



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

Receptores androgénicos y conducta paterna inducida en
machos vírgenes del gerbo de Mongolia (*Meriones
unguiculatus*)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGO

P R E S E N T A:

MAX DARÍO ESCAMILLA HERNÁNDEZ



DIRECTORA DE TESIS:
DRA. JUANA ALBA LUIS DÍAZ

2016

SANTA CRUZ ACATLÁN, NAUCALPAN, ESTADO DE MÉXICO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Índice

Resumen	4
Agradecimientos.....	5
Introducción.....	6
Ventajas de la conducta paterna	7
Regulación de la conducta paterna.....	7
Factores sociales	7
Bases neurales de la conducta paterna	8
Factores hormonales.....	10
Oxitocina	11
Vasopresina.....	12
Prolactina	12
Estradiol.....	13
Progesterona.....	14
Testosterona	14
Receptores androgénicos (RA).....	16
El gerbo de Mongolia (<i>Meriones unguiculatus</i>)	17
Antecedentes	18
Hipótesis.....	21
Objetivo General	21
Objetivo particular	21
Material y Métodos	22
Animales.....	22
Criterios de selección	22
Orquidectomías.....	24
Implantes de testosterona.....	24
Pruebas de conducta paterna	24
Muestras sanguíneas.....	25
Inmunohistoquímica de RA.....	25
Análisis estadístico	26
Resultados	27

Pruebas de conducta paterna	27
Inmunoreactividad del receptor de andrógenos	28
Concentraciones de T.....	30
Discusión.....	31
Pruebas de conducta paterna	31
Inmunohistoquímica en MPOA.....	32
Testosterona	33
Conclusión.....	34
Literaturacitada.....	35

Resumen

La conducta paterna es regulada por hormonas como la prolactina, la oxitocina, vasopresina y hormonas esteroideas entre estas principalmente la testosterona (T) y sus metabolitos el estradiol (E2) y dihidrotestosterona (DHT). Estas hormonas ejercen sus efectos en áreas neurales tales como el lecho de la base del núcleo de la estría terminalis, la amígdala media, el septo lateral y el área preóptica media (MPOA), esta última región desempeña un papel preponderante en la regulación neural de la conducta paterna de los roedores. El macho del gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) proporciona a sus crías los mismos cuidados que la hembra excepto la lactancia. Se han propuesto dos vías a través de las cuales la testosterona regula la conducta paterna en los roedores: en el ratón de California esta hormona esteroide a nivel neural es convertida a E2, y se cree que ejerce sus efectos a través de su unión a los receptores de estrógenos, mientras que en el gerbo de Mongolia se sugiere que la T es transformada en E2 y DHT, por lo cual estarían implicados en la regulación de esta conducta tanto los receptores de E2 como de andrógenos. Con la finalidad de proporcionar más información sobre la implicación del receptor de andrógenos en la regulación de la conducta paterna del gerbo de Mongolia se realizó este estudio, que tuvo como objetivo determinar si existe una asociación entre la exhibición de cuidados paternos de este roedor y la presencia del receptor a andrógenos en el MPOA. Se utilizaron 15 machos vírgenes que se organizaron en 3 grupos: machos castrados con conducta paterna inducida con T, machos indiferentes o agresivos hacia las crías, con simulación del tratamiento y machos con conducta paterna espontánea. Después de las pruebas de conducta paterna dos individuos fueron sacrificados para realizar inmunodetección de receptores androgénicos (RA) en el MPOA. Se obtuvieron muestras sanguíneas para cuantificar las concentraciones de T por RIA.

Los resultados mostraron que los machos con conducta paterna espontánea y los machos con conducta paterna inducida presentaron mayor cantidad de núcleos inmunoreactivos que los machos agresivos o indiferentes hacia las crías. Las concentraciones de T en plasma en machos paternos fueron significativamente mayores que los machos no paternos. Estos resultados sugieren que los receptores de andrógenos están implicados en la regulación de la conducta paterna en esta especie, lo cual es reportado por primera vez en este estudio.

Agradecimientos

Al Programa de Apoyo a los Profesores de Carrera para Promover Grupos de Investigación (PAPCA 2014-2015).

A los sinodales de este trabajo: Dra. Martha Ofelia Salcedo Álvarez, Dr. Jorge Ricardo Gersenowies Rodriguez, Dr. Rodolfo Cárdenas Reygadas y Mtra. Gabriela Sánchez Fabila.

A la Dra. Juana Alba Luis Díaz, tutora y directora de este proyecto, que con su apoyo, dedicación y paciencia supo guiarme en este camino.

A mi familia: mis abuelitos Clotilde y Salvador, mi madre Gabriela, mis tías Eugenia y Cristina, mi prima Ana, Bernardo, mi hermana Magda y Aaron por acompañarme, cuidarme y alentarme en los momentos que más lo necesite. No todos siguen aquí, pero su recuerdo basta para saber que me llevaron por el camino correcto. Los amo infinitamente.

A mis amigos y hermanos Fernando y Martín, porque fuera de la escuela siempre me regalaron su tiempo y amistad, los quiero muchachos.

A mis amigos Ricardo, Luz, Beto, Diana, Sandra, Angelica, Angel, Edwin y Rosenda, dentro y fuera de las aulas compartimos sonrisas, consejos y diversión. Sin ustedes este camino hubiera sido más largo.

A mis compañeros de laboratorio Brenda, Luis, Ana, Eduardo y Elva por ayudarme en todo lo que necesite durante mi estancia en el laboratorio.

Introducción

En los mamíferos los cuidados paternos son poco comunes, debido a sus estrategias reproductivas, en estos vertebrados el desarrollo embrionario se efectúa dentro del cuerpo materno, y la alimentación después del nacimiento es proporcionada únicamente por la madre. Esto ocasiona que la presencia del macho no sea necesaria para la supervivencia de la cría. Sin embargo, actualmente se conoce de la presencia de cuidados paternos en varias especies de primates, perisodáctilos, artiodáctilos, insectívoros, quirópteros, lagomorfos y roedores (Elwood, 1983)

La conducta paterna se define como el conjunto de actividades que realiza el macho en beneficio de su prole, que potencialmente aumentan su sobrevivencia (Clutton-Brock *et al.*, 1991). En los roedores, los cuidados paternos se clasifican en directos e indirectos, entre los primeros se encuentran las actividades que tienen un beneficio inmediato sobre las crías, como el abrigo, acicalamiento, olfateo y recuperación de las crías. Mientras que los indirectos son aquellos que no implican un contacto directo con las crías, y por tanto un beneficio indirecto, entre los cuales se encuentran la provisión de alimento, construcción del nido y defensa del territorio (Elwood, 1993).

Los cuidados paternos en roedores son más comunes cuando el sistema de apareamiento es monogámico. En los roedores la monogamia puede ser facultativa u obligada, en la primera el macho puede estar presente o no durante el periodo de lactancia, sin que se afecte la sobrevivencia de las crías. En la monogamia obligada la presencia del macho es indispensable en el desarrollo y supervivencia de la cría (Kleiman y Malcolm, 1981).

Entre los roedores en los que se ha observado la presencia de cuidados paternos se encuentran el gerbo de Mongolia, *Meriones unguiculatus*, (Piovanotti y Vieira, 2004), ratón de las praderas, *Microtus ochrogaster*, (Lonstein y De Vries, 1999),

hámsteres enano, *Phodopuscampbelli*, (Wynne-Edwards y Lisk, 1989) y el ratón de California, *Peromyscuscalifornicus* (Gubernick et al., 1993).

Ventajas de la conducta paterna

Las ventajas que obtienen las crías de ser cuidadas por ambos padres o sólo uno de ellos no pueden ser evidenciadas fácilmente; las condiciones de laboratorio no permiten determinar la influencia de los cuidados bipaternos en la supervivencia de las crías, debido a que en estas condiciones se les proporciona agua, alimento y material para el nido. Además, de que son mantenidos sin cambio bruscos de temperatura (Elwood, 1983). No obstante, en roedores como el gerbo de Mongolia se ha observado, que las crías que crecen cuidadas por ambos padres abren los ojos a una edad más temprana que los que son cuidados únicamente por la madre (Elwood y Broom, 1978). En el ratón de California la presencia del padre durante el periodo de lactancia favorece el crecimiento y desarrollo de los hijos (Dudley, 1974). En condiciones naturales, la presencia del macho durante la lactancia puede ser determinante, en zonas donde las temperaturas pueden bajar hasta cero y el alimento escasea, la presencia del padre puede ser de gran importancia, pues en ausencia de la hembra, el macho proporciona calor y protección a las crías (Elwood, 1983).

Regulación de la conducta paterna

Factores sociales

En los roedores, sin importar su sistema de apareamiento los estímulos que pueden generar la exhibición de cuidados paternos son la cohabitación con la hembra, el apareamiento y la presencia de las crías (Brown *et al.*, 1995). En el

ratón del laboratorio, el 50% de los machos vírgenes muestran conducta infanticida, mientras que después del apareamiento entre el 80 y 100% exhiben conducta paterna (VomSaal, 1982). En el ratón de california, los machos que fueron agresivos o indiferentes hacia las crías, se vuelven paternales después de copular o del nacimiento de sus crías (Gubernicket *al*, 1994). También en este roedor la experiencia con la primera camada aumenta la posibilidad de que éste muestre conducta paterna hacia una cría ajena de la especie. Estos resultados muestran que el macho sufre una transición en su respuesta conductual hacia las crías (de Jonget *al.*, 2009).

Estudios en la rata de laboratorio, señalan que el inicio de la conducta materna es disparado por los cambios hormonales que ocurren al final la preñez (Numan *et al.*, 2006), mientras que el inicio de la conducta paterna parece depender de cambios neuroendócrinos, estimulados por la cópula, la presencia de las hembras y/o las crías (Brown, 1993). La conducta paterna, como la materna, es regulada por factores sociales, neurales y hormonales

En el gerbo de Mongolia, los padres inician el contacto con las crías desde el día del nacimiento, posiblemente debido a que éstas emiten estímulos olfativos y/o auditivos que facilitan el reconocimiento de los padres (Clark y Galef, 2000). Cuando se inhibe el infanticidio, tanto el gerbo de Mongolia, como la rata de laboratorio, muestran cuidados paternos, con crías propias o ajenas (Brown, 1986).

Bases neurales de la conducta paterna

El circuito neural que regula la conducta materna está integrado por el área preóptica media (MPOA), la base de la estría terminalis (BST), el área hipotalámica anterior (AHA) y el núcleo hipotalámico ventromedial (VMN), así como otras regiones con múltiples conexiones anatómicas con estas regiones,

como la amígdala media (MA), que recibe proyecciones del bulbo olfatorio (BO) (Numan et al., 2006).

En los machos algunas de estas regiones neurales también han sido implicadas en la regulación de la conducta paterna; machos castrados de la rata de laboratorio que reciben implantes subcutáneos de estradiol y progesterona o son implantados bilateralmente con estradiol, directamente en el MPOA, exhiben latencias más cortas de recuperación de las crías, abrigo y acicalamiento que los machos que recibieron implantes de colesterol. Estos resultados indicaron que MPOA media a través de la estimulación de estrógenos la conducta paterna (Rosenblatt y Ceus, 1998).

En el ratón de la pradera (*Microtus ochrogaster*) se ha demostrado que regiones neurales, como el área preóptica media (MPOA), la amígdala media (AM), el septo lateral (LS) y la base del núcleo de la estría terminalis (BNST) que participan en la regulación de la conducta materna, también desempeñan un papel importante en la regulación de la conducta paterna (Numan et al., 2006).

En el ratón de California, lesiones en el MPOA ocasionan un incremento en la latencia de exhibición de cuidados paternos, en comparación con aquellos animales, en los que sólo se les simula la lesión. Asimismo, los ratones lesionados invierten menos tiempo en el olfateo y el acicalamiento de las crías (Gubernick y Alberts, 1987).

En especies monógamas del género *Microtus* la distribución de receptores a arginina- vasopresina (AVP) y oxitocina (OT) en áreas neurales, que regulan la conducta parental, varía de acuerdo a la condición reproductiva del individuo; en *M. pennsylvanicus*, ratones con experiencia sexual y paterna presentan más receptores a AVP en el LS y núcleo olfativo anterior (AON), en comparación con los ratones inexpertos. Este patrón de variación sólo se presenta en ratones con cuidados paternos naturales. No obstante, este patrón de distribución de receptores a AVP y OT, también, puede observarse en ratones que no presentan

cuidados paternos naturales, como el ratón de laboratorio, cuando se les induce conducta paterna (Bamshad, *et al.*, 1994).

Aunque se ha reportado que en el núcleo *acumbens* existe un aumento en la expresión de c-fos al exhibir conducta materna (Stack, *et al.*, 2002), ratones de California con lesiones en esta área no presentan diferencias significativas en los cuidados paternos respecto al control (Lee y Brown, 2007)

Una de las áreas más estudiadas en la conducta materna y paterna (MPOA), el tamaño de área difiere entre machos y hembras de especies polígamas; esta área es más pequeña en los machos que las hembras, en especies polígamas, mientras que en las monógamas el tamaño del MPOA en el macho es similar al de la hembra (Shapiro *et al.* 1991). Cuando a ratas de laboratorio se les lesiona eléctrica o físicamente esta área, se le ocasionan alteraciones en la conducta materna (Numan y Stolzenberg, 2009).

En el ratón de California se ha demostrado que el MPOA es un sitio crítico en la regulación de la conducta paterna y materna, debido a que los machos que despliegan cuidados paternos, presentan significativamente mayor actividad de la enzima aromatasa, que transforma la T en E₂, que los machos vírgenes. En el ratón de California la T regula la conducta paterna a través de su conversión a E₂ (Trainor, 2003).

Factores hormonales

Los estudios realizados hasta hoy, sobre la regulación de la conducta paterna señalan que esta conducta, como la materna es regulada por hormonas. Entre las hormonas que han sido asociadas con la regulación de la conducta paterna se encuentran principalmente la prolactina, oxitocina, vasopresina, E₂, progesterona y T.

Oxitocina

La oxitocina es una hormona producida en la hipófisis. Esta participa en muchos aspectos de las relaciones sociales, entre estos, la formación de la pareja y la relación padres hijos; la inhibición de signos de la oxitocina, con la administración de fármacos o el “knockout” (KO) del gen de esta hormona ocasiona alteraciones en la conducta materna. Hembras del ratón de la cepa CD38 con KO del gen de la oxitocina, presentan alteraciones en el abrigo y el acicalamiento, estas alteraciones desaparecen cuando la oxitocina es administrada por vía subcutánea (Young, 1999).

En el ratón de la pradera la oxitocina parece desempeñar un papel crítico en el inicio de la conducta materna; la administración directa de esta hormona en el bulbo olfatorio, a hembras vírgenes ovariectomizadas, resulta en la expresión de la conducta materna (Yu, et al. 1996; Olazábal y Young, 2006).

La oxitocina también ha sido relacionada con la conducta paterna; en el ratón de California, los machos que permanecen con sus parejas y proporcionando cuidados a sus hijo, tienen niveles de oxitocinasignificativamente mayores, que los machos sin experienciasexual (Gubernicket *al.*, 1995). Asimismo, en el ratón de laboratorio los machos paternalestienen niveles más elevados de esta hormona, a diferencia de los machos que son infanticidas(McCarthyet *al.*, 1992).

Sin embargo los niveles hipotalámicos de oxitocina incrementan en las hembras después del nacimiento de las crías, esto no sucede en los machos (Wang et al., 2000).

Esto podría establecer que el papel de la oxitocina no es necesario para el inicio de la conducta paterna.

Vasopresina

Esta hormona es liberada por la hipófisis. Los primeros estudios sobre conducta en esta hormona señalan que es muy importante en el establecimiento de pareja en especies bipaternas (Young, 1999).

Implantes de arginina-vasopresina en el SL del macho del ratón de la pradera incrementan los cuidados hacia las crías por parte del macho (Wang, et al., 1994).

Al comparar la distribución de neuronas, fibras y receptores de vasopresina entre el ratón de california, que es una especie biparental, y ratón blanco (*Peromyscusleucopus*), el cual no es parental, se muestra que la especie biparental tiene mayor inmunoreactividad en el BNST y en el SL, además de mayor densidad de receptores en esta última zona (Bester-Meredith *et al.*, 1999).

En el ratón de montaña, el cual presenta únicamente cuidados maternos, no hay incremento en el gen de vasopresina en ninguno de los dos progenitores (Wang et al., 2000). Esto indica que solo en especies monógamas, los niveles de vasopresina cambian (Wynne- Edwards, 2001).

Prolactina

Es una hormona peptídica liberada por la hipófisis. La síntesis y liberación de prolactina es regulada por otras hormonas como el estradiol, la oxitocina y la vasopresina. Al administrar vasopresina en el hipotálamo previo al nacimiento se facilita el establecimiento de la conducta materna (Wynne- Edwards y Reburn, 2000).

Se ha observado que la prolactina produce una respuesta homóloga en los machos a lo que presentan las hembras pues al administrar un antagonista dopamínico como la bromocriptina en ratas machos con niveles altos de prolactina, la conducta paterna es inhibida (Sakaguchi et al., 1996).

Los niveles plasmáticos de prolactina en el ratón de California son mas elevados en machos que exhiben cuidados paternos que en aquellos que son castos y los apareados (Gubernick y Nelson, 1989). En el caso del primate cabeza de algodón, al tener experiencia paterna, los niveles de prolactina se mantienen elevados, aún al remover a las crías (Ziegler y Snowdon, 2001).

En el hámster enano al inhibir en los últimos tres días anteriores al nacimiento, el macho no muestra conducta paterna y a pesar de recuperar los niveles de prolactina, los cuidados paternos son menores (Jones, 2000).

Estradiol

Esta hormona esteroide es producida en ovarios y en menor cantidad en testículos y corteza suprarrenal. En los humanos los niveles de estradiol son más altos en los individuos que pronto serán padres, en comparación con los controles. Asimismo, los niveles de esta hormona se incrementan después del nacimiento en aquellos individuos que son padres por primera vez (Berg y Wynne- Edwards, 2001). En el ratón de California, como ya se mencionó, machos castrados que son tratados con E_2 , despliegan altos niveles de abrigo y acicalamiento en comparación con los machos tratados con dihidrotestosterona o implantes vacíos, lo cual indica que esta hormona regula la conducta paterna (Trainor y Marler, 2001; Trainor y Marler, 2002). En el hámster enano, los machos presentan altas concentraciones periféricas de E_2 antes y después del nacimiento de sus hijos, estas variaciones en los niveles de E_2 , no se observan en especies de hámsteres no biparentales. Sin embargo, aunque la castración ocasiona una significativa reducción en la concentración de E_2 , la conducta paterna no es alterada (Schum y Wynne- Edwards, 2005). Estos resultados parecen indicar que la función que el estradiol tiene en la regulación de la conducta paterna varía según la especie.

Progesterona

Esta hormona es producida en ovarios, glándulas suprarrenales y placenta. La función que la progesterona tiene en la regulación de la conducta paterna ha sido poco explorada; en machos de larata de laboratorio gonadectomizadas la colocación conjunta de implantes E_2 y progesterona, seguida de la infusión directa de E_2 en mPOA induce la exhibición de cuidados paternos (Rosenblatt y Ceus 1998). Aunque este efecto puede ser atribuido al E_2 y no a la progesterona. En el ratón de California los niveles de progesterona en plasma son más bajos en los padres comparados con los machos vírgenes. Además, los niveles de esta hormona se correlacionaron negativamente con la actividad de la enzima aromatasa en el MPOA, lo cual indica que una mayor producción de E_2 , a partir de T, se correlaciona con menores niveles de progesterona. Esta relación negativa sugiere que la progesterona puede tener una función inhibitoria en la conducta paterna (Trainoret *al.*, 2003). En el hamster enano no hay diferencias significativas en los niveles de progesterona entre los machos que exhiben conducta paterna y aquellos que son indiferentes hacia las crías (Schum y Wynne- Edwards, 2005).

Testosterona

Esta hormona es producida principalmente en los testículos y ovarios. Los primeros estudios que reportaron una correlación entre la presencia de la conducta paterna y T se realizaron en el hámster enano (*Phodopus campbelli*) y el gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*). Estos estudios encontraron que los niveles de testosterona en los machos disminuyen después del nacimiento de las crías (Brown et al. 1995, Reburn y Wynne-Edwards 1999).

Una disminución en los niveles de testosterona también se ha observado en los hombres cuando se convierten en padres (Berg y Wynne-Edwards 2001). Sin embargo, estudios posteriores en el hámster enano y el gerbo Mongolia indicaron

que los niveles de testosterona no disminuyen cuando los machos participan en el cuidado de sus crías (Schum y Wynne-Edwards 2005).

En otros mamíferos, tales como el primate cabeza de algodón (*Saguinusoedipus*) los niveles de T urinario se elevan después del parto, manteniéndose elevados durante la lactancia, cuando los machos proporcionan cuidados a sus crías (Ziegler y Snowdon 2001).

En el ratón California, la castración reduce el nivel de cuidados paternos, mientras que los machos castrados con reemplazo de testosterona, mostraron altos niveles de conducta paterna (Trainor y Marler 2001). Además, en este roedor se demostró que la testosterona promueve la conducta paterna a través de su conversión a estrógenos (Trainor y Marler 2002).

En el ratón de los volcanes (*Neotomodonalstoni*) la castración seguida del reemplazo con testosterona indujo la exhibición de cuidados paternos en alrededor del 60% de los machos tratados con esta hormona esteroide, a pesar de estos animales antes del tratamiento fueron agresivos o indiferentes hacia las crías (Luis et al., 2012).

Estos resultados sugieren que la testosterona induce la exhibición de cuidados paternos a través de su conversión a estradiol en las áreas neurales implicadas en la regulación de la conducta paterna, como el área preóptica media. No obstante, en otra investigación con este roedor, se encontró que la administración de dihidrotestosterona, hormona no aromatizable a estrógenos, a machos vírgenes castrados inhibió la conducta agresiva o de indiferencia hacia las crías, e indujo la exhibición de acicalamiento y olfateo. Aunque esta hormona no indujo actividades centrales de la conducta paterna, como el abrigo, sí inhibió la conducta infanticida. Estos hallazgos plantean la hipótesis que la conducta paterna en este roedor podría ser disparada utilizando tanto la vía androgénica como la estrogénica.

Receptores androgénicos (RA)

Los RA se encuentran relacionados con el desarrollo sexual y el control de la fertilidad masculina. Estos se encuentran distribuidos principalmente en el tracto urogenital masculino, incluida la próstata y en menor cantidad se han encontrado receptores en glándulas mamarias, riñones, hígado, cerebro entre otros tejidos (Ruizeveld et al 1991, Kimura et al 1993). Estos receptores se encuentran mapeados en la banda cromosómica Xq11.2-q12 y están compuestos por 8 exones. A este receptor se unen principalmente dos hormonas: la testosterona (T) y la dihidrotestosterona (DHT).

La acción genómica clásica de los andrógenos se basa en los RA que median la transcripción de genes. Este mecanismo ocurre de la siguiente forma: en la célula diana los andrógenos difunden por la membrana plasmática e interactúa con los RA del citoplasma mediante un complejo multiproteico de proteínas de choque térmico (HSP) e inmunofibrinas chaperonas. Posterior a la unión del ligando el RA sufre un cambio conformacional que permite su liberación del complejo multiprotéico. Esta disociación permite que se desenmascaren los motivos de dimerización y la posterior fosforilación, translocación nuclear y homodimerización. En el núcleo, el complejo activado AR- ligando se une a secuencias específicas de reconocimiento en el ADN (Heemers y Tindall, 2007, Avellar et al, 1997).

Además de estos roles lo RA tienen un papel vital en la neuromodulación y en la conducta agresiva y sexual (Zuloaga et al, 2008). Estudios realizados mediante el bloqueo con antiandrogénicos como la flutamida (FLU) e hidroxiflutamida (OHF) han logrado la inhibición de conductas sexuales en ratas macho (McGinnis y Mirth 1986). En machos de rata adulta la restauración de la motivación sexual, cuando es mediada por la presencia de pareja, puede ser impedida mediante la administración de FLU, mientras que conductas sexuales secundarias como la vocalización son menguadas por la administración de OHF (Vagell y McGinnis, 1998).

Existen también estudios sobre administración localizada de antiandrogénicos como el MPOA ya que esta se encuentra relacionada ampliamente con las conductas sexuales y la alta concentración de RA. Al colocar implantes intracraneales de OHF en el MPOA tiene como resultado un decremento en las conductas de apareamiento como la monta y eyaculación en ratas macho que fueron castradas y posteriormente tratadas con reemplazo de testosterona (McGinnis et al, 1996; Harding et al, 2004). La inhibición mediante FLU de los RA ocasiona un decremento notable en la actividad de la aromatasa en el MPOA. Esto puede indicar que la acción de la aromatasa, enzima fundamental en la síntesis de estrógenos a partir de andrógenos, puede ser dependiente de los RA en el MPOA (Roselli y Resko, 1984).

Estos estudios muestran el papel de los RA en la mediación de la conducta sexual, sin embargo no existen estudios que muestren el papel de estos receptores en el despliegue de la conducta paterna.

El gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*)

El gerbo de Mongolia es un roedor originario del Medio oriente y regiones áridas de Asia central, ubicándose también en África y Europa Oriental. Este mide entre 6 y 12 cm., sin contar su cola, alcanzando los 18 a 24 cm incluyéndola. Pesa entre 70 y 90 g. Su periodo de gestación va de los 21 a 25 días con camadas de 4 a 8 crías. Al momento de su nacimiento las crías son altriciales hasta los 17 o 20 días de edad (Cohen, 1981). Los machos proporcionan los mismos cuidados que las hembras a excepción de la lactancia. (Elwood, 1975).

Esta especie es monógama y los cuidados biparentales que exhibe lo colocan como un excelente modelo para estudios sobre los mecanismos neuroendocrinos que regulan la conducta paterna.

Antecedentes

En un primer estudio realizado con el gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*), en el cual se correlacionó la presencia de cuidados paternos con los niveles de T, se encontró que los niveles periféricos de esta hormona se incrementan durante el apareamiento, pero disminuyen después del nacimiento de sus hijos. Este decremento en los niveles de testosterona coincidió con la exhibición de cuidados paternos, por lo cual se creyó que la testosterona tenía un papel inhibitorio en la conducta paterna (Brown et al., 1995). Posteriormente, fue reportado que los niveles periféricos de T no disminuyen cuando los machos de este roedor proporcionan cuidados paternos (Luis et al., 2010).

Utilizando el modelo de castración y reemplazamiento hormonal en machos vírgenes, uno de los modelos que utilizara Rosenblatt (Siegel y Rosenblatt, 1975; Numan et al., 2006), en el estudio de las bases hormonales de la conducta materna, en el gerbo de Mongolia se encontró que la T y sus metabolitos, E₂ y la dihidrotestosterona (DHT) están involucradas en la regulación de la conducta paterna; en este roedor la castración seguida de reemplazamiento con T, E₂ y DHT inducen la exhibición de cuidados paternos, en esos machos que en la primera exposición a las crías mostraron agresión hacia éstas. Mientras que la castración o simulación de esta cirugía no tienen ningún efecto sobre esta conducta (Martínez, et al, 2015). Los resultados obtenidos por Martínez et al. (2015), sugieren fuertemente que la T puede regular la conducta paterna del gerbo de Mongolia, a través de su conversión a DHT y E₂, lo cual podría indicar que tanto los receptores estrogénicos, como los androgénicos están involucrados en la regulación de la conducta paterna. La implicación de los receptores androgénicos en la regulación de la conducta paterna, no ha sido planteado, según la literatura revisada. En este contexto, en el presente estudio se analizó la presencia

dereceptores androgénicos en el MPOA del gerbo de Mongolia y se correlacionó con la exhibición de cuidados paternos.

El gerbo de Mongolia es un roedor originario del desierto de Mongolia, es una especie monógama, en la que el macho proporciona a sus crías los mismos cuidado que las hembras, a excepción del amamantamiento (Elwood, 1985), por lo cual constituye un excelente modelo en estudio de los mecanismos neuroendocrinos que regulan la conducta paterna.

Hipótesis

Si una posible vía, a través de la cual la T regula la conducta paterna en el gerbo de Mongolia, es a través de su conversión a DHT, entonces se espera que la presencia de cuidados paternos, en machos vírgenes con conducta paterna inducida con T y machos con conducta paterna espontánea, esté asociada a la presencia de RA en el MPOA.

Objetivo General

Determinar si la exhibición de la conducta paterna inducida con T y espontánea está asociada con la presencia de RA en el MPOA en el gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*).

Objetivo particular

Comparar la inmunoreactividad de RA en el MPOA entre machos con conducta paterna inducida con T y espontánea.

Comparar los niveles de T en sangre entre los machos con conducta paterna inducida, conducta paterna espontánea y agresivos o indiferentes hacia las crías.

Material y Métodos

Animales

En este estudio se utilizaron 15 machos vírgenes del gerbo de Mongolia, con una edad de 150 a 180 días de edad, procedentes de una colonia establecida en el Laboratorio de Biología de la Reproducción, FES Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México. Estos animales se mantuvieron bajo un fotoperiodo invertido 12:12 luz-oscuridad, debido al ciclo circadiano de los animales, que presentan más actividad durante la fase oscura. La temperatura ambiente varió entre 17 y 21°C. Los gerbos fueron alimentados con nutricubos para roedores pequeños (Laboratorio Harlan) y agua corriente ad libitum. En este estudio, de 2 a 3 gerbos del mismo sexo fueron colocados en cajas de policarbonato (37x27x15 cm), con una cama de aserrín.

Criterios de selección

Los animales de este estudio fueron seleccionados por su agresividad o indiferencia hacia las crías, a través de pruebas de conducta paterna. Cada macho fue colocado en una jaula (mismas características que la jaula hogar), con aserrín limpio. Después de 10 minutos de adecuación, se introdujeron 2 crías ajenas de misma especie, con una edad de 1 a 3 días, y se registró la conducta de los machos hacia las crías (agresivos, indiferentes o paternos). El criterio para clasificar la conducta de los machos fue: machos agresivos, que olfatean y atacan a las crías con movimientos violentos, las muerden, cuando esto ocurre las crías son inmediatamente retiradas. Los machos paternos, olfatean, acicalan y abrigan a las crías y también pueden construir nido. Los machos indiferentes solamente olfatean a las crías.

Conductas observadas	Descripción
Olfateo	El macho se acerca a las crías y mueve las vibrisas para reconocer a la cría.
Acicalamiento	El macho toma a las crías de las extremidades anteriores y las lame repetidamente en la zona perianal.
Abrigo	El macho curva el cuerpo de manera que forma una concavidad en la región ventral en la cual acomoda a la cría para proporcionarle calor.
Recuperación de la cría	Con el hocico, el macho toma a las crías y las lleva al nido
Construcción del Nido	Con las patas traseras el macho empuja material de anidación formando un círculo.
Agresión	El macho mordisquea a la cría causando heridas.

Tabla 1.- Conductas registradas en el gerbo de Mongolia.

Después de estas pruebas se seleccionaron machos con las siguientes características dividiéndolos en tres grupos, 5 animales por grupo, con los tratamientos mencionados a continuación:

Grupo 1: Machos agresivos o indiferentes a los cuales se les castró bilateralmente y se les implantó con testosterona.

Grupo 2: Machos agresivos o indiferentes a los cuales se les simuló la castración y se implantó con implante vacío.

Grupo 3: Machos paternos a los cuales no se les realizó ningún tratamiento.

Posterior a este tratamiento realizaron pruebas de conducta y se registró la conducta presentada.

Orquidectomías

Los gerbos fueron anestesiados con 0.05 mg/kg de xilacina y 0.06 mg/kg de pentobarbital sódico, antes de la cirugía y colocación del implante. Posteriormente, se les depiló el área escrotal-abdominal y se mantuvo en completa asepsia. Enseguida se le realizó una incisión en la línea media escrotal y los testículos fueron expuestos, se ligaron las arterias espermáticas y los testículos fueron removidos. La incisión fue suturada, tejidos internos con catgut y externos con seda, calibre 6 ceros. En los gerbos en los cuales se simuló la castración, los testículos fueron expuestos 2 minutos y enseguida se colocaron nuevamente en la cavidad escrotal, finalmente se suturó. Después de las cirugías se les proporcionó ácido acetilsalicílico ~100 mg/kg, efervescente, el cual fue disuelto en el agua de tomar. El área escrotal-abdominal fue cerrada y suturada, como anteriormente se indicó. Después de la cirugía fueron regresados a su jaula hogar.

Implantes de testosterona

Los implantes fueron hechos con tubo silástico (Silastic Laboratory Tubing, i.d. 1.47 o.d. 1.96 mm, Down Corning), fueron llenados con 10 mg de propionato de testosterona (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA), los extremos fueron sellados con adhesivo de silicón. Los implantes fueron colocados una semana después de la orquidectomía, en la región dorsal, subcutáneamente. Este procedimiento se realizó una semana después de la castración para asegurar que la T circulante, en el momento de la segunda prueba de conducta paterna, provenía del implante.

Pruebas de conducta paterna

Las pruebas de conducta paterna fueron realizadas de 10 a 12 días siguientes a la colocación de los implantes de T, cada macho fue puesto en una jaula de policarbonato (con las mismas dimensiones de jaula hogar), siguiendo el método descrito en las pruebas de selección. Después de 10 minutos de adecuación fueron introducidas 2 crías ajenas de la misma especie de 1 a 3 días de edad. Las crías utilizadas para las pruebas de conducta paterna fueran obtenidas de los animales de colonia. Un sólo observador registró la latencia de inicio de la conducta paterna (tiempo que transcurre desde que la cría es introducida hasta que es olfateada por el macho), el tiempo que el macho invirtió en el abrigo y acicalamiento de las crías, así como la frecuencia de olfateo.

Muestras sanguíneas

Después de la segunda prueba de conducta paterna, a cada uno de los machos (castrados, con castración simulada y castrados con reemplazamiento con T se les extrajeron muestras sanguíneas del seno retro-orbital, con capilares heparinizados. Antes de este procedimiento los gerbos fueron anestesiados. El plasma fue centrifugado 12 minutos, a 3500 revoluciones y almacenado a una temperatura de -70 °C, hasta su procesamiento para RIA. La cuantificación de T se realizó a través de radioinmunoensayo (RIA). T fue medida, utilizando un kit Siemens kit para T total, marcada con ^{125}I (Coat-A-Count, Siemens Medical SolutionsDiagnostics, Los Angeles, CA, USA), con una sensibilidad de 4 pg/ml. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 2.7% and 5.6%, respectivamente.

Inmunohistoquímica de RA

Para la obtención del cerebro, los animales fueron anestesiados con xilacina y pentobarbital, en las dosis antes indicadas, para el procedimiento quirúrgico y

fueron perfundidos con una solución de paraformaldehído al 4% en buffer de fosfatos. Después de la perfusión se extrajo el cerebro y fue post fijado en el mismo fijador por 12 horas, a 4 °C.

Posteriormente, este tejido fue procesado histológicamente por la técnica de parafina. Se realizaron cortes coronales de 30 μ de grosor, entre el segundo y tercer tercio en el plano sagital del cerebro. La localización de la región del MPOA se realizó por comparación con el atlas estereotáxico rata (Paxinos y Watson, 2004).

Para la inmunodetección de RA en MPOA, se utilizó como anticuerpo primario IgG de conejo policlonal (Santa Cruz Biotechnology), en una dilución de 1:50, y como segundo anticuerpo se usó el incluido en el kit de Vectastain Elite ABC Kit (RabbitIgG). Como control negativo se utilizó pulmón y como positivo epidídimo, para validar el resultado de la inmunohistoquímica. Finalmente, se tomaron fotografías con el microscopio Motic BA400.

Para el conteo de las marcas de inmunorreactividad de los AR, las fotografías tomadas se imprimieron en hojas (27.2 X 20.9), fueron seleccionadas 5 fotografías de cada gerbo. Sobre cada una de las fotografías fue sobrepuesta una hoja de acetato, cuadriculada, en la que cada cuadro de 1.22 cm² equivale a una μ^2 . Se seleccionaron 5 cuadros al azar, por cada fotografía, en cada cuadro se cuantificaron las marcas de los AR. Con los datos obtenidos se obtuvo un promedio del número de marcas de AR, por cada grupo de gerbos.

Análisis estadístico

Los datos al ajustarse a una curva normal fueron analizados mediante ANOVA de un factor y para conocer entre que grupos existía una diferencia significativa se utilizó la prueba de post hoc de HSD de Tukey.

Resultados

Pruebas de conducta paterna

En la Tabla 1 se muestran las conductas exhibidas por machos del gerbo de Mongolia antes y después de los tratamientos; la castración seguida del implante con testosterona indujo cambios significativos en la conducta ($P < 0.5$); antes de este tratamiento el 60% de los machos mostraron agresión hacia las crías y el 40% fueron indiferentes. Después de la castración y reemplazamiento con testosterona, el 100% desplegó cuidados paternos. Los machos controles en los cuales se simuló el procedimiento también presentaron cambios en la conducta hacia las crías; antes del tratamiento el 40% de estos machos fueron agresivos el 60% indiferentes, después del tratamiento el 40% fueron indiferentes y el 60% paternales.

Los machos vírgenes intactos que en la primera exposición a las crías mostraron conducta paterna espontánea, continuaron siendo paternales en la segunda exposición

	Pruebas antes del tratamiento			Pruebas después del tratamiento		
	Agresivos	Indiferentes	Paternales	Agresivos	Indiferentes	Paternales
Machos castrados c/ implante N=5	60% N=3	40% N= 2	0% N=0	0% N=0	0% N=0	100% N= 5
Machos con castración simulada c/ implante vacío N=5	40% N=2	60% N= 3	0% N=0	0% N=0	40% N=2	60% N=6

Machos sin tratamiento o N=5	0% N=0	0% N=0	100% N=5	0% N=0	0% N=0	100% N=5
---------------------------------------	-----------	-----------	-------------	-----------	-----------	-------------

Tabla 1. Conductas exhibidas por los machos del gerbo de Mongolia antes y después de los tratamientos.

Inmunoreactividad del receptor de andrógenos

La inmunoreactividad de RA en MPOA fue significativamente diferente entre los machos vírgenes intactos con conducta paterna espontánea, los machos en los que se indujo la conducta paterna con T y los indiferentes ($H=63.275$, $GL=2$, $P \leq 0.05$). Comparativamente los machos vírgenes intactos que mostraron conducta paterna espontánea en las dos exposiciones a las crías presentaron mayor cantidad de núcleos inmunoreactivos a RA en el MPOA, que los machos en los que se indujo la conducta paterna con la administración de T y aquellos que mostraron indiferencia hacia las crías. Sin embargo, la comparación estadística en la inmunoreactividad de RA entre machos con conducta paterna espontánea y aquellos en los que se indujo la conducta paterna con T no difirieron significativamente ($P > 0.05$), pero estos grupos presentaron significativamente mayor inmunoreactividad a RA en MPOA que los machos indiferentes hacia las crías ($P < 0.05$).

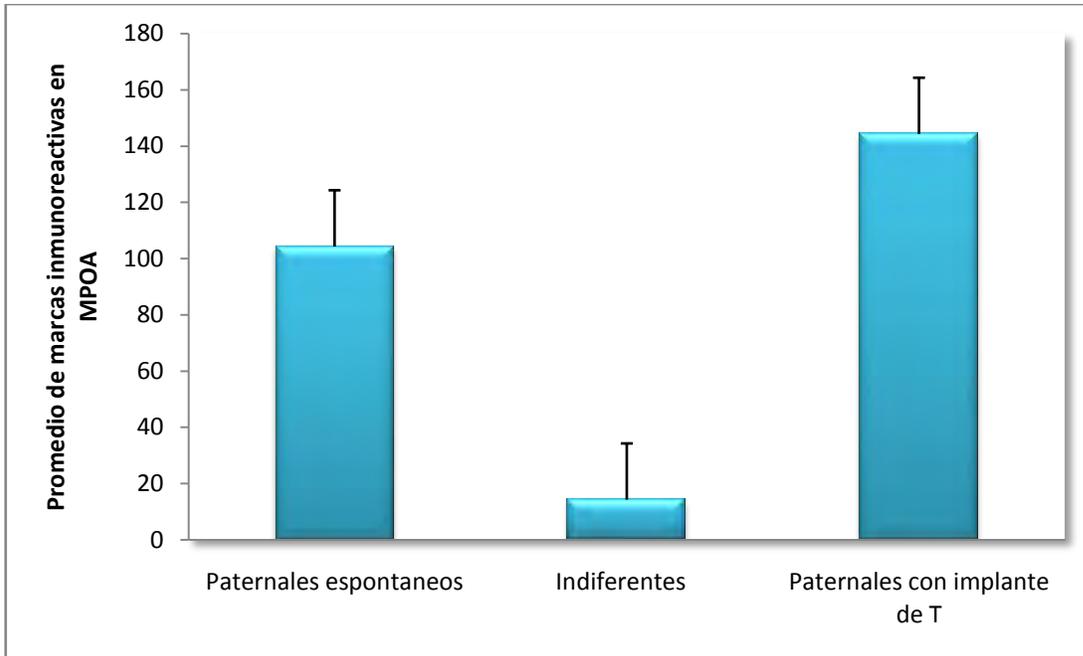


Grafico 1.- Inmunoreactividad de RA en MPOA en machos del gerbo de Mongolia.

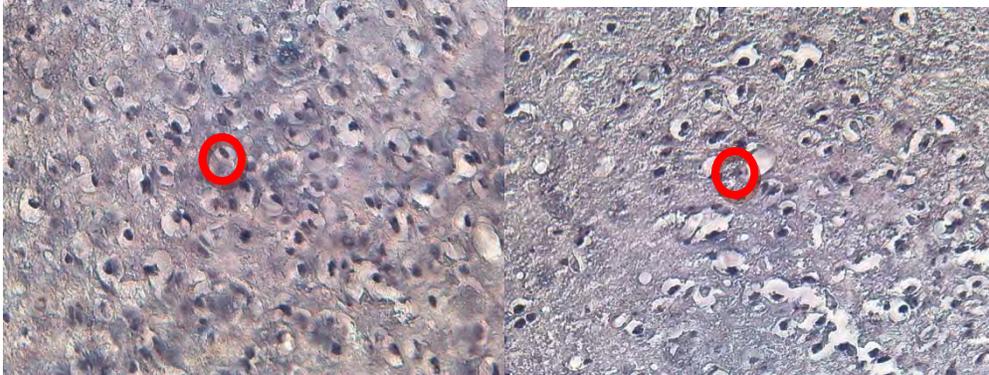


Fig. 1 y 2.- Núcleos inmunoreactivos en el MPOA; en machos con tratamiento. En rojo se señala un nucleoinmunoreactivo. 40x.

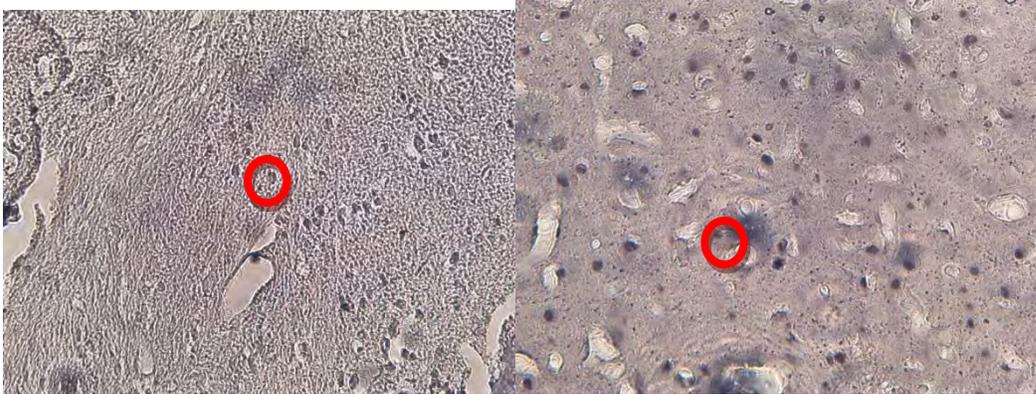


Fig 3 y 4- Inmunohistoquímica en MPOA de machos paternos sin someterse a ningún tratamiento En rojo se muestra un nucleoinmunoreactivo. 20x y 40x



Fig. 5 y 6 .- Inmunohistoquímica en MPOA de machos con simulación del tratamiento. En rojo se señala un núcleo inmunoreactivo. 40x.

Concentraciones de T

Las concentraciones de T en plasma entre los machos vírgenes intactos con conducta paterna espontánea y los machos con conducta paterna inducida con T no difirieron significativamente ($P > 0.05$), sin embargo existieron diferencias significativas entre los machos paternos espontáneos y aquellos que fueron indiferentes ($P < 0.05$). Esta diferencia no se observó entre los machos con

conducta paterna inducida con T y los indiferentes ($P>0.05$). En la figura 3 se observa que los machos vírgenes con conducta paterna espontanea tuvieron niveles de testosterona más altos que los machos con conducta paterna inducida con testosterona y que los indiferentes.

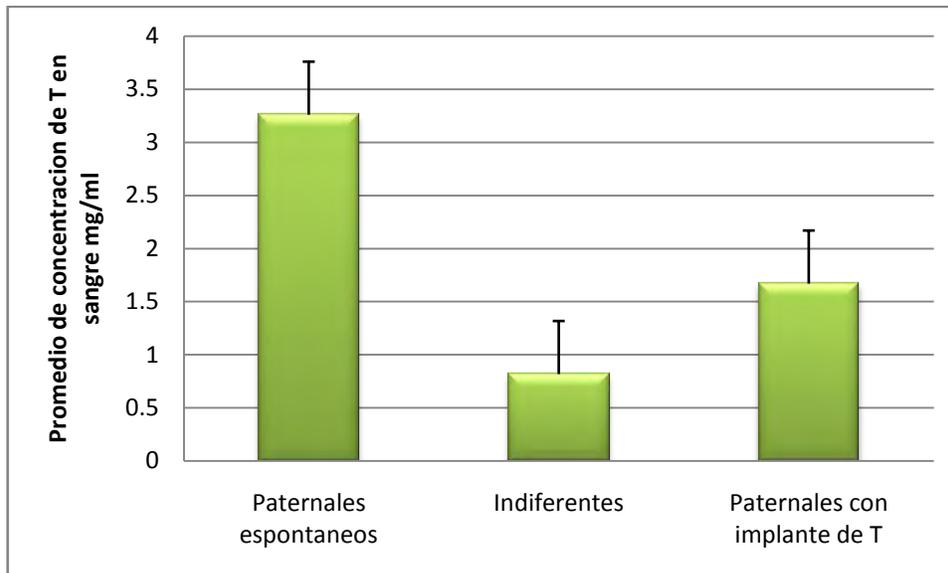


Grafico 1.- Concentración de T en sangre en machos del gerbo de Mongolia.

Discusión

Pruebas de conducta paterna

La castración seguida del reemplazo con testosterona ocasionó un cambio significativo en la conducta, debido a que tanto los gerbos que mostraron agresión o indiferencia hacia las crías se convirtieron en paternales, estos resultados coinciden con lo encontrado por Martínez *et al* (2015), quienes reportan que la castración seguida de la administración de testosterona inhibe la conducta infanticida y facilita la exhibición de cuidados paternos. La simulación del procedimiento experimental (castración e implante vacío), también ocasionó un cambio en la conducta de los machos hacia las crías; un macho agresivo y dos indiferentes se convirtieron en paternales. Estos resultados sugieren que la

exposición a las crías puede cambiar la conducta paterna, independientemente de los niveles de testosterona, aunque esta sensibilización a las crías parece depender de la edad, debido a que Martínez encontró que la simulación de la castración no ocasionó un cambio significativo en la conducta de los machos cuando estos tienen una edad de 80 a 210 días. Por otra parte, si tenemos en cuenta que el gerbo de Mongolia presenta cuidados alopARENTALES, es decir, los hermanos y hermanas de la primera camada proporcionan abrigo, acicalamiento y olfateo a sus hermanos menores, puede pensarse que esa capacidad de responder positivamente hacia las crías sea más fuerte en edades tempranas, que en etapas más avanzadas del desarrollo. Los machos paternales que no recibieron ningún tratamiento, no registraron ningún cambio en la conducta, el mismo número de machos que fueron paternales en la primera exposición a las crías continuaron mostrando esta misma conducta.

Inmunohistoquímica en MPOA

Estos resultados mostraron que los machos con conducta paterna espontánea y aquellos con conducta paterna inducida con T presentaron significativamente una mayor cantidad de núcleos inmunoreactivos a RA en MPOA, que los machos indiferentes, lo cual sugiere que los receptores RA tienen una función importante en el mecanismo neuroendocrino que regula la conducta paterna en el gerbo de Mongolia. Esto apoya la hipótesis de que la conducta paterna en este roedor es regulada por la T a través de su conversión a estradiol y DHT, en regiones neurales que regulan esta conducta. Este supuesto es apoyado por los resultados encontrados por García (2015), que señala que la exhibición de la conducta paterna en este roedor tanto espontánea, como inducida con testosterona está asociada a la presencia de receptores alpha estrogénicos, en el MPOA. En el ratón de laboratorio, roedor que no exhibe cuidados paternos naturales, la interacción con las crías si está asociada a la presencia de ERa en el MPOA y BNST (Ehretet *al*, 1993). En otros roedores como el hamster enano la exhibición de

cuidados paternos parece no estar asociada a la presencia de receptores ER α , debido a que la presencia de estos receptores en el MPOA no cambia significativamente, a través de su ciclo reproductivo, es decir, la inmunoreactividad de este receptor no está asociada con la presencia de cuidados paternos,(Timonin, 2008), lo cual podría indicar que los mecanismos neuroendocrinos de la conducta paterna pueden diferir entre las especies.

Como este es el primer estudio en que se investiga la asociación de cuidados paternos y la presencia de RA no se tienen parámetros de comparación con otras especies de roedores. Sin embargo, la conducta copulatoria que se ha demostrado que es regulada por la T a través de la vía de los andrógenos y estrógenos, mecanismo similar al de la regulación de la conducta paterna, que aquí se propone, puede ser un referente. La exhibición de la conducta copulatoria está asociada a una mayor inmunoreactividad de RA, en regiones neurales que regulan esta conducta como MPOA y VMN (McGinnis et al 1995, Simerly et al 1990).

Testosterona

Los niveles de T en sangre fueron significativamente mayores en los machos con conducta paterna espontánea que aquellos que fueron indiferentes, sin embargo no existen diferencias significativas entre los machos con conducta paterna espontánea y los machos con conducta paterna inducida con T. Estos resultados sugieren que los niveles de T en sangre son importantes en el desarrollo de la conducta paterna, aunque los machos con conducta paterna inducida no alcanzaron altos niveles comparativamente fueron más altos que los indiferentes, lo cual podría indicar que pequeñas elevaciones en esta hormona pueden disparar esta conducta. Clark y Galef (1999) señala que los niveles de testosterona en plasma en el gerbo de Mongolia fueron mayores en machos que presentaron apareamiento y que tuvieron descendencia que aquellos que no realizaron

ninguna de estas conductas lo cual sugiere que la T desempeña una función importante tanto en el apareamiento como en la exhibición de conducta paterna.

Los machos con conducta paterna inducida y espontánea presentaron significativamente mayor inmunorreactividad que los machos indiferentes, esta inmunorreactividad se asoció con una mayor concentración en los niveles de T en plasma. Estos resultados sugieren que los niveles circulantes de la hormona está asociada con una mayor presencia de estos receptores en las regiones neurales sensibles a la hormona. En la rata de laboratorio el inicio de la conducta materna coincide con una alta presencia de receptores alfa estrógenos en el MPOA, lo cual coincide con una elevación en los niveles periféricos de esta hormona (Wagner, 1996).

Conclusión

Se concluye que con base en estos resultados los receptores de andrógenos están implicados en la regulación de la conducta paterna en el gerbo de Mongolia. Este estudio es de los primeros en mostrar la implicación de los RA en el despliegue de conducta paterna.

Futuros estudios que aporten más evidencias de que la conducta paterna en el gerbo de Mongolia es regulada por la T a través de la vía de los andrógenos y los estrógenos, pueden utilizar la técnica del bloqueo de estos receptores para establecer sus efectos sobre esta conducta.

Literaturacitada.

- Avellar MCW, Gregory CW, Power SGA, French FS. Androgen-dependent protein interactions within an intron 1 regulatory region of the 20-kDa protein gene. *J Biol Chem.* 1997;272(28):17623-31.
- Bamshad, M., Novak, M. A., de Vries, G. J. 1994 Cohabitation alters vasopressin innervation and paternal behavior in prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *PhysiolBehav* Oct; 56 (4): 751-8
- Berg S. J. and Wynne-Edwards KE. 2001 Changes in testosterone, cortisol, and estradiol levels in men becoming fathers. *Mayo Clin Proc.* 76(6):582–592.
- Bester- Meredith, J. K., Young, L. J., Marler, C. A. 1999 Species differences in parental behavior and aggression in peromyscus and their associations with vasopressin immunoreactivity and receptors. *HormBehav.* Aug; 36(1): 25-38.
- Brown, R. E. 1986. Social and hormonal factors influencing infanticide and its suppression in adult male Longe- Evans rats (*Rattusnorvegicus*). *J. Comp. Psychol.* 100: 155-161.
- Brown, R. E. 1993. Hormonal and experiential factors influencing parental behavior in male rodents: An integrative approach. *Behav. Proc.* 30: 1-28.
- Brown, R. E., Murdoch, T., Murphy, P. R. and Moger, W. H. 1995. Hormonal responses of male gerbils to stimuli from their mate and pups. *Horm. andBehav.*, 28:474-491.
- Clark, M. M. y Galef, B. G. 1999. A testosterone-madiated trade-off between parental and sexual effort in male Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *J. Comp. Psychol.* 113: 388-395.
- Clark, M. M. y Galef Jr., B. G. 2000. Why some male Mongolian gerbils may help at the nest: testosterone, asexuality and alloparenting. *Anim. Behav.* 59: 801-806.

- Clutton- Brock, T. H. 1991. The evolution of parental care. Princeton Univ. Press, Princeton, NJ.
- Cohen, B. J. 1981. Mammalian models of research on aging. National Academy Press, 587 pp.
- Dudley, D. 1974. Contributions of paternal care to the growth and development of the young in *Peromyscus californicus*. *Behav. Biol.* 11:155-156.
- Ehret, G., Jürgens, A., Koch M. 1993. Oestrogen receptor occurrence in the male mouse brain: modulation by paternal experience. *Neuroreport*. Sep 10: 4 (11): 1247-50.
- Elwood, R. W. 1975. Paternal and maternal behaviour in the Mongolian gerbil. *Animal Behav.* 23: 722-766.
- Elwood, R. W. 1983. Paternal behaviour of rodents. *In*. R. W. Elwood (eds.). Chichester, John Wiley pp. 235-257.
- Elwood, R. W. 1985. Inhibition of infanticide and onset of paternal care in male mice (*Mus musculus*). *J. Comp. Psychol.* 99: 457-67.
- Elwood, R. W. and Broom, D. M. 1978. The influence of litter size and parental behavior on the development of Mongolian gerbil pups. *Anim. Behav.* 26: 438-454.
- García S., B. M. 2015 Conducta paterna y expresión de receptores α -estrogénicos en el área preóptica media en el gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*). Tesis para obtener el título de Bióloga. FES Iztacala, UNAM.
- Gubernick, D. J., Sengelaub, D. R. and Kurz, E. M. (1993). A neuroanatomical correlate of paternal and maternal behavior in the biparental California mouse (*Peromyscus californicus*). *Behavioral Neuroscience*, 107(1), 194-201.
- Gubernick, D. J., Schneider, K. A., Jeannotte, L. A. 1994. Individual differences in the mechanism underlying the onset and maintenance of paternal behavior and the inhibition of infanticide in the monogamous biparental California mouse, *Peromyscus californicus*. *Behav. Ecol. Sociobiol.* 34: 225-231.

- Gubernick, D. J., Winslow, J. T., Jensen P., Jeannotte, L. A. y Bowen, J. 1995. Oxytocin changes in male over the reproductive cycle in the monogamous, biparental California mouse, *Peromyscuscalifornicus*. *Horm. Behav.* 29: 59-73.
- Gubernick, D. J. and Alberts, J. R. 1987. The biparental care system of the California mouse, *Peromyscuscalifornicus*. *J. Comp. Psychol.* 101: 169-177.
- Gubernick, D. J. y Nelson R. J. 1989. Prolactin and paternal behavior in the biparental California mouse, *Peromyscuscalifornicus*. *Horm. Behav.* Jun; 23 (2): 203-10.
- Harding, S. H. and McGinnis, M. Y., 2004. Androgen receptor blockade in the MPOA or VMN: effects on male sociosexual behaviors. *Physiol. Behav.* 81 (2004) 671-680.
- Heemers, H. V., Tindall D. J. 2007. Androgen receptor (AR) coregulators: a diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocr. Rev.* Dec; 28(7): 778-808.
- Jones, J. S., Wynne- Edwards, K. E. 2000. Paternal hamsters mechanically assist the delivery, consume amniotic fluid and placenta, remove fetal membranes, and provide parental care during the birth process. *Horm. Behav.* Mar; 37 (2): 116-25.
- De Jong, T. R., Chauke M., Harris, B. N., Saltzman, W. 2009 From here to paternity: neural correlates of the onset of paternal behavior in California mice (*Peromyscuscalifornicus*). *Horm. Behav.* Aug; 56 (2): 220-31.
- Kimura, N., Mizokami, A., Oonuma, T., Sasano H. and Nagura H. 1993. Immunocytochemical localization of androgen receptor with polyclonal antibody in paraffin- embedded human tissues. *J. Histo. Cyt.* 41 5 671-8.
- Kleiman, D. G. and J. R. Malcolm. 1981. The evolution of male parental investment in mammals. *In* D. J. Gubernick y H. Klopfer (eds.), *Parental care in mammals*. Nueva York. Plenum Press. 347-348 pp.

- Lee, A. W., Brown, R. E. 2007 Comparison of medial preoptic, amygdala, and nucleus accumbens lesion on parental behavior in California mice (*Peromyscus californicus*). *Physiol. Behav.* Nov. 23; 92 (4): 617-28.
- Lonstein, J. S. and De Vries, G. J. (1999). Comparison of the parental behavior of pair-bonded female and male prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Physiology & Behavior*, 66(1), 33-40.
- Luis, J., Vazquez- Gaytan, B., Martínez- Torres, M., Carmona, A., Ramos-Blancas, G. and Ortiz, G. 2010. Neither testosterone levels nor aggression decrease when the male Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) displays paternal behavior. *Horm. Behav.* 57: 271-275.
- Luis, J., Cadena C., Zedillo B., Reyes J., Ramos G. and Martínez M., (2012). Testosterone replacement induced paternal behaviour in the Mexican Volcano mouse *Neotomaodon talpini* (Rodentia Muridae). *Ethol. Ecol. Evol.* 24: 275-283.
- Martínez, A., Ramos, G., Martínez- Torres, M., Nicolás, L., Carmona, A., Cárdenas, M., Luis, J. 2015. Paternal behavior in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): Estrogenic and androgenic regulation. *Horm. Behav.* 71 (2015) 91-95.
- McCarthy, M. N., Kow, L. M., and Pfaff, D. W., 1992. Speculations concerning the physiological significance of central oxytocin in maternal behaviour. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 652: 70-82.
- McGinnis, M. Y., Yu, W. H. 1995 Age-related changes in androgen receptor levels in cranial nerve nuclei of male rats. *Brain Res. Bull.* 36(6):58-5.
- McGinnis, M. Y., Williams, G. W., Lumia, A. R. 1996. Inhibition of male sex behavior by androgen receptor blockade in preoptic area or hypothalamus, but not amygdala or septum. *Physiol. Behav.* Sep; 60(3): 783-9.
- McGinnis, M. Y., Mirth, M. C. 1986. Inhibition of cell nuclear androgen receptor binding and copulation in male rats by an antiandrogen, Sch 16423. *Neuroendocrinology.* 43(1): 63-8.

- Numan, M. 2006. Hypothalamic neural circuits regulating maternal responsiveness toward infants. *Behav. Cogn. Neurosci. Rev. Dec*; 5 (4): 163-90.
- Numan, M., Stolzenberg, D. S. 2009. Medial preoptic area interactions with dopamine neural systems in the control of the onset and maintenance of maternal behavior in rats. *Front Neuroendocrinol.* Jan; 30(1): 46-64.
- Olazábal, D. E. and Young, L. J. 2006. Oxytocin receptors in the nucleus accumbens facilitate “spontaneous” maternal behavior in adult female prairie voles. *Neuroscience* 141: 559-68.
- Paxinos, G. and Watson, C. 2004. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Eds. Elsevier. Halasz, P. y Tsalis, L. 367 pp.
- Piovanotti, M. R. & Vieira, M. L. 2004. Presence of the father and parental experience have differentiated effects on pup development in Mongolian gerbils (*Merionesunguiculatus*). *Behavioural Processes*, 66(2), 107-117.
- Reburn, C. J. and Wynne-Edwards, K. E. 1999. Hormonal changes in males of naturally biparental and uniparental mammal. *Horm. Behav.* 35: 163-176.
- Roselli, C. E. and Resko, J. A. 1984. Androgen regulate brain aromatase activity in adult male rats through a receptor mechanism. *Jun*; 111(6): 2183-9.
- Rossenblatt, J. S. and Ceus, K. 1998. Estrogen implants in the medial preoptic area stimulate maternal behavior in male rats. *Horm. Behav.* 33: 23-30.
- Ruizeveld de Winter, J. A., Trapman, J., Vermey, M., Mulder, E., Zegers, N. D., Van der Kwast, T. H., 1991. Androgen receptor expression in human tissues: an immunohistochemical study. *J HistochemCytochem.* 39:927-36.
- Sakaguchi, K., Tanaka, M., Ohkubo, T., Doh-ura, K., Fujikawa, T., Sudo, S., Nakashima K. 1996. Induction of brain prolactin receptor long-form mRNA expression and maternal behavior in pup contacted male rats: Promotion by prolactin administration and suppression by female contact. *Neuroendocrinol.* 63: 559-568.

- Schum, J. E. and Wynne-Edwards, K. E. 2005. Estradiol and progesterone in paternal and non-paternal hamsters (*Phodopus*) becoming fathers: conflict and hypothesized roles. *Horm. Behav.* 47: 410-418.
- Shapiro, L. E., Leonard, C. M., Sessions, C. E., Dewsbury, D. A., Insel, T. R. 1991. Comparative neuroanatomy of the sexually dimorphic hypothalamus in monogamous and polygamous voles. *Brain. Res.* Feb 15; 541 (2): 232-42.
- Siegel, H. L., Rosenblatt, J. S. 1975. Progesterone inhibition of estrogen-induced maternal behavior in hysterectomized- ovariectomized virgin rats. *Horm. Behav.* Sep; 6 (3): 223-30.
- Simerly, R. B., Chang, C., Muramatsu, M., Swanson, L. W. 1990. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: in situ hybridization study. *J Comp. Neurol.* Apr 1;294 (1): 76-95.
- Stack, E. C., Balakrishnan, R., Numan, M. J., Numan, M. 2002. A functional neuroanatomical investigation of the role of the medial preoptic area in neural circuits regulating maternal behavior. *Behav. Brain. Res.* Apr 1; 131 (1-2): 17-36.
- Timonin, M. E., Cushing, B. S., Wynne- Edwards, K. E. 2008. In three brains regions central to maternal behavior, neither male nor female *Phodopus* dwarf hamsters show changes in oestrogen receptor alpha distribution with mating or parenthood. *J Neuroendocrin.* 20: 1301-09.
- Trainor, C. B., Bird, M. I., Alday N. A., Schlinger, B. A. and Marler, C. A. 2003. Variation in aromatase activity in the medial preoptic area and plasma progesterone is associated with the onset of paternal behavior. *Neuroendocrinology.* 78 (1): 36-44.
- Trainor, B. C. and Marler, C. A. 2001. Paternal behavior, aggression and testosterone in the California mouse, *Peromyscus californicus*. *Horm. & Beh.* 40: 32-42.
- Trainor, B. C. and Marler, C.A. 2002. Testosterone promotes paternal behavior in a monogamous mammal via conversion to oestrogen. *Proceedings of the Royal Society.*, 269: 823-829.

- Vagell, M. E. and McGinnis, M. Y. 1998. The role of gonadal steroid receptor activation in the restoration of sociosexual behavior in adult male rats. *Horm. Behav.* Jun; 33(3): 163-79.
- VomSaal, F. S. and Howard, L. S. 1982. The regulation of infanticide and parental behavior: implications for reproductive success in male mice. *Science.* Mar 5; 215 (4537): 1270-2.
- Wagner, C. K. and Morrel, J. L. 1996. Levels of estrogen receptor immunoreactivity are altered in behavioral-relevant brain regions in female rats during pregnancy. *Brain Res.* 42: 328-36.
- Wang, Z., Ferris, C. F. and De Vries, G. J. 1994. Role of septal vasopressin innervation in paternal behavior in prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Proc. Nat. Acad. Sci.* 91: 400-404.
- Wang, Z. X., Liu, Y., Insel, T. R. 2000. Hypotalamic vasopressin gene expression increase in both males and females postpartum in a biparental rodent. *J. Neuroendocrinol.* 12: 11- 120.
- Wynne- Edwards, K. E. 2001. Hormonal changes in mammalian fathers. *Horm. Behav.* 40: 139-145.
- Wynne-Edwards, K. E. and Lisk, R. D. (1989). Differential effects of paternal presence on pup survival in two species of dwarf hamster (*Phodopus sungorus* and *Phodopus campbelli*). *Physiology&Behavior*, 45(3), 465-469.
- Wynne- Edwards, K. E. and Reburn, C. J. 2000. Behavioral endocrinology of mammalian fatherhood. *Trends. Ecol .Evol.* 15: 464-68.
- Young, L. J. 1999. Oxytocin and vasopressin receptors and species typical social behaviors. *Horm. Behav.* 36: 212-21.
- Yu, G. Z. Kaba, H., Okutani, F., Takahashi, S., Higuchi, T. 1996. The olfactory bulb: a critical of action for oxytocin in the induction of maternal behavior in the rat. *Neuroscience.* Jun; 72(4): 1083-8.

- Ziegler, T.E. and Sonwdon C.T. 2001. Preparental hormone levels and parenting experience in male cotton-top tamarins, *Saguinusoedipus*. *Horm. Behav.* 38: 159-167.
- Zuloaga, D. G., Puts, D. A., Jordan, C. L., Breedlove, S. M. 2008. The role of androgen receptors in the masculinization of brain and behavior: what we've learned from the testicular feminization mutation. *Horm. Behav.* May; 53 (5): 613-26.