportó que los ratones machos y hembras obesos con lipomas muestran un incremento

estadísticamente significativo de su glucosa plasmática a los 30, 60, 90 y 120 minutos en la prueba de tolerancia a la glucosa (PTG) con respecto a los silvestres, además el nivel plasmático de glucosa no retornó a su valor basal después de este lapso de tiempo. Lo que en resumen indica que la obesidad en esta especie, está vinculada a hipertrigliceridemia, hiperglucemia e intolerancia a la glucosa.

3.2. RITMOS CIRCADIANOS Y MEMORIA HIPOCAMPO-DEPENDIENTE

Existe relación entre la inestabilidad de los ritmos circadianos y el deterioro cognitivo, tanto en humanos (Bonnet, 1989) como en roedores (Antoniadis, 2000).

En los mamíferos, los ritmos circadianos están controlados por el núcleo supraquiasmático (NSQ) localizado en el hipotálamo, mismo que actúa como un marcapaso interno, coordinando un ritmo diario con un periodo cercano a 24 horas; factores externos como la luz, las comidas y el contacto social actúan como señales que ajustan el reloj a un periodo preciso de 24 horas (DeCoursey, 2004; Craig y McDonald, 2008).

Diversos procesos cognitivos pueden ser afectados por cambios en el ciclo de iluminación de tal modo que un animal sano requiere de un tiempo de transición que le permita adaptarse a un nuevo horario. Devan *et al.* (2001) han demostrado que el cambio en el fotoperiodo mediante adelantos de 3 horas diarias por 6 días consecutivos, durante la adquisición en la prueba de LAM, interfiere en la memoria a largo plazo en ratas machos Long-Evans. Un resultado similar fue observado por Craig y McDonald (2008) quienes demostraron que los cambios crónicos del fotoperiodo inducen déficits en los procesos de aprendizaje y memoria espacial en ratas machos Long-Evans (muestran mayor latencia y

mayor número de rutas para encontrar la plataforma oculta) en la prueba de laberinto acuático, respecto a los cambios agudos y controles. Ambas investigaciones sugieren un vínculo entre deficiencia cognitiva especialmente en la recuperación de la memoria durante el ajuste al cambio en el ciclo de luz y oscuridad.

Asimismo, existe la posibilidad de que el NSQ interfiera en el proceso de consolidación de la memoria en el hipocampo, como consecuencia secundaria de la influencia en los patrones de sueño, ya que se sabe que daños en el NSQ en ratas ocasionan trastornos en la cantidad, continuidad y organización de los ciclos de sueño. Estos efectos del marcapaso en el sueño son relevantes, ya que existen investigaciones que proveen evidencias del papel que desempeña el sueño de alta frecuencia en los procesos de consolidación basados en el hipocampo. En estas investigaciones, se registra la actividad de las células de lugar del hipocampo mientras las ratas adquieren información del ambiente. Este conjunto de células que se activan juntas durante el aprendizaje también se activan juntas durante el sueño de alta frecuencia, lo que sugiere un papel importante en los procesos de consolidación de la memoria en el hipocampo (Devan, *et al.*, 2001).

3.3. OBESIDAD Y MEMORIA

Las demandas metabólicas del hipocampo indican que la función de sus células pueden ser influenciadas por la ingesta y el gasto energético (Stranahan y Mattson, 2008). Ciertos estudios han demostrado que el exceso de ingesta calórica es perjudicial para la plasticidad neuronal (Fontán, *et al.*, 2007). Mientras otros demuestran que al aumentar el gasto energético mediante la actividad en rueda, se mejora la función hipocámpica (Van praag, *et al.*, 1999; citado en: Stranahan y Mattson, 2008).

En estudios con seres humanos se ha encontrado una asociación entre la obesidad y el rendimiento cognitivo deficiente, los mecanismos que lo explican son inciertos. Entre los postulados se incluyen efectos de hipertrigliceridemia, hiperglicemia, hiperinsulinemia y daño vascular al sistema nervioso central. Lo que indica una posible relación entre niveles de lípidos y la función cognitiva (Farr, *et al.*, 2010).

Se piensa que los TG elevados podrían afectar tanto la memoria hipocampo-dependiente como la memoria no hipocampo-dependiente. Altas concentraciones de TG afectan los receptores NMDA que media el mantenimiento de la PLP en el hipocampo. La reducción farmacológica de los TG mediante gemfibrozilo, mejora el sistema cognitivo (Farr, *et al.*, 2010).

Los ratones obesos tienen bajo desempeño respecto a los normales en pruebas que implican diferentes retos cognitivos: prueba de aprendizaje y memoria del hipocampo (LAM y laberinto en T), memoria no hipocampo-dependiente (presión de palanca para recibir recompensa), memoria episódica (LAM y laberinto en T), de procedimiento (presión de palanca) y de recompensa (presión de palanca). De lo anterior se concluye que la obesidad afecta varios aspectos cognitivos (Farr, *et al.*, 2000).

El consumo alto de grasas o de azúcares en la dieta afecta el desempeño cognitivo en modelos animales. Las ratas alimentadas con una dieta alta en grasas muestran intolerancia a la glucosa y disminución en el aprendizaje y la memoria (Winocur y Greenwood, 1999). Durante la prueba de LAM, las ratas machos Long-Evans con dieta adicionada de sacarosa mostraron menor desempeño (mayor latencia) respecto a la dieta alta en grasas y a la dieta estándar (Jurdak, *et al.*; 2008). Existen varios factores que pueden contribuir a las

diferencias observadas. En primer lugar, tanto el tipo y la cantidad de grasa en la dieta tienen un papel importante en determinar los efectos que tienen las dietas altas en grasa en el desarrollo de la obesidad y su relación metabólica. La obesidad es más probable cuando la dieta contiene grasas animales (ej. manteca de cerdo o mantequilla) o si contiene grasas vegetales parcialmente hidrogenadas, en comparación con aquellas dietas que contienen grasas poliinsaturadas o aceites de pescado. La dieta que induce obesidad, junto con sus consecuencias metabólicas y el bajo desempeño en la prueba de LAM, se induce más fácilmente en animales de mayor edad (Winocur y Greenwood, 2005).

La cepa y la etapa del ciclo de vida de los animales son factores que pueden tener efecto en el desarrollo de obesidad y en el desempeño de la prueba de LAM. Además, entre las cepas, existen ratas que son más susceptibles al desarrollo de obesidad por dietas altas en grasa que otras (Levin, *et al.*, 1997). Otra característica a considerar en la prueba de LAM, es que de acuerdo a la cepa de rata, será diferente su desempeño en la ejecución de la misma en relación con la edad de los individuos (Mattson, 2010).

Jurdak *et al.* (2008), señalan que el consumo prolongado de una dieta alta en grasas saturadas y azúcar refinada da como resultado un bajo rendimiento en la prueba de LAM, esto se correlaciona con la reducción en la expresión del factor neurotrófico derivado del hipocampo o “hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF)”, un mediador neural importante en el aprendizaje y la memoria. La disminución de la expresión del BDNF ocurre en animales de edad avanzada, en ratones que carecen de una copia del gen de BDNF, o en ratas que han pasado por cirugías traumáticas de cerebro y se asocia con

déficit en el comportamiento cognitivo; mientras que la expresión del BDNF aumenta en animales que han aprendido una prueba de memoria espacial (Wu, *et al.*, 2003).

También se ha determinado que dietas carentes de ácidos grasos esenciales pueden comprometer el proceso del aprendizaje y la memoria (Jurdak, *et al.*; 2008).

3.4. RITMOS CIRCADIANOS Y OBESIDAD

Las enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes están asociadas con alteraciones en la organización temporal de algunas funciones fisiológicas (Hastings, *et al.*, 2007).

En los mamíferos, el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo es un organizador principal en la fisiología circadiana y tiene una estrecha relación con los núcleos hipotalámicos que participan en funciones regulatorias de la ingesta de alimento y la homeostasis energética (Buijs, *et al.*, 2006). El ciclo luz-oscuridad es el sincronizador dominante de este marcapaso (NSQ), el cual recibe la información fótica principalmente a través del tracto retinohipotalámico (Hastings, *et al.*, 2007).

La expresión de los genes que regulan los ritmos circadianos, controla el metabolismo mediante genes controlados por reloj (40% de los genes involucrados en el metabolismo) y la función de adipocitos, ofreciendo un nuevo enfoque de investigación sobre las relaciones entre la obesidad y la regulación circadiana de las deficiencias fisiológicas asociadas (Bray y Young, 2007). Diversos estudios afirman que dietas ricas en grasa (hipercalóricas), conducen a un mayor esfuerzo para ajustar el reloj circadiano al tiempo local después de un cambio de fase (una prueba de “jet lag”, 6 horas de avance del ciclo de luz-oscuridad),

(Challet *et al.*, 1997; Mendoza *et al.*, 2008). Asimismo, los ciclos anormales de sueño alteran el reloj circadiano a nivel molecular, lo que a su vez modifica la regularidad con la que se ingieren nutrientes. Esto se ve reflejado en la concentración de glucosa, ácidos grasos y TG en sangre, lo cual puede potenciar la acumulación de grasa y en consecuencia conducir a la obesidad (Bray y Young, 2007).

Las conductas alimentarias y su coordinación con el ciclo de sueño vigilia son vitales para un organismo, de tal forma que la reducción en la disponibilidad de alimento se refleja en un aumento en las horas de vigilia y una actividad circadiana inusual. Las señales metabólicas de la leptina tienen como blanco neuronas orexigénicas que pueden servir como puente entre los estados de regulación del sueño y la condición metabólica (Sakurai, 2006). La forma en que los TG pueden afectar el transporte de leptina puede ser a través de la barrera hematoencefálica, debido en parte por la resistencia a la leptina periférica observada en la obesidad y en la inanición (Banks, *et al.*, 2004).

4. JUSTIFICACIÓN

En trabajos científicos recientes, tanto con seres humanos como con roedores, se ha encontrado una asociación entre obesidad y rendimiento cognitivo deficiente. Los mecanismos que explican la relación entre el daño cognitivo y la obesidad son inciertos; entre los mecanismos postulados incluyen efectos de hipertrigliceridemia, hiperglicemia e hiperinsulinemia (Farr, *et al.*, 2010).

Asimismo, estudios realizados en modelos de animales obesos, logrados mediante dietas ricas en grasas o en azúcares, reflejan un menor desempeño en pruebas que miden memoria y aprendizaje espacial (Jurdak, *et al.*, 2008). No sólo la obesidad interfiere de manera negativa sobre la memoria espacial, también cambios de fase durante la prueba de laberinto acuático afecta la retención de información para localizar la plataforma oculta (Devan, *et al.*, 2001).

El ratón de los volcanes mantenido en cautiverio desarrolla obesidad en un alto porcentaje de individuos sin necesidad de una dieta específica, siendo más severa en las hembras (Carmona, 1994; Diego, 1999; Estrada, 1978), lo que puede resultar ventajoso como modelo biológico de obesidad relacionado con el género.

Por lo anterior, la importancia de este trabajo radica en estudiar si las deficiencias observadas en otras especies de roedores obesos, mediante la prueba de laberinto acuático (LAM) es similar en el ratón de los volcanes, lo que fortalecería diversos estudios enfocados al efecto de la obesidad sobre la neurofisiología del aprendizaje y los ritmos circadianos en mamíferos (Stranahan y Mattson, 2008).

5. HIPÓTESIS

Si la obesidad afecta a la memoria de acontecimientos (explícita, declarativa y episódica), entonces las hembras obesas de *N. alstoni* mostrarán bajo desempeño en pruebas de memoria hipocampo-dependientes mediante la prueba de LAM; de tal forma que las obesas tendrán mayor latencia en la situación de plataforma oculta y pasarán menor tiempo de nado en el cuadrante objetivo en comparación con las hembras no obesas. Asimismo, el desempeño en la prueba de LAM será diferencial en ambos grupos en función a la hora del día (fase nictemeral) en que presenten la prueba, mostrando un mejor desempeño a mitad de la escotofase debido a que son animales de hábitos nocturnos.

6. OBJETIVO GENERAL

Mediante la prueba de laberinto acuático de Morris (LAM), evaluar si la condición de obesidad en hembras *Neotomodon alstoni* tiene efectos diferenciales sobre el aprendizaje y la memoria espacial a dos fases opuestas del día.

7. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Realizar un estudio comparativo en el LAM entre hembras controles y obesas para evaluar:
 - a) Memoria espacial, considerando tiempo de latencia con plataforma oculta.
 - b) Consolidación de la memoria espacial.
2. Determinar si el momento en que la prueba es desarrollada, a mitad de la fotofase y de la escotofase, tiene alguna influencia en el desempeño de los animales.
3. Evaluar si existe alguna correlación entre niveles elevados de glucosa y TG con la eficiencia en el desempeño de la prueba.

8. MATERIAL Y MÉTODO

8.1. OBTENCIÓN Y MANTENIMIENTO DE LOS ANIMALES

Se emplearon 29 hembras adultas *Neotomodon alstoni*, de las cuales 14 fueron individuos silvestres (controles de 47.57 ± 2.32 g) colectados en la Sierra del Volcán Ajusco, ubicada entre los kilómetros 48-51 de la Carretera Federal México-Cuernavaca en un intervalo altitudinal de 2440 a 2500 m s.n.m. Los animales se capturaron mediante trampas tipo *Sherman* para roedores, empleando como cebo hojuelas de avena y se transportaron al Bioterio de la Facultad de Ciencias (BFC) donde fueron desparasitados. Las 15 hembras restantes fueron donadas por el BFC y corresponden a adultos obesos (86.31 ± 2.36 g), quienes adquirieron ese peso sin hacer uso de una dieta distinta.

Todos los animales se mantuvieron en cajas individuales (27 X 18 X 15 cm) dentro del BFC, con un periodo de aclimatación de 20 días, bajo condiciones de temperatura ambiente ($\sim 23^{\circ}\text{C}$), fotoperiodo LO 12:12, alimentados con nutricubos (Rodent Laboratory Chow, purina) y agua *ad libitum*.

Para identificar que los controles (silvestres) fueran adultos, se consideraron características fenotípicas, como el color de pelo y la longitud naso anal. De acuerdo con Estrada (1978) los ratones adultos poseen un pelaje de coloración gris negruzca en el dorso oscureciéndose hacia el ano, en los costados presenta color amarillo ocráceo y blanco en la región ventral, asimismo, las hembras adultas llegan a medir 21.12 cm de longitud total y 11.89 cm de longitud naso-anal, con un peso promedio de 53.2 g.

Los animales se dividieron en 2 grupos:

Grupo 1: 8 hembras *N. alstoni* (50.08 ± 3.24 g) como lote control capturadas en el mes de junio del 2009 y 10 hembras obesas (90 ± 2.52 g entre 11 y 12 meses de edad).

Grupo 2: 6 controles (43.4 ± 2.46 g), capturadas en su hábitat en el mes de noviembre del 2009 y 5 hembras obesas (78.94 ± 3.05 g entre 12-15 meses de edad).

8.2. PRUEBA DE LABERINTO ACUÁTICO DE MORRIS (LAM)

La prueba de laberinto acuático de Morris (LAM) se realizó en dos horas del día: a mitad de la fotofase (mediodía) y a mitad de la escotofase (medianoche). Con la finalidad de evaluar la eficiencia de las ratonas *N. alstoni* se emplearon 2 grupos de animales distintos. El grupo 1 inició la prueba a mitad de la fotofase seguido de la prueba a mitad de la escotofase, mientras que el grupo 2 lo ejecutó a la inversa, ambos grupos con un intervalo de un mes entre cada fase. De esta manera descartamos el posible aprendizaje de la prueba para la segunda fase y se evalúa si realmente existe un mejor desempeño de acuerdo a la hora del día en que los animales realizan la tarea del LAM.

La prueba se realizó en una tina de metal circular (diámetro: 90 cm, altura: 39 cm) pintada con esmalte blanco. Se llenó de agua 30 cm de profundidad y se opacó con pintura blanca no tóxica (Vinci ténpera), con el fin de que una plataforma de acrílico blanco (diámetro: 13.5 X 11 cm, altura: 14 cm y se mantuvo sumergida a 1.5 cm por debajo de la superficie del agua) fuera invisible para los animales. La plataforma fue situada al centro del cuadrante norte denominado “P” a 14 cm del borde de la tina.

La tina contenía referencias visuales (cuadrado, triángulo y líneas horizontal y vertical) situadas en el borde expuesto por encima de la superficie del agua. Además se mantuvieron fijas otras referencias visuales como los muebles de la habitación. Las observaciones fueron registradas mediante el uso de una cámara de video con control remoto, ubicada en la parte superior de la tina a aproximadamente a 2 m de altura (figura 6).

La evaluación de cada prueba fue realizada posteriormente con las grabaciones obtenidas.

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

La figura 5 muestra la secuencia del protocolo experimental que a continuación se describe:

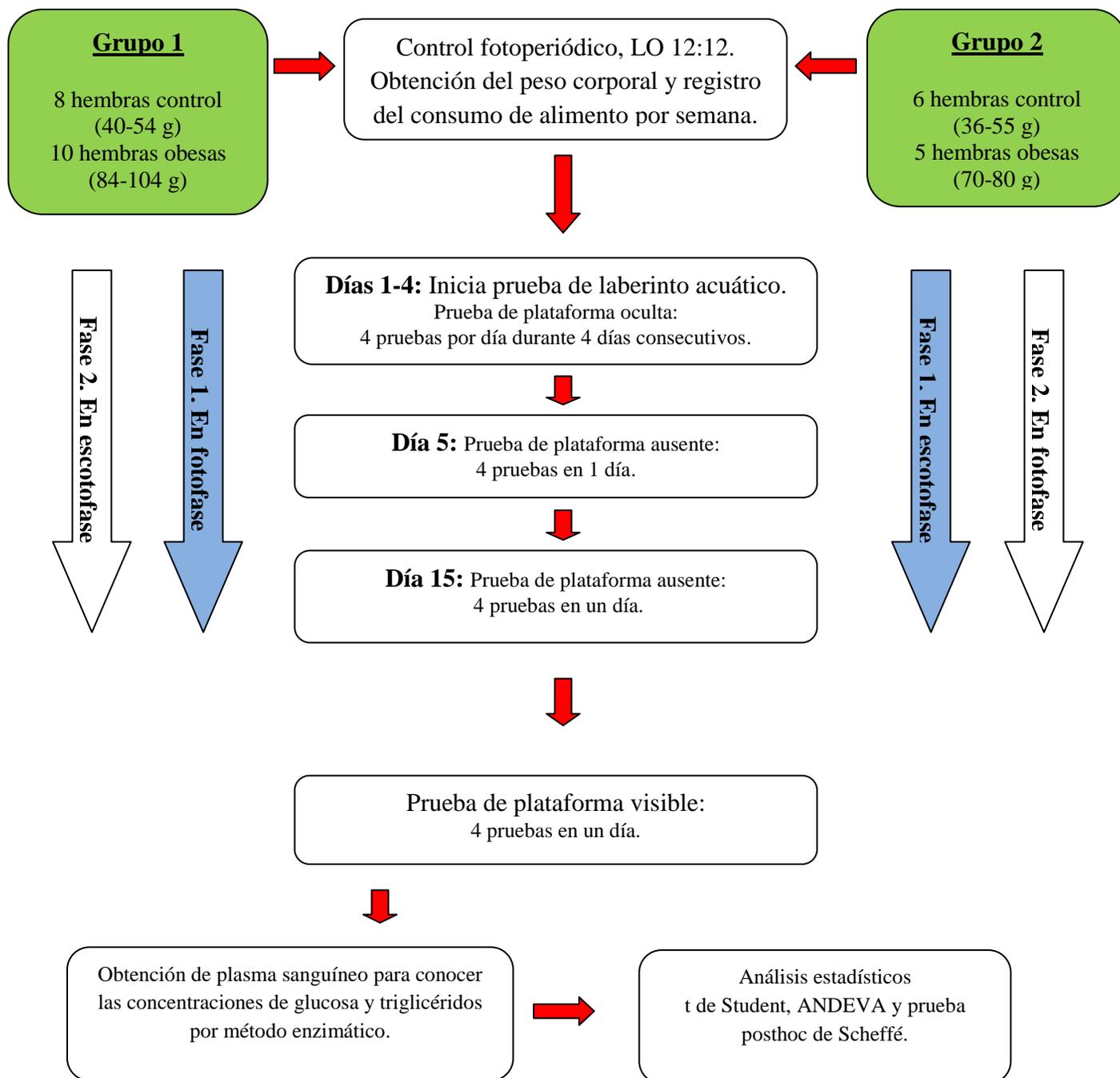


Figura 5. Diagrama de flujo del diseño experimental.

8.2.1. Prueba de plataforma oculta

A cada ratona se le realizaron 4 pruebas de adquisición por día durante cuatro días consecutivos (Jurdak, *et al.*, 2008). Cada día el animal se liberaba con la vista dirigida hacia el borde desde un cuadrante diferente de la tina (P, W, E y O) donde P, hace referencia al cuadrante donde se encontraba la plataforma, O, al cuadrante opuesto, E y W al este y oeste respectivamente. La figura 6 ilustra la prueba de plataforma oculta.

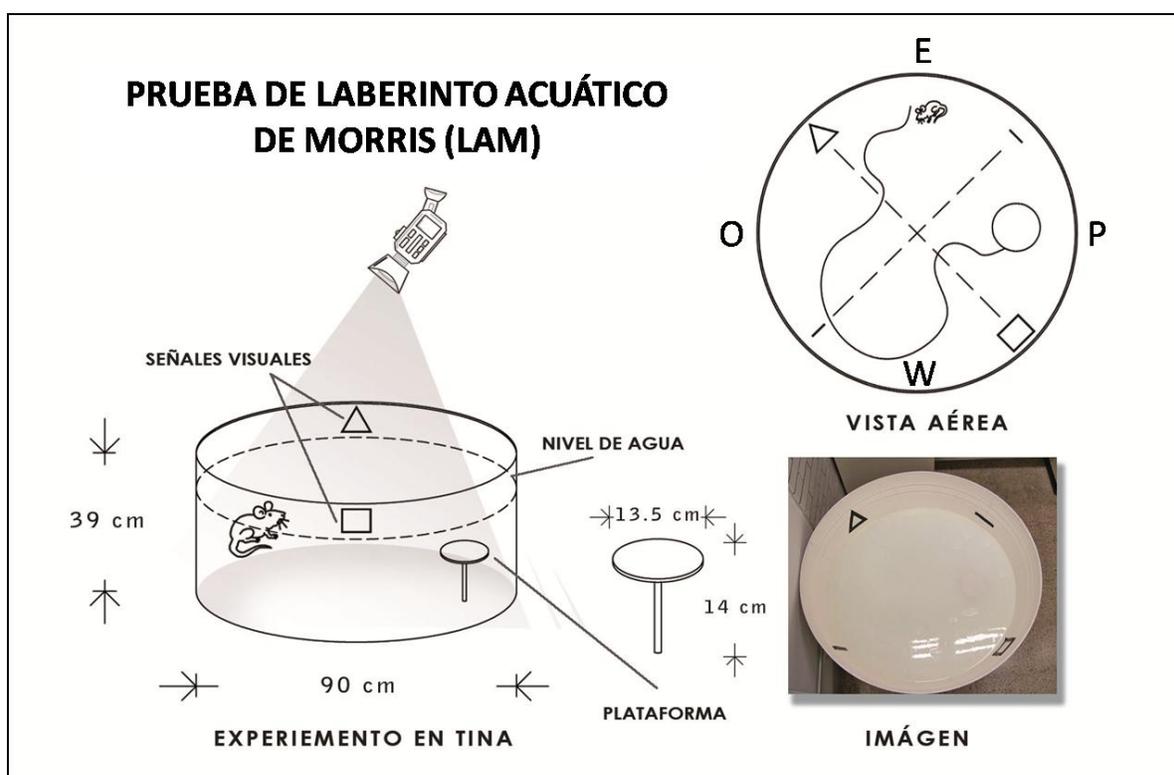


Figura 6. Ilustra la prueba de laberinto de Morris (P= cuadrante objetivo, E y W= cuadrantes este y oeste respectivamente y O= cuadrante opuesto).

Para cada prueba, el ratón se colocaba en nado libre durante 60 segundos para encontrar la plataforma. Si ésta era encontrada, el ratón se dejaba 30 segundos sobre la misma, en caso de transcurrir los 60 segundos y no encontrar la plataforma, se guiaba al animal hasta ésta y

se mantenía ahí durante 30 segundos. Si la ratona saltaba de la plataforma, se reiniciaba la cuenta de los 30 segundos con el animal nuevamente sobre la plataforma. Esto aseguró que cada ratona tuviera el mismo tiempo para observar las pistas espaciales. El intervalo de tiempo entre cada prueba fue de 15 minutos (Buccafusco, 2009; Carillo, *et al.*, 2009).

8.2.2. Prueba de plataforma ausente

En el día 5 después del inicio de la prueba (24 horas después de la última prueba de adquisición o plataforma oculta), se realizó una prueba conductual en donde se retiró la plataforma de la tina, con el objetivo de medir el tiempo de nado promedio en el cuadrante objetivo (P), cuadrantes este y oeste (E y W) y cuadrante opuesto al objetivo (O). Esta prueba nos da una estimación de la fuerza (retención) y consolidación de la memoria en localizar la plataforma (Jurdak, *et al.*, 2008; Buccafusco, 2009).

Se realizaron 4 pruebas liberando al animal desde diferentes cuadrantes de la tina por un lapso de 60 segundos, con el objetivo de asegurar que la ratona se guiara por señales visuales.

8.2.3. Prueba de memoria y aprendizaje a largo plazo con plataforma ausente: día 15

Después de completar los 5 días de la prueba de LAM, se esperaron 10 días antes de realizar el procedimiento idéntico al que se describió en la prueba de plataforma ausente, con el objeto de medir el aprendizaje y la memoria a largo plazo. Con esta prueba podemos conocer qué tanto persiste la memoria del sitio donde estuvo la plataforma (Jurdak, *et al.*, 2008).

8.2.4. Prueba de plataforma visible

Después del último día de prueba (posterior a la de aprendizaje y memoria a largo plazo), al día siguiente se realizó la prueba de plataforma visible sin pintar el agua y con la plataforma por arriba de la superficie del agua, con el objetivo de observar alguna alteración en la visión de los animales (Buccafusco, 2009). Este protocolo se siguió con el fin de descartar en las ratonas obesas, alguna deficiencia visual respecto a los controles, de ser el caso, el desempeño por parte de las obesas sería azaroso a la hora de encontrar la plataforma.

8.3. ANÁLISIS DE LA VELOCIDAD DE NADO

Mediante la fórmula $v = d/t$ [m/s]

Donde v = velocidad; d = distancia (m) y t = tiempo (s), se calculó la velocidad de nado tanto para los animales obesos como para los controles, de un segmento discreto de cada registro. Con el fin de descartar que la velocidad de nado fuera la responsable de posibles diferencias observadas.

8.4. PESO CORPORAL

Para asegurar la condición de obesidad de las ratonas obesas se registró el peso corporal con una báscula digital (Velab LG 501^a) y el consumo de alimento cada semana a partir del primer día de aclimatación hasta el último día de prueba. Todos los animales que se mantuvieron en el rango de peso para cada categoría, fueron usados en las observaciones.

8.5. OBTENCIÓN DE PLASMA SANGUÍNEO

Con la finalidad de observar diferencias en las concentraciones plasmáticas de glucosa y TG, a mitad de la fotofase y sin previo ayuno, se tomaron muestras de sangre de los animales correspondientes al grupo 2 (6 controles y 5 obesos). Las muestras fueron tomadas del seno retro orbital en tubos capilares con heparina, en animales bajo anestesia con isoflurano. Las muestras se centrifugaron a 3500 *rpm* durante 5 minutos y se extrajeron por duplicado 200 μ l de plasma. La concentración de glucosa y TG en mg/dl se determinó por método enzimático colorimétrico con un espectrofotómetro (Spectra Max 190), para lo cual se requirieron 250 μ l de reactivo Spinreact Triglycerides-LQ (estándar de 200 mg/dl) y Spinreact Glucose-LQ (estándar de 100 mg/dl) más 3 μ l de plasma.

8.6. ANÁLISIS DE DATOS

De cada grabación para cada individuo, se evaluaron los siguientes parámetros: tiempo de latencia para encontrar la plataforma oculta y tiempo de nado en cada cuadrante. Asimismo se calculó la velocidad de nado, las concentraciones de glucosa y TG y el consumo de alimento.

Los resultados obtenidos, fueron analizados y graficados mediante los programas de cómputo Microsoft Excel y STATISTICA 6.0. Se usaron las pruebas estadísticas de t de Student y ANDEVA para comparar los valores de latencia obtenidos en cada uno de los cuatro días de prueba entre controles y obesas, así como las diferencias del tiempo de nado entre ambos grupos en las pruebas de plataforma ausente y plataforma visible. Adicionalmente se comparó el peso corporal inicial con el obtenido al finalizar las pruebas de laberinto acuático.

Con el análisis de ANDEVA se evaluó la diferencia del tiempo total de nado en los 4 cuadrantes en la prueba de plataforma ausente, tanto para el día 5 y día 15. Las comparaciones que resultaron significativas fueron contrastadas con una prueba posthoc de Scheffé.

Los promedios que se muestran en las gráficas del presente estudio se acompañan de su error estándar correspondiente.

9. RESULTADOS

9.1. Prueba con plataforma oculta

La figura 7 y la tabla 1, muestran la latencia en la prueba de laberinto acuático y compara los resultados obtenidos para animales controles y obesas a dos horas del día: en fotofase (en azul) y escotofase (en rojo) en ambos grupos con su respectivo error estándar.

En todos los casos se observa que en el cuarto día de adquisición, no hay diferencias estadísticas significativas, ambos grupos y lotes de animales exhiben igual ejecución.

Controles: Al realizar la prueba de t de Student en el grupo 1, (figura 7A) los animales control mostraron diferencia significativa en los días 1, 2 y 3 de la adquisición ($p < 0.01$), mejorando el desempeño durante la escotofase (en la media noche disminuyó la latencia, tabla 1). En los controles del grupo 2 (figura 7B) únicamente se observa diferencia en el segundo día de prueba ($p < 0.01$) y el mejor desempeño a diferencia del grupo 1 es durante la fotofase (medio día), es decir, durante la fase dos de prueba realizan mejor la tarea de memoria y aprendizaje.

Obesas: En las ratonas obesas del grupo 1 la única diferencia significativa en la latencia fue en el día 1 y ésta es mayor durante la fotofase ($p < 0.05$, figura 7C). En ambos grupos hay una tendencia a disminuir la latencia en ambas fases, no obstante, se traslapan posterior al segundo día de ensayo. Esto muestra que la pendiente no es tan pronunciada como en el caso de los animales control (figura 7A y B), es decir, no hay una fase dominante en la cual realicen mejor la prueba de adquisición (tabla 1).

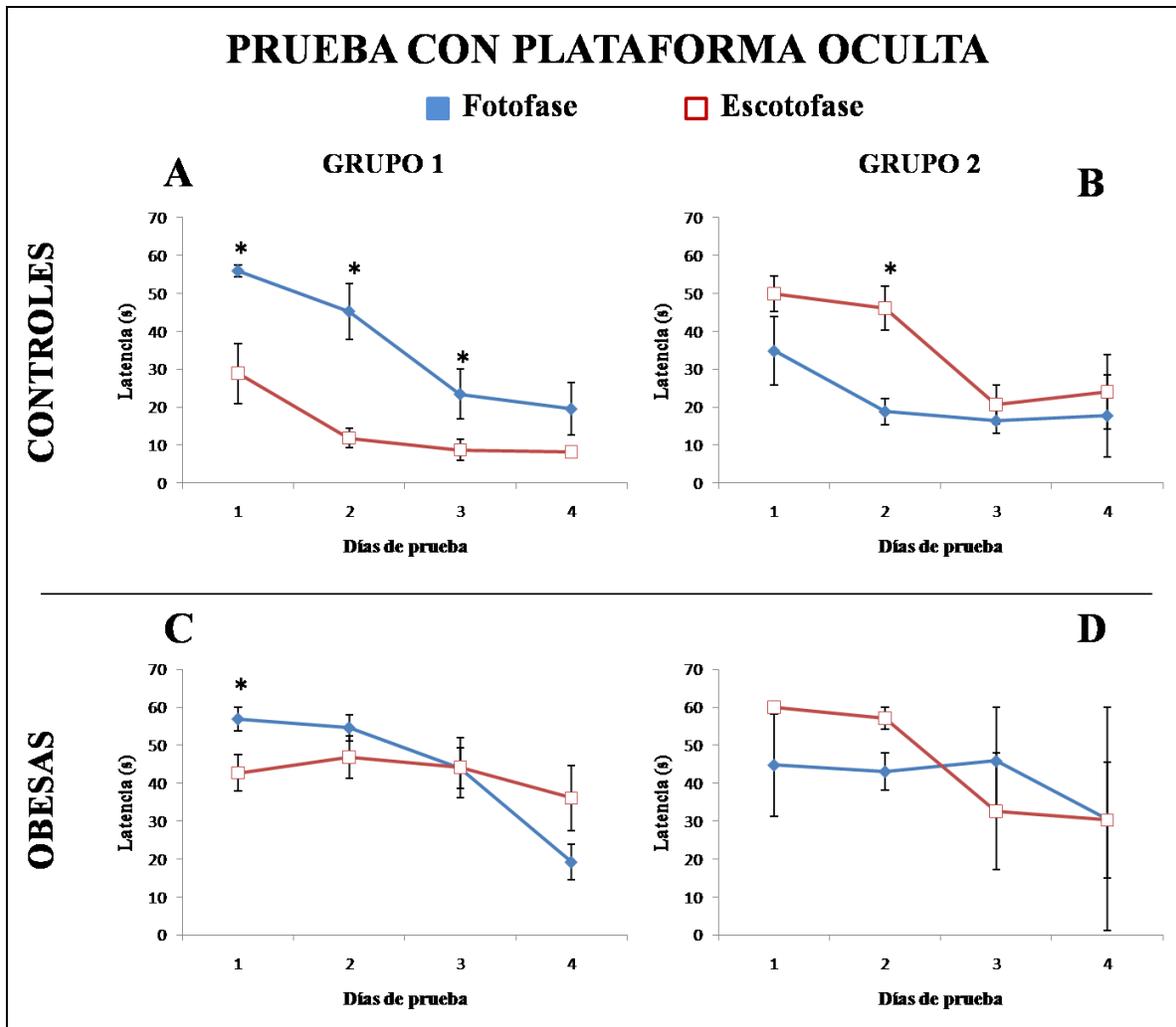


Figura 7. Promedio de latencia \pm ee por día de prueba con plataforma oculta en animales control y obesas durante la fotofase (en azul) y la escotofase (en rojo) (*= $p < 0.05$).

GRUPO	LOTE	Promedio de latencia de los 4 días con plataforma oculta (s)	
		FOTOFASE	ESCOTOFASE
1	CTL	36.02 ± 8.69^a	14.45 ± 4.88^b
	OB	43.64 ± 8.6	42.43 ± 2.29
2	CTL	21.96 ± 4.32^b	35.16 ± 7.46^a
	OB	52.01 ± 1.28	45 ± 7.86

Tabla 1. Promedio de latencia \pm ee de los 4 días de adquisición en animales control (CTL) y obesas (OB) durante la fotofase y la escotofase (a vs b $p < 0.05$).

En la figura 8 se muestra la latencia durante dos horas del día (fotofase y escotofase), comparando los resultados de ratonas obesas (en rojo) y controles (en azul) de ambos grupos.

La latencia de los controles fue significativamente menor que en las obesas durante los días intermedios de la prueba con plataforma oculta ($p < 0.05$; figura 8A, B y C), esto indica que las ratonas control son más rápidas en encontrar la plataforma. Cabe mencionar que en ambos grupos se presenta una tendencia similar a disminuir la latencia conforme transcurren los días de prueba e intersectar en el cuarto día de ensayo, donde controles y obesas se desempeñan al mismo nivel a excepción del grupo 1 durante la escotofase ($p < 0.01$; controles = 8.2 ± 1.6 s, obesas = 36 ± 8.6 s, figura 8B).

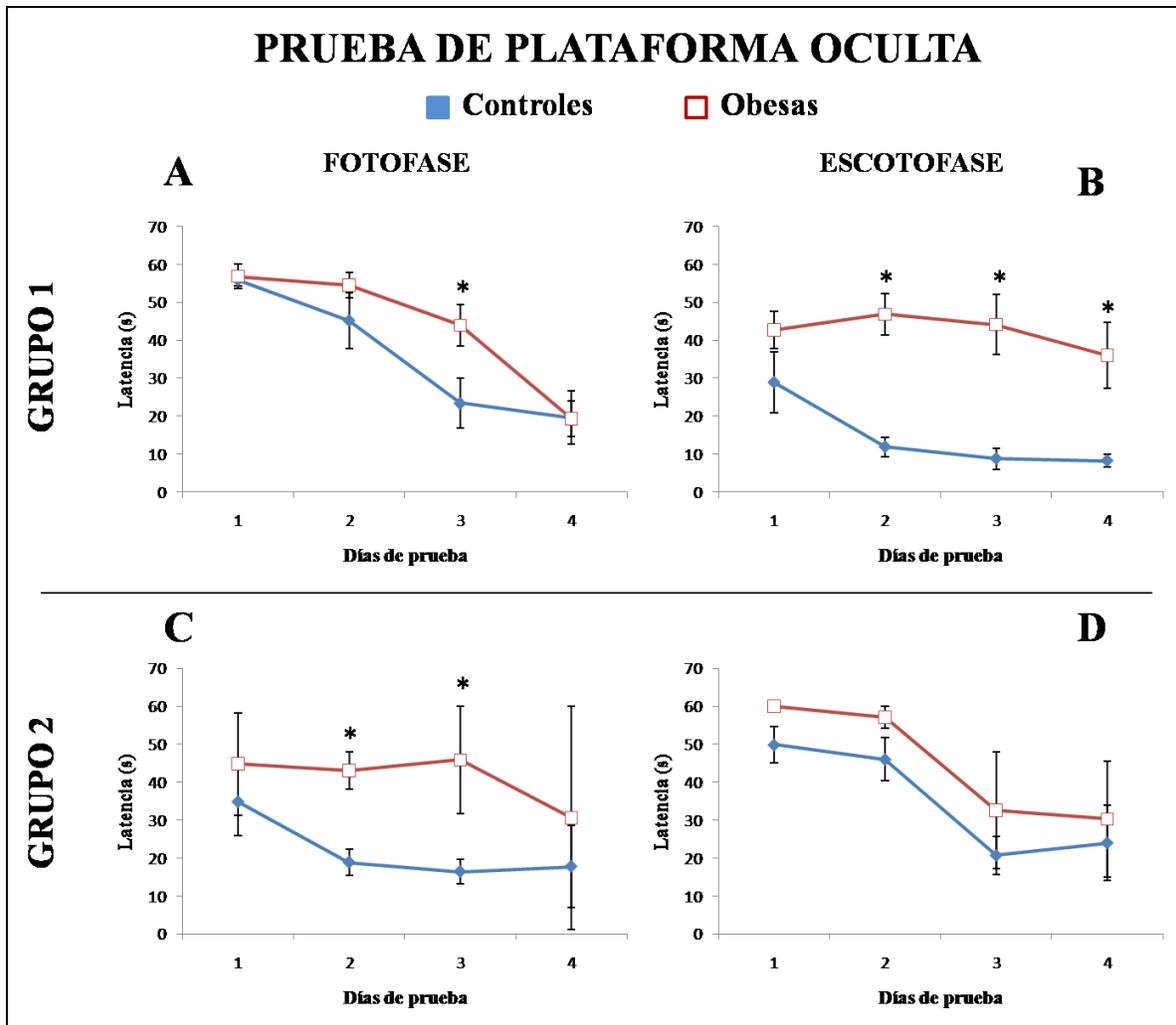


Figura 8. Promedio de latencia \pm ee por día de prueba con plataforma oculta durante la fotofase y la escotofase en animales control (en azul) y obesos (en rojo) (* $p < 0.05$).

9.1.1. Porcentaje de animales que encuentran o no la plataforma

En la tabla 2 se presentan los porcentajes de animales que encontraron y no encontraron la plataforma oculta de ambos grupos. Es evidente que en los dos grupos, los controles localizan con mayor frecuencia la plataforma. Del grupo 1, el mejor desempeño se presenta durante la escotofase, siendo el 100% de los animales control y el 78% de las obesas exitosas en encontrar la plataforma, asimismo, se descartaron los animales control que

subieron por arriba de 60 g para la segunda fase de prueba (n=3). Con relación al grupo 2, el mejor desempeño de los controles fue durante la fotofase; mientras que las obesas manifestaron la misma conducta en ambas fases.

GRUPO	LOTE	FOTOFASE		ESCOTOFASE	
		Encontraron plataforma escondida (%)		Encontraron plataforma escondida (%)	
		SÍ	NO	SÍ	NO
1	Controles	87.5 n=7	12.5 n=1	100 n=5	0
	Obesos	60 n=6	40 n=4	78 n=7	22 n=2
2	Controles	100 n=5	0	83.3 n=5	16.6 n=1
	Obesos	40 n=2	60 n=3	40 n=2	60 n=3

Tabla 2. Porcentaje del número de animales que encontraron y no la plataforma durante la prueba de plataforma oculta.

9.2. Prueba de plataforma ausente, 5o día de prueba

Se compararon las diferencias de tiempo de nado en el cuadrante objetivo (P) con respecto a los tres cuadrantes restantes (W, E, O) mediante una prueba de ANDEVA tanto en animales control como en las obesas (figuras 9 y 10).

En los gráficos A, B y C de la figura 9, el tiempo de nado de las ratonas control disminuye en los cuadrantes conforme éstos están más lejos del cuadrante P, de tal manera que el cuadrante O posee el menor tiempo de nado de ambos grupos. Asimismo, hay una preferencia por nadar más tiempo en el cuadrante P durante la escotofase.

La figura 9A muestra una sola diferencia significativa entre el cuadrante P y el cuadrante O durante el mediodía (fotofase) (controles $F= 4.140$, $p<0.05$), mientras que en la escotofase hay diferencias con los tres cuadrantes restantes (controles $F= 30.410$, $p<0.01$; obesas $F= 5.191$, $p<0.05$) (figura 9B), esto indica que nadan más tiempo en el cuadrante P. Por otro lado, en el grupo 2 no hay diferencias durante la fotofase mientras que en la escotofase hay un decremento en el tiempo de nado en cuadrantes W y O ($F= 9.282$; $p<0.05$, figura 9D).

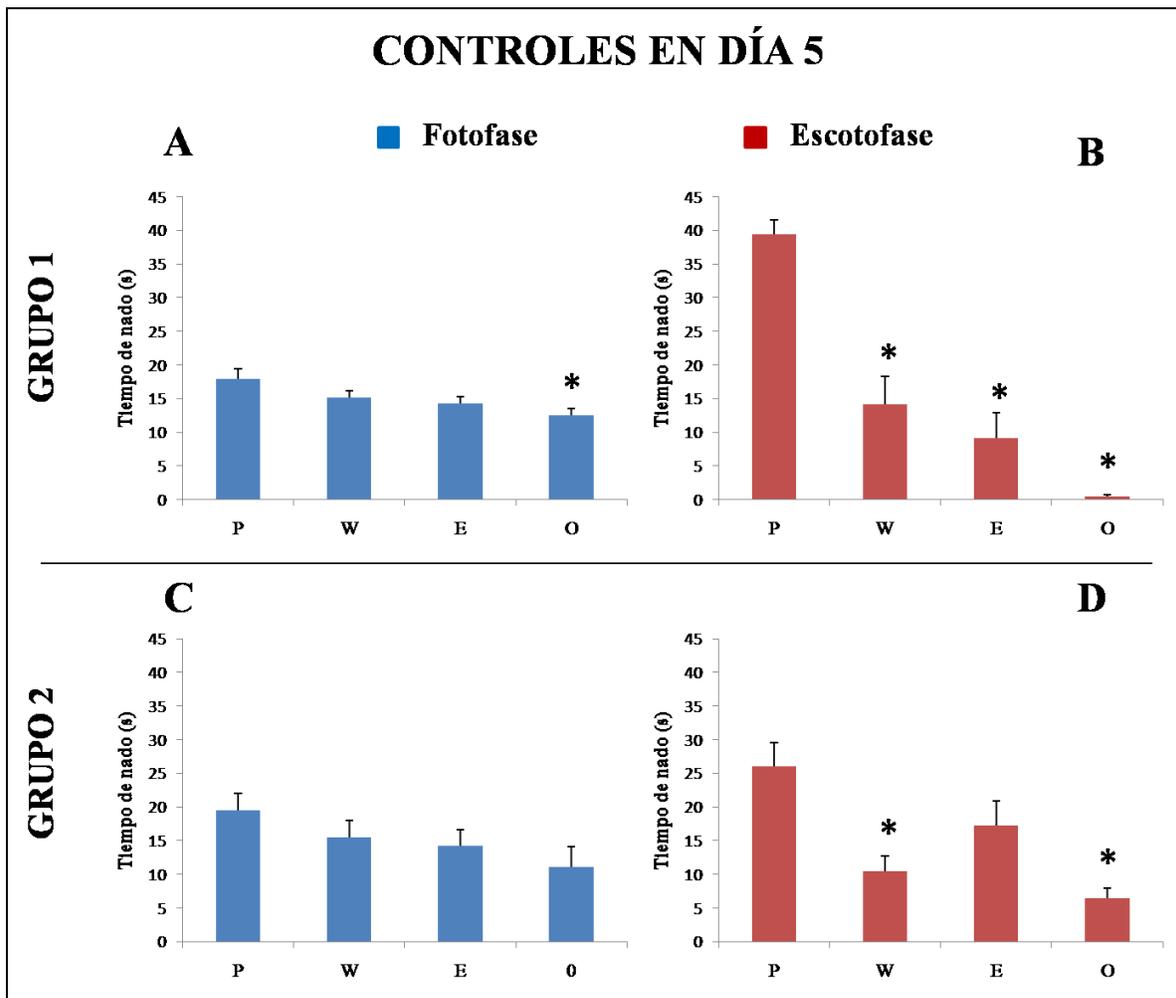


Figura 9. Tiempo de nado en cuadrante objetivo (P), vecinos (W y E) y cuadrante opuesto (O) con plataforma ausente \pm ee en el 5to día de prueba en animales control durante la fotofase (izquierda barras en azul) y escotofase (derecha barras en rojo). Los asteriscos indican las diferencias entre el cuadrante objetivo con los tres cuadrantes restantes (ANDEVA; $p<0.05$).

En los animales obesos (figura 10), únicamente el grupo 1 presenta diferencias durante la fotofase, particularmente en los cuadrantes W y O ($F= 12.80$, $p<0.05$), y durante la escotofase en los cuadrantes E y O ($F= 5.19$, $p<0.05$).

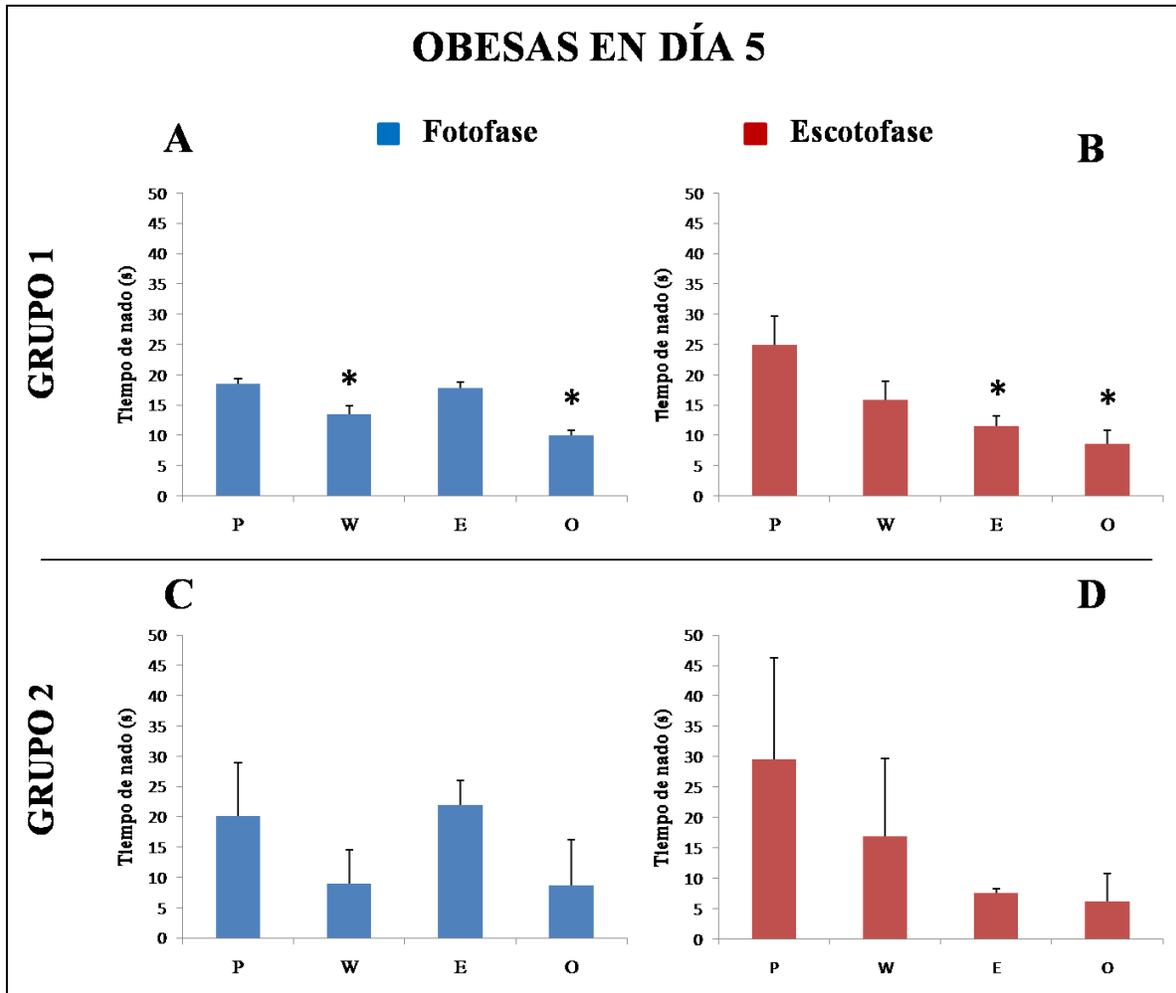


Figura 10. Tiempo de nado en el cuadrante objetivo (P), vecinos (W y E) y cuadrante opuesto con plataforma ausente \pm ee en el 5to día de prueba en animales obesos durante la fotofase (izquierda barras en azul) y escotofase (derecha barras en rojo). Los asteriscos indican las diferencias entre el cuadrante objetivo con los tres cuadrantes restantes (ANDEVA; $p<0.05$).

Al comparar controles vs obesas únicamente en el cuadrante objetivo (P) (figura 11), se obtuvo diferencia significativa en el grupo 1 durante la escotofase, presentando mayor

tiempo de nado en el cuadrante P en las ratonas control. Ambos grupos muestran una tendencia de nado por el cuadrante P durante la escotofase (figura 11B y D).

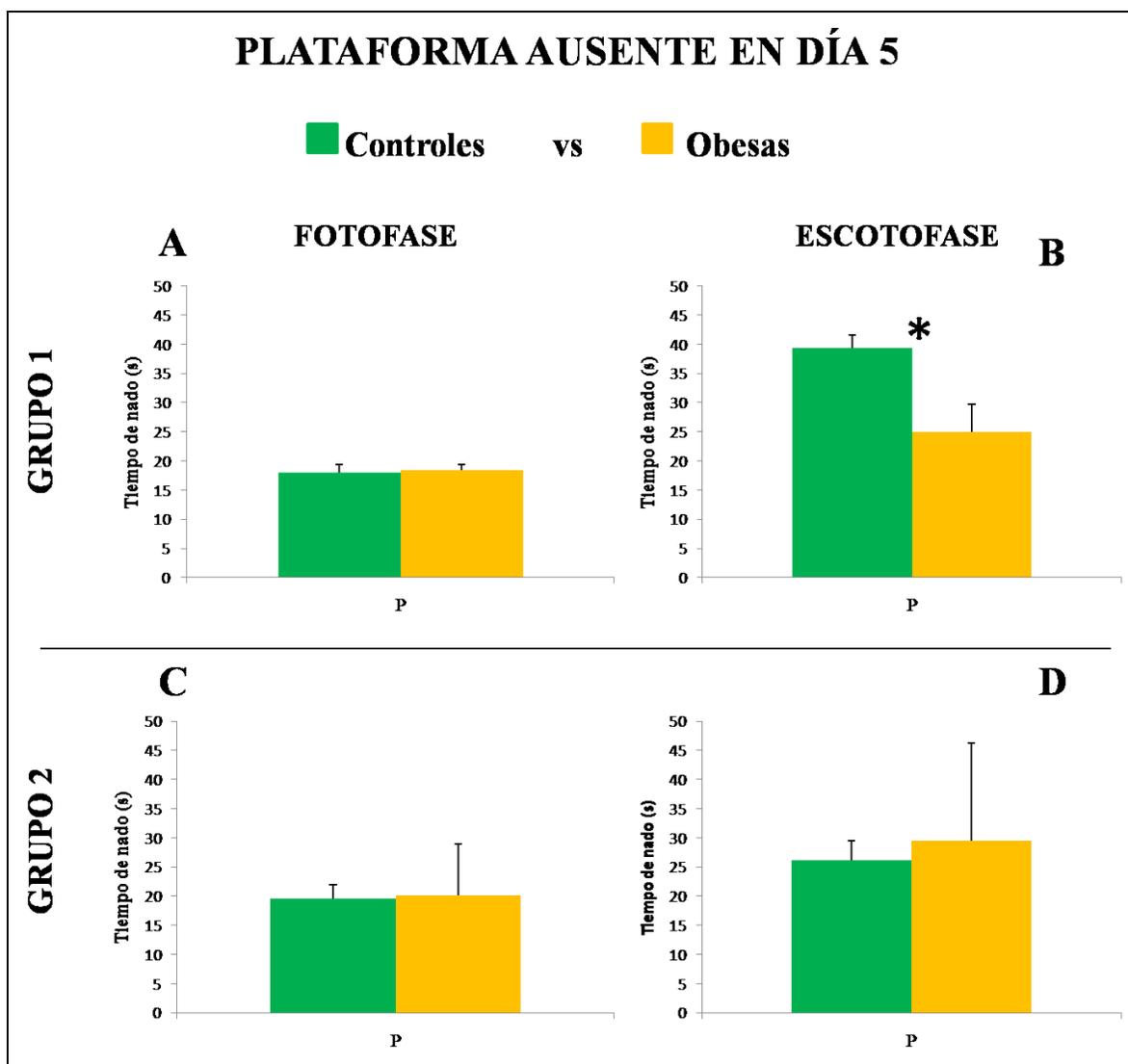


Figura 11. Tiempo de nado en cuadrante objetivo (P) \pm ee en animales control y obesas durante el 5to día de prueba con plataforma ausente. Los asteriscos indican diferencias de acuerdo a la prueba de t de Student (* $p < 0.05$).

9.3. Prueba de memoria y aprendizaje a largo plazo con plataforma ausente: día 15

Las figuras 12 y 13 indican el promedio del tiempo de nado en el cuadrante P, W, E y O con plataforma ausente, en el día 15 de la prueba.

En la figura 12 se grafica el tiempo de nado de los animales control durante la fotofase y la escotofase. Los asteriscos indican las diferencias respecto al cuadrante P. En el grupo 2 el cuadrante O es significativamente diferente al P ($F= 5.22, p<0.05$ y $F= 5.84, p<0.01$, figura 12C y D) en ambas fases. Así como sucede con los controles, el tiempo de nado disminuye conforme se aleja del cuadrante P.

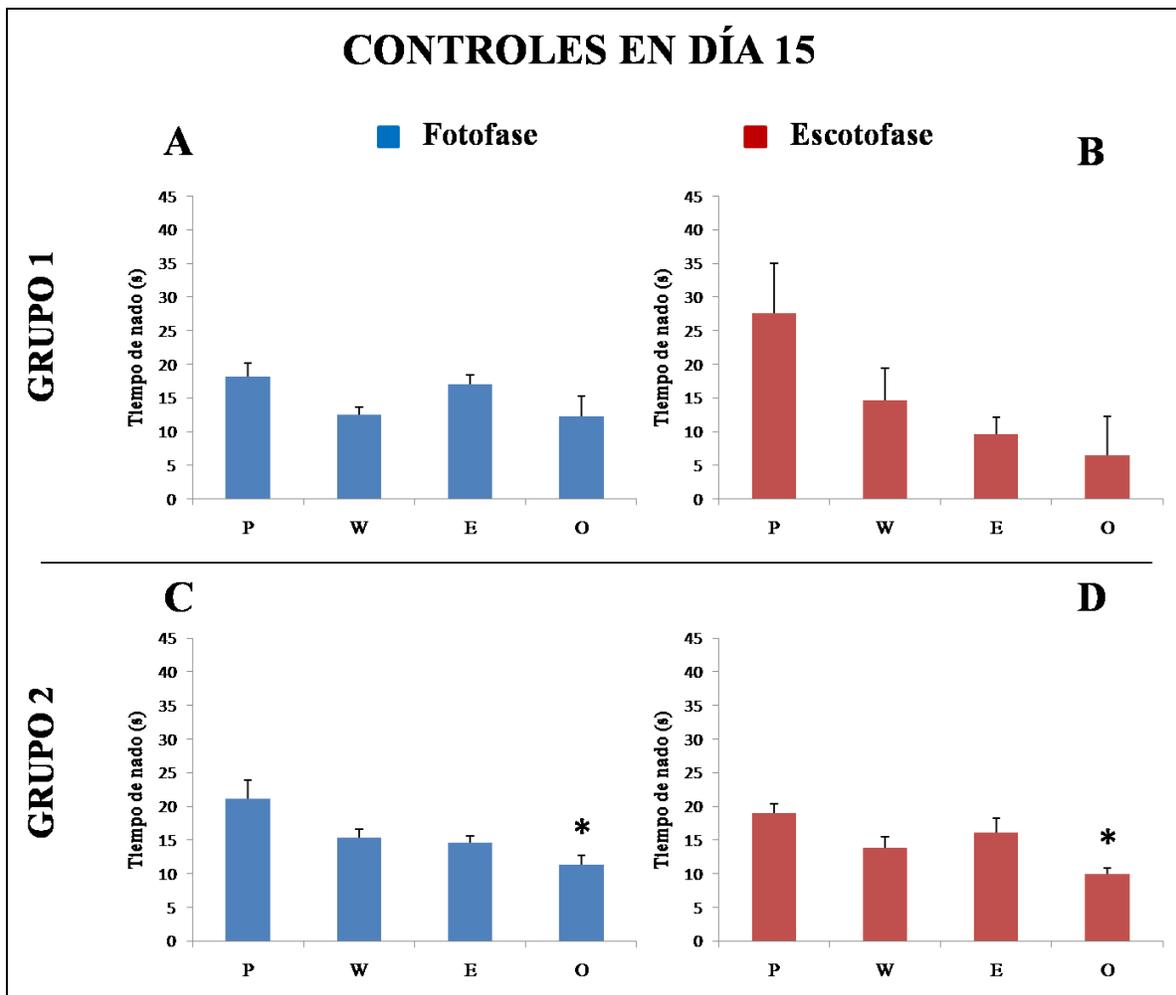


Figura 12. Tiempo de nado en el cuadrante objetivo (P), vecinos (W y E) y cuadrante opuesto (O) con plataforma ausente \pm ee al día 15 en animales control durante la fotofase (izquierda barras en azul) y escotofase (derecha barras en rojo). Los asteriscos indican las diferencias entre el cuadrante objetivo con los tres cuadrantes restantes (ANDEVA; $p<0.05$).

Los animales obesos muestran una conducta distinta a la observada en la figura 10. En la figura 13, el tiempo de nado no disminuye necesariamente conforme el animal se acerca al cuadrante O. Cabe señalar que sólo hay una diferencia en el grupo 1, durante la escotofase, la cual se presenta en el cuadrante O ($F= 5.67$ y $p<0.01$; figura 13B).

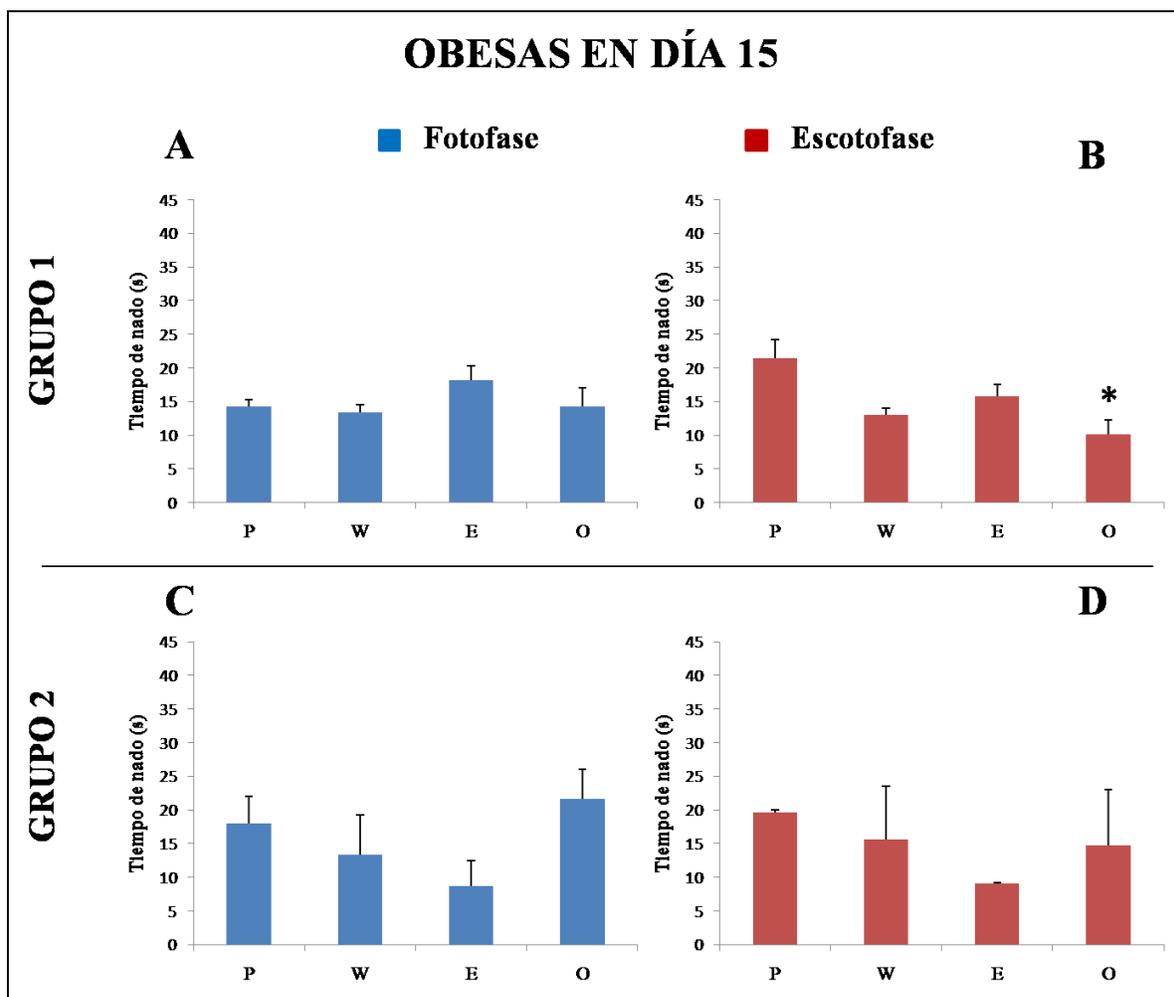


Figura 13. Tiempo de nado en el cuadrante objetivo (P), vecinos (W y E) y cuadrante opuesto (O) con plataforma ausente \pm ee al día 15 en animales obesos durante la fotofase (izquierda barras en azul) y escotofase (derecha barras en rojo). Los asteriscos indican las diferencias entre el cuadrante objetivo con los tres cuadrantes restantes (ANDEVA; $p<0.05$).

No se encontró ninguna diferencia al comparar el tiempo de nado en el cuadrante P entre los controles contra las obesas, sin embargo, todos los animales control pasaron más tiempo

en el cuadrante P con respecto a las obesas, exceptuando el grupo 2 durante la escotofase, que expresa lo inverso sin mostrar significancia.

9.4. Prueba de plataforma visible

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre controles y obesas a la hora de localizar la plataforma visible en el grupo 1, obteniéndose los siguientes promedios \pm ee: controles= 10.51 ± 3.80 s (n=5), obesos= 20.16 ± 9.73 s (n=7). En el grupo 2 los promedios fueron: controles= 6.05 ± 0.78 s (n=5), obesos= 22.75 ± 6.96 s (n=2) y no pudo ser evaluado estadísticamente.

9.5. Velocidad de nado

No se encontraron diferencias significativas en la velocidad de nado entre controles y obesas del mismo grupo, los datos promedio con su error estándar se muestran en la tabla 3.

	GRUPO 1		GRUPO 2	
	Controles	Obesas	Controles	Obesas
Velocidad de nado (m/s)	0.035 ± 0.003	$0.035 \pm .001$	0.051 ± 0.002	0.041 ± 0.004
Distancia cuantificada (m)	0.26 ± 0.08	0.19 ± 0.07	0.31 ± 0.08	0.47 ± 0.37

Tabla 3. Promedio de la velocidad de nado y distancia \pm ee durante los ensayos que resultaron significativamente diferentes entre controles y obesas por grupo.

9.6. Análisis de triglicéridos y glucosa

Esta prueba se realizó con la finalidad de observar alguna correlación entre el desempeño de la prueba y los niveles de glucosa y TG en el plasma sanguíneo (únicamente en el grupo 2, tabla 4). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre animales control y obesas, conjuntamente, no existe correlación entre el peso y la concentración de glucosa y TG. Finalmente, no se observó relación entre la concentración de glucosa y TG vs la latencia para encontrar la plataforma oculta.

LOTE	ENCONTRARON LA PLATAFORMA	GLUCOSA (mg/dl)	TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)
CONTROLES	SÍ	119.82	58.46
		76.76	42.72
		110.91	107.96
		95.29	61.08
		146.10	53.21
OBESAS	SÍ	116.85	59.11
		132.30	111.24
	NO	118.57	61.08
		104.43	82.06
		116.02	58.79

Tabla 4. Concentración plasmática de TG y glucosa en ratonas de los volcanes (*Neotomodon alstoni*). Las muestras corresponden al grupo 2 a mitad de su fotofase.

9.7. Consumo de alimento

En la figura 14A se observa que el consumo de alimento en los animales control (cuadros cerrados) es mayor respecto al de las obesas (cuadros abiertos), con variaciones durante los días de transición, posterior a ello se vuelve a estabilizar el consumo. En la figura 14B se

muestra la variación del peso corporal, siendo importante mencionar que las obesas pesan el doble que los controles.

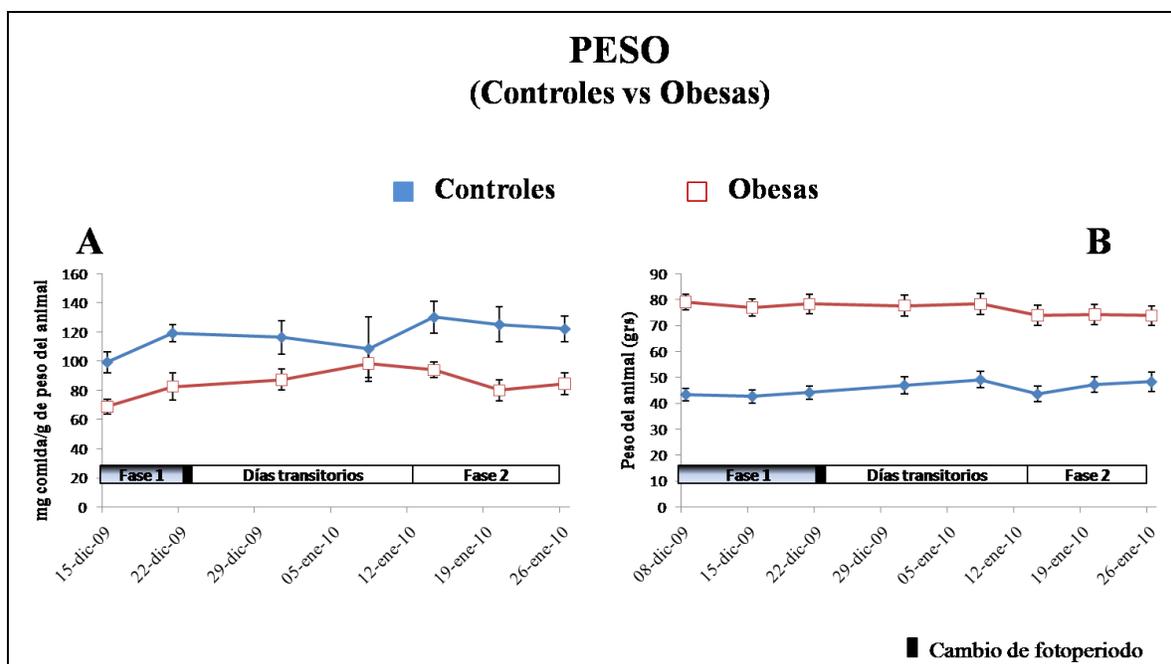


Figura 14 A. Consumo de alimento (mg) por peso del animal (g) a lo largo de la prueba experimental. B. Peso del animal (g) respecto al tiempo. Todos los datos corresponden exclusivamente al grupo 2.

10. DISCUSIÓN

En los experimentos realizados en este trabajo con el ratón de los volcanes, *Neotomodon alstoni*, se encontró que la obesidad va acompañada con déficits cognitivos evaluados mediante la prueba de laberinto acuático (LAM).

Lo anterior es consistente con resultados de otros trabajos (Jurdak, *et al.*, 2008 y Farr, *et al.*, 2008 y Ross *et al.*, 2009) realizados con machos Long-Evans, ratones CD-1 y Sprague-Dowley, donde se reporta que los animales obesos presentan deficiencias de aprendizaje y memoria a corto y largo plazo respecto a los animales sin sobrepeso.

Además la evaluación de la velocidad de nado permite concluir que el peso corporal, la condición física y la edad no tuvieron influencia sobre las habilidades de nado (tabla 3). Lo anterior sugiere la posibilidad de excluir dicho parámetro dentro de este estudio y de esta manera poder comparar controles *vs* obesas.

10.1. Prueba de aprendizaje y memoria a corto plazo (adquisición)

La condición de obesidad en *N. alstoni* disminuye el aprendizaje y la memoria a corto plazo evaluado en la prueba de LAM (figura 8). Estos resultados coinciden con los obtenidos por Jurdak *et al.* (2008) y Farr *et al.* (2008), en donde dietas con suplemento en ácidos grasos o azúcares proporcionados a los animales para inducir la condición de obesidad, condujeron a un menor desempeño de los animales en la prueba de laberinto acuático.

Para la segunda fase (de noche para el grupo 1, de día para el grupo 2; figura 7A y B, tabla 1) los animales del lote control mejoraron su desempeño en la prueba de laberinto de Morris al disminuir el tiempo de latencia y aumentar el número de individuos que encuentran la plataforma oculta (tabla 2), mientras que en las obesas, el desempeño es el mismo sin importar la fase en que ejecuten la prueba; es posible que esto se debiera a que en las ratonas obesas *N. alstoni*, cuatro días de adquisición no fueron suficientes para el aprendizaje de la prueba. Tal como señala Jurdak *et al.* (2008), la adquisición se define y sustenta en el hecho de que los animales deben localizar la plataforma en un lapso menor a 10 segundos en tres pruebas consecutivas. De acuerdo a las referencias, en la prueba de laberinto acuático, los días de adquisición varían de 3 a 4 días con 4 a 8 ensayos por día. Por lo general para las ratas la adquisición dura 4 días (Jurdak, *et al.*, 2008), caso contrario a ratones, a quienes se les aplican más días de adquisición (Farr, *et al.*, 2008). En el

presente trabajo se observó que cuatro ensayos por día, son suficientes para valorar la memoria y aprendizaje espacial en *N. alstoni* en condición control, mientras que no es suficiente para hembras obesas. Lo que contribuye con un dato importante para la especie como potencial modelo de estudio.

Asimismo, la aplicación de la prueba a mediodía o a medianoche no influye en la latencia, en contraste, se observó mejor rendimiento en los controles durante la segunda fase (figura 7), lo que sugiere un aprendizaje a largo plazo dependiente de un “reforzamiento” en la adquisición, es decir, la recuperación de la información espacial almacenada es más eficiente en las hembras sin sobrepeso, esto supone que las ratonas obesas no tuvieron las pruebas suficientes para aprender la localización de la plataforma.

Para eliminar la posibilidad de diferencias en el desempeño de la prueba atribuida a la calidad en la visión, el día siguiente al fin del experimento se realizó la prueba donde la plataforma era visible para todos los animales. Las ratonas no difieren en la cantidad de tiempo que nadan por lo que se descarta la posibilidad de que las diferencias observadas sean debidas a un déficit visual en las obesas.

10.2. Consolidación de la memoria

La consolidación y retención de la memoria se evaluó al quinto día con plataforma ausente, obteniendo en ambos grupos la preferencia por nadar en el cuadrante P (sitio donde se localizaba la plataforma; figuras 9 y 10), esto indica que los controles y las obesas tienen retención en las 24 horas posteriores a la adquisición de la prueba, desempeñándose mejor durante su hora de actividad (escotofase), lo cual hace suponer la presencia de un ritmo en la consolidación de la memoria con una tendencia a realizar mejor esta tarea durante la

medianoche. Si bien lo anterior indica una diferencia, posiblemente relacionada con la fase diaria de actividad, sería interesante averiguar si se mantiene en animales estudiados en su noche y días subjetivos (fase activa y de reposo, pero en condiciones constantes, respectivamente) para definir si se trata de un rasgo dependiente de un oscilador circadiano.

Es importante señalar que las ratonas de obesidad extrema (grupo 1) nadan menor tiempo en el cuadrante P respecto con las obesas moderadas (grupo 2), estos resultados apoyan los estudios realizados por Ross *et al.* (2009), en donde la obesidad inducida por una dieta alta de azúcar afecta la memoria hipocampo-dependiente en la consolidación de la prueba de LAM, de acuerdo al mismo autor, una dieta alta en azúcar es análoga a una dieta alta en grasas alterando vías metabólicas y aumentando la circulación de TG ocasionando resistencia a la insulina en el hipocampo, afectando directamente la memoria, parámetros no evaluados en el presente estudio.

10.3. Memoria a largo plazo

En la prueba para evaluar la memoria a largo plazo (figuras 12 y 13), las hembras de *N. alstoni* presentan una desorganización en la distribución del tiempo de nado que pasan en cada cuadrante, es decir, es muy similar en todos ellos. Esto sugiere que 10 días es el tiempo cerca del cual pueden encontrarse los límites de la memoria a largo plazo para la especie. El protocolo aquí empleado se ha utilizado en experimentos desarrollados en ratas específicamente Long-Evans y no en ratones. El hallazgo en esta prueba es que posterior al “reforzamiento” (4 días de adquisición), como se mencionó anteriormente, parece indicar que los animales pueden recordar lo aprendido, mejorando su desempeño para la segunda fase de aprendizaje. Esto indica que los animales necesitan de un entrenamiento previo para

recordar, y que un lapso de 10 días posterior al último ensayo es demasiado para recuperar la información almacenada. Es de suponer que, si se reduce el intervalo de memoria a largo plazo, el animal vuelva a mostrar una conducta semejante o igual al día 5, es decir, una preferencia de nado en el cuadrante objetivo.

10.4. Análisis de triglicéridos y glucosa

Los análisis del contenido de glucosa y TG en sangre, fueron comparados en los animales del grupo 2 que corresponden a obesas moderadas, no se observaron diferencias significativas. Cabe indicar que los animales usados en el grupo 1 no fueron muestreados para estos parámetros puesto que ya no se contaba con dicha población. Sin embargo en otro estudio en desarrollo (Fuentes Granados, en preparación) se ha observado que las hembras de *N. alstoni* con un intervalo de peso equivalente al del grupo 1 (obesidad extrema), sí muestran altas concentraciones basales de TG, como se ha visto en otros trabajos (Carmona, 2006; Diego 1999), situación que no ocurre con la glucosa.

Si tomamos en consideración que el peso promedio de las ratonas obesas del grupo 1 es mayor que el del grupo 2, y que la mayor diferencia en la prueba de LAM se observa en el grupo 1, no se descarta la posibilidad de que exista una correlación entre los niveles altos de glucosa y/o TG respecto al déficit de la memoria en la prueba.

Además, es importante mencionar que el grupo 1 tenía un mayor número de organismos, por lo que las diferencias fueron más robustas en el análisis estadístico de la población, asimismo, el grupo 1 presentó obesidad extrema e individuos más jóvenes (84-104 g entre 8-11 meses de edad) con relación al grupo 2 (70-80 g entre 12-15 meses de edad), aunque

de acuerdo a Bucci *et al.* (1995), no existen diferencias de género después de los 6 meses de edad en ratas Long-Evans.

De acuerdo al consumo de alimento, las ratonas ingieren más comida durante los días en que realizaron la prueba (figura 14A), es probable que el desgaste físico y el estrés que les ocasiona un nuevo ambiente repercutan en su ingesta calórica. Por otra parte es muy claro el desajuste en la ingesta durante los días transitorios, efecto del fotoperiodo sobre el marcapaso (NSQ) que regula en gran parte las funciones metabólicas. Adicionalmente, las conductas alimentarias y su coordinación con el ciclo sueño-vigilia son vitales para un organismo, de tal forma que al alterar el fotoperiodo repercute en la alimentación. Finalmente podemos asegurar que el ratón de los volcanes es un buen modelo para el estudio de memoria espacial mediante la prueba de LAM, ya que se observa claramente una mejora en el desempeño conforme transcurren los días de ensayo.

En general, los resultados del presente trabajo apoyan la hipótesis de que la obesidad está relacionada con deterioro en la conducta cognitiva en ratones. Es posible que altas concentraciones de TG sean causa importante en trastornos cognitivos, ya que afectan el mantenimiento de la potenciación sináptica de largo plazo (PLP) dependiente de receptores NMDA en el hipocampo, considerada como la plasticidad sináptica específica relacionada con la neurofisiología de la memoria y el aprendizaje (Farr, *et al.*, 2010). Sin embargo, no parecen ser indispensables las altas concentraciones de TG para que en una condición de obesidad moderada se observen diferencias.

El estudio realizado en hembras resulta importante ya que la mayoría de las pruebas de memoria y de aprendizaje se realizan en machos. Estudios alternos (Coluccia, 2004),

señalan que es importante considerar la fase del ciclo hormonal en el que se encuentre la hembra durante la prueba y que bajos niveles de estrógeno mejoran significativamente la ejecución espacial, sin embargo, en este trabajo no se evaluó al ciclo estral como variable.

Aún queda por dilucidar las causas específicas que intervienen en el menor desempeño por parte de las obesas, entre ellas evaluar las concentraciones de TG, glucosa, leptina, resistencia a la insulina y conocer específicamente la edad de los animales silvestres más allá de guiarse por parámetros físicos, la presencia de alguna enfermedad degenerativa asociada con la memoria o la diabetes también podría alterar los resultados.

Estos estudios son importantes ya que se pueden proyectar a la problemática actual en humanos, más aún con el incremento en el desarrollo de obesidad en niños, jóvenes y adultos. Del mismo modo, la población femenina en México es de 100 mujeres por cada 97 hombres (INEGI, 2009), de acuerdo con la Federación Mexicana de Diabetes (2006), la prevalencia de obesidad en mujeres fue de 34.5% y en hombres de 24.2%. Por lo tanto, la prevalencia de sobrepeso y obesidad a nivel nacional fue de 71.9% en mujeres mayores de 20 años y 66.7% en hombres mayores de 20 años.

11. CONCLUSIONES

- La condición de obesidad en *Neotomodon alstoni* disminuye el aprendizaje y la memoria a corto plazo evaluado en la prueba de LAM.
- La hora del día en que se realizó la prueba no afecta el rendimiento del ratón de los volcanes durante la adquisición, sin embargo hay una tendencia a realizar mejor la tarea de consolidación de la memoria y el aprendizaje durante la escotofase.
- *N. alstoni* controles y obesas tienen retención en las 24 horas posteriores a la adquisición de la prueba, desempeñándose mejor durante su hora de actividad (escotofase).
- Durante la segunda fase, todos las ratonas control logran recordar la ubicación de la plataforma y presentan mejor desempeño en la adquisición, sugiriendo un aprendizaje de la prueba posterior a un “reforzamiento”.
- Diez días son suficientes para que *N. alstoni* refleje déficits en la memoria a largo plazo.
- En la condición de obesidad moderada, no se encontró correlación entre la latencia y los niveles de glucosa y TG.
- El ratón de los volcanes es un buen modelo biológico para el estudio de la memoria espacial mediante la prueba de LAM.

12. GLOSARIO

Almacenamiento: Comprende el mecanismo y los lugares por los que la memoria se conserva a lo largo del tiempo. Una de las manifestaciones destacables del almacenamiento a largo plazo es que parece tener una capacidad casi ilimitada.

Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF): Pertenece a la familia de las neurotrofinas que están relacionados con el fenómeno de diferenciación en áreas específicas del sistema nervioso central así como en la regulación de la conectividad neuronal y plasticidad sináptica. Puede ser regulado por estimulación eléctrica y juega un papel importante en la potenciación prolongada.

Codificación: Proceso por el que se elabora el primer encuentro de la nueva información aprendida.

Consolidación: Incluye los procesos que alteran la información recientemente almacenada, aún lábil, para hacerla más estable con miras al almacenamiento a largo plazo. Implica la expresión de los genes y la síntesis de nuevas proteínas, induciendo cambios estructurales que almacenan la memoria de manera estable a lo largo del tiempo.

Latencia: Tiempo que transcurre entre un estímulo y la respuesta que produce.

Nictemeral: Ritmo que se produce en un ser vivo diariamente como resultado de los cambios entre el día y la noche.

Plasticidad sináptica: Eficacia de las sinapsis químicas que se pueden modificar durante períodos cortos y largos. Está controlada por dos tipos de procesos: 1) procesos en el

interior de la neurona que se deben a cambios en el potencial de reposo o en los potenciales de acción, y 2) procesos extrínsecos, como la señal de entrada sináptica, procedente de otras neuronas. Capacidad del sistema nervioso para modificarse con la experiencia. Ejemplos comunes de la plasticidad son el aprendizaje y el desarrollo de las habilidades motoras y los hábitos.

Potenciación a largo plazo (PLP): Incremento de la eficiencia sináptica que se produce debido a una estimulación sináptica sostenida y que perdura durante un período relativamente largo, incluso días, semanas o meses.

Potencial postsináptico excitatorio (PPSE): Cambio en el potencial de membrana de una célula postsináptica que incrementa la probabilidad de que se genere un potencial de acción en la célula.

Recuperación: Procesos que permiten la utilización de la información almacenada.

Síndrome metabólico: Patología constituida por la asociación de un grupo de anormalidades metabólicas que pueden conllevar al desarrollo de Diabetes mellitus inmunodependiente y enfermedades cardiovasculares. La manifestación de la resistencia a la insulina es una de sus características principales, también se puede desarrollar obesidad, hiperinsulinemia, deterioro de la tolerancia a la glucosa, hipertensión, entre otras.

13. BIBLIOGRAFÍA

- Antoniadis, E. Ko, C., Ralph, M., McDonald, R. 2000. Circadian rhythms, aging and memory. *Behavioural Brain Research*. 111: 25-37.
- Aranda S.J., C. Martínez, C. Colmanero, y V. M. Magallón. 1980. Los mamíferos de la sierra del Ajusco. Comisión coordinadora para el desarrollo agropecuario del departamento del distrito federal, 1ª edición. Mexico. 81-84.
- Banks, W., Coon, A., Robinson, S., Moinuddin, A., Sholtz, J., Nakaoke, R., Morley, J. 2004. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-barrier. *Diabetes*. 53:1253-1260.
- Bonnet, M. 1989. Infrequent periodic sleep disruption: effects on sleep, performance and mood. *Physiological Behaviour*. 45 (5): 1040-1055.
- Bray, M. y Young, M.. 2007. Circadian rhythms in development of obesity: potential role for the circadian clock within the adipocyte. *Obes Rev* 169-81.
- Buccafusco, J. 2009. *Methods of behavior analysis in neuroscience*. CRC Press, Taylor & Francis Group, Estados Unidos. 352 pp.
- Bucci, D., Chiba, A., Gallagher, M. 1995. Spatial learning in male and female Long-Evans rats. *Behavioural Neuroscience*. 109: 180-183.
- Buijs, R., Scheer, F., Kreier, F., Chunxia, Y., Bos, N., Goncharuk, V. y Kalsbeek A. 2006. Organization of circadian functions: Interaction with the body. *Progress in Brain Research*. 153-341-400
- Carew, T. 2000. *Behavioral neurobiology: the cellular organization of natural behavior*. Sinauer Associates. Sunderland, Massachusetts. 435 pp.
- Carmona, C. 1994. Morfología macroscópica e histológica de los lipomas espontáneos en el ratón de los volcanes (*Neotomodon a. alstoni*), silvestre y nacido en el laboratorio. Tesis profesional. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM, México.
- Carmona, A. 2006. Obesidad, esteatosis hepática y parámetros sanguíneos en el ratón de los volcanes (*Neotomodon alstoni*) mantenido en cautiverio. Tesis de Maestría. Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, 95 pp.
- Carrillo, M., Giordano, M., Santamaría, A. 2009. Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. *Behavioural Brain Research*. 203: 151-164.
- Challet, E., Pévet, P., Vivien-Roels, B. y Malan, A. 1997. Phase-advanced daily rhythms of melatonin, body temperature, and locomotor activity in food-restricted rats fed during daytime. *Journal of Biological Rhythms*. 12: 65-79.

- Clayton, N. y Dickinson, A. 1998. Episodic-like memory during cache recovery by Scrub-jays. *Nature*. 395: 272-274.
- Coluccia, E., Louse, G. 2004. Gender differences in spatial orientation: a review. *Journal of Environmental Psychology*. 24: 329-340.
- Craig, L., McDonald, R. 2008. Chronic disruption of circadian rhythms impairs hippocampal memory in the rat. *Brain Research Bulletin*. 76: 141-151.
- Davis, B. W. and Follansbee, A. L. 1945. The Mexican volcano mouse, neotomodon. *Journal of Mammalogy*. 26 (4): 401-411.
- Devan, B., Goad, E., Petri, H., Antoniadis, E., Hong, N., Ko, C., Leblanc, L., Lebovic, S., Lo, Q., Ralh, M. y McDonald, R. 2001. Circadian Phase-Shifted Rats Show Normal Acquisition but Impaired Long-Term Retention of Place Information in the Water Task. *Neurobiology of Learning and Memory*. 75: 51-62.
- Diego, M. 1999. Características histopatológicas del hígado y cuantificación sérica de triglicéridos en el ratón de los volcanes (*Neotomodon a. alstoni*) con lipomas. Tesis profesional. Escuela Nacional de Estudios Profesionales Iztacala, UNAM, México.
- DeCoursey, P. Functional Organization of Circadian Systems in Multicellular Animals. 2004. En: Dunlap, J., Loros, J., DeCoursey, P. Chronobiology, Biological Timekeeping. Sinauer Associates. Sunderland, Massachusetts. 145-178 pp.
- Estrada, E. 1978. Estudio sobre la reproducción del Ratón de los Volcanes (*Neotomodon alstoni*) silvestre y nacido en el laboratorio (F1 y F2). Tesis profesional. Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. 96 p.
- Farr, S., Banks, W., La Scola, M., Flood, J., Morley, J. 2000. Permanent and temporary inactivation of the hippocampus impairs T-maze footshock avoidance acquisition and retention. *Brain Research*. 872:242-249.
- Farr, S., Kelvin, A., Yamada, D., Butterfield, A., Abdul, M., Xu, L., Miller, N., Banks, W., and Morley, E. 2010. Obesity and Hipertriglyceridemia Produce Cognitive Impairment. *Endocrinology*. 149 (5): 2628-2636.
- Fedulov, V., Rex, C., Simmons, D., Palmer, L., Gall, C. Lynch, G. 2007. Evidence that long-term potentiation occurs within individual hippocampal synapses during learning. *Journal of Neuroscience*. 27: 8031-8039.
- Fontán, A., Sáez, J., Inda, M., de los Santos, M., Sierra, S., López, G., Delgado, J., Carrión, A. 2007. Caloric restriction increase learning consolidation and facilitates synaptic plasticity through mechanisms dependent on NR2B subunits of the NMDA receptor. *Journal of Neuroscience*. 27: 10185-10195.

- Hastings, M., O'Neill, J. y Maywood, E. 2007. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *Journal of Endocrinology*. 195: 187-198.
- Hill, R., Wyse, G., Anderson, M. 2008. *Animal physiology*. Sinauer Associates. Sunderland, Massachusetts. 762 pp.
- Jurdak, N., Lichtenstein, A., Kanarek, R. 2008. Diet-induced obesity and spatial cognition in young male rats. *Nutritional Neuroscience*. 11 (2): 48-54.
- Kandel, E., Schwartz, J., Jessell, T. 2000. *Principios de Neurociencia*. McGraw Hill Interamericana. Madrid. 1400 pp.
- Levin, B., Dunn-Meynell, A., Balkan, B., Keeseey, R. 1997. Selective breeding for diet-induced obesity and resistance in rats. *Am J Physiol*. 273: R726-R730.
- Mattson, M. 2010. The impact of dietary energy intake on cognitive aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2: 1-12.
- Mendoza, J., Pévet, P. y Challet, E. 2008. High-fat feeding alters the clock synchronization to light. *Journal of Physiology*. 5901-5910.
- Morris, R. 2001. Episodic-like memory in animals: psychological criteria, neural mechanisms and the value of episodic-like task to investigate animal models of neurodegenerative disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. 356 (1413): 1453-1465.
- Moscovitch, M., Nadel, L., Winocur, G., Gilboa, A., Rosenbaum, R. 2006. The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Curr Opin Neurobiol*. 16: 179-190.
- Nakazawa, K. McHugh, T., Wilson, M., Tonegawa, S. 2004. NMDA receptors, place cells and hippocampal spatial memory. *Nat Rev Neurosci*. 5:361-372.
- Rains, H. 2004, Sistemas de memoria. En: Rains D.G. Principios de neuropsicología humana. 1st ed. México:McGraw Hill. 241-86 pp.
- Ross, A., Bartness, T., Mielke, J. y Parent, M. 2009. A high fructose diet impairs spatial memory in male rats. *Neurobiology of Learning and Memory*. 92: 410-416.
- Sakurai, T. 2006. Roles of orexins and orexin receptors in central regulation of feeding behavior and energy homeostasis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 5(3):313-25
- Stranahan, A. y Mattson, M. 2008. Impact of Energy Intake and Expenditure on Neuronal Plasticity. *Neuromolecular Medicine*. 10 (4): 209-218.
- Tulving, E., y Markowitsch, H. 1998. Episodic and Declarative Memory: Role of the Hippocampus. *Hippocampus*. 8: 198-204.

Winocur, G., Greenwood, C. 1999. The effects of high fat diets and environmental influences on cognitive performance in rats. *Behav Brain Res.* 101: 153-159.

Winocur, G., Greenwood, C. 2005. Studies of the effects of high fat diets on cognitive function in rat model. *Neurobiol Aging.* 26: 46-49.

Wu, A., Molteni, R., Ying, Z. Gomez-Pinilla, F. 2003. A saturated-fat diet aggravates the outcome of traumatic brain injury on hippocampal plasticity and cognitive function by reducing brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience.* 119: 365-375.

Fuentes de Internet

Figura 4. Distribución del ratón de los volcanes *N. alstoni*
<http://www.iucnredlist.org/apps/redlist/details/14600/0>).

Federación Mexicana de Diabetes (2006)
http://www.fmdiabetes.org/v2/paginas/d_numeros.php

INEGI (2009)
<http://www.inegi.org.mx/inegi/default.aspx>