



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA  
BIOLOGÍA EXPERIMENTAL

**Privación de los cuidados paternos, su efecto en la conducta paterna y la presencia de ER-alfa, AR en el MPOA y MeA en el gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*)**

# **TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

PRESENTA:

**BRENDA MAGALY GARCÍA SAUCEDO**

**TUTORA PRINCIPAL DE TESIS: DRA. JUANA ALBA LUIS DÍAZ**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**COMITÉ TUTOR: DR. RODOLFO CÁRDENAS REYGADAS**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**DR. RENÉ DE JESÚS CÁRDENAS VÁZQUEZ**

FACULTAD DE CIENCIAS

**MÉXICO, CD. MX.      DICIEMBRE, 2018**



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.





**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA  
BIOLOGÍA EXPERIMENTAL

**Privación de los cuidados paternos, su efecto en la conducta paterna y la presencia de ER-alfa, AR en el MPOA y MeA en el gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*)**

# **TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

PRESENTA:

**BRENDA MAGALY GARCÍA SAUCEDO**

**TUTORA PRINCIPAL DE TESIS: DRA. JUANA ALBA LUIS DÍAZ**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**COMITÉ TUTOR: DR. RODOLFO CÁRDENAS REYGADAS**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**DR. RENÉ DE JESÚS CÁRDENAS VÁZQUEZ**

FACULTAD DE CIENCIAS

**MÉXICO, CD. MX. DICIEMBRE, 2018**



OFICIO CPCB/1051/2018

Asunto: Oficio de Jurado para Examen de Grado.

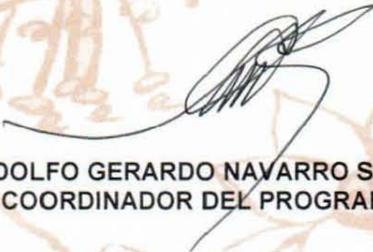
Lic. Ivonne Ramírez Wence  
Directora General de Administración Escolar, UNAM  
Presente

Me permito informar a usted que en la reunión ordinaria del Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día 3 de septiembre de 2018, se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de **MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS** de la alumna **GARCIA SAUCEDO BRENDA MAGALY** con número de cuenta 306229268, con la tesis titulada "**Privación de los cuidados paternos, su efecto en la conducta paterna y la presencia de ER-alfa, AR en el MPOA y MeA en el gerbo de Mongolia (*Meriones Unguiculatus*)**", realizada bajo la dirección de la **DRA. JUANA ALBA LUIS DÍAZ**:

Presidente: DRA. MARIA ROSA ÁVILA COSTA  
Vocal: DRA. ANA LILIA CERDA MOLINA  
Secretario: DR. RODOLFO CÁRDENAS REYGADAS  
Suplente: DRA. MARCELA ARTEAGA SILVA  
Suplente: DRA. LUCÍA ALBA MARTÍNEZ MOTA

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**  
Cd. Universitaria, Cd. Mx., a 6 de noviembre de 2018.

  
**DR. ADOLFO GERARDO NAVARRO SIGÜENZA**  
**COORDINADOR DEL PROGRAMA**



c.c.p. Expediente del (la) interesado (a)

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco al **Posgrado en Ciencias Biológicas de la UNAM** por darme la oportunidad de continuar con mi formación académica y profesional realizando la Maestría en Ciencias Biológicas.

Al **CONACYT** por aportarme la beca para continuar mis estudios en la Maestría en Ciencias Biológicas, UNAM, No. de CVU 778112

Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (**PAPIIT**) IN213317

### **A mi tutora principal:**

Dra. Juana Alba Luis Díaz

### **A mi Comité Tutoral:**

Dr. Rodolfo Cárdenas Reygadas

Dr. René de Jesús Cárdenas Vázquez

## DEDICATORIA

La realización de esta tesis no hubiese sido posible sin el apoyo, la ayuda y el esfuerzo de mi familia. Es por esta razón dedico, muy especialmente, la elaboración de mi trabajo de tesis a mis papás, Miguel y Susana, que con su ejemplo me han enseñado siempre luchar por mis metas, a tener confianza en la familia y a trabajar constantemente. Dedico esta tesis a mis hermanos, Tania y Gael, así como a Christopher, que me han brindado comprensión, cariño y alegría.

Le dedico esta tesis a mi tutora principal, la Dra. Juana Alba Luis Díaz, debido que su ejemplo ha sido para mí muy importante en mi formación profesional. Así mismo, le agradezco su apoyo y dedicación durante la realización de este trabajo.

Dedico este trabajo tesis a los miembros del comité tutorial, Dr. Rodolfo Cárdenas Reygadas y al Dr. René de Jesús Cárdenas Vázquez, por sus acertadas observaciones y por aceptar ser parte de mi comité tutorial.

A mi jurado conformado por la Dra. María Rosa Ávila Costa, la Dra. Ana Lilia Cerda Molina, Dr. Rodolfo Cárdenas Reygadas, la Dra. Marcela Arteaga Silva y la Dra. Lucía Alba Martínez Mota.

A la M. en C. Carmen Álvarez Rodríguez por su apoyo en el laboratorio.

Al M. en C. Luis Oscar Romero Morales, que me apoyo tanto en el trabajo de laboratorio, como a nivel personal, que incidieron en mi formación académica. A mis compañeros de laboratorio, Lalo, Ariel, Berenice, Metztli, Uriel, Alejandro, Yabín, Héctor y Rodrigo.

Esta dedicatoria también es para mis amigos, Daniela, Adriana, Javier y Ernesto.

A mis mascotas, África, Eros y a todos mis roedores por la experiencia de cuidarlos.

Dedico muy especialmente esta tesis a los gerbos, por ser un magnifico modelo de estudio, sin ellos no hubiese sido posible la realización de este trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Estudios Superiores Iztacala por ofrecerme la gran oportunidad de crecer académicamente.

## Índice

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Factores sociales que influyen en la conducta paterna.....	4
Regulación endócrina de la conducta paterna.....	6
Los receptores estrogénicos alfa.....	12
Los receptores androgénicos.....	17
Regulación neural de la conducta paterna.....	19
Privación de los cuidados parentales.....	21
Antecedentes.....	26
Objetivo.....	27
Material y método.....	28
Resultados.....	32
Discusión.....	37
Conclusión.....	39
Literatura citada.....	40

## Resumen

En varias especies de mamíferos, incluyendo la especie humana, la presencia del padre en la etapa postnatal temprana tiene una función fundamental en el desarrollo físico y conductual de los hijos. En los roedores biparentales, las crías que son privadas de los cuidados paternos, cuando son adultos, proporcionan menos cuidados paternos que las crías que recibieron cuidados de ambos padres. Recientemente, algunos mecanismos neuroendocrinos implicados en este efecto de la conducta, han empezado a estudiarse; en el topillo mandarín (*Microtus mandarinus*), las crías privadas del cuidado paterno, cuando son padres, proporcionan menos cuidados a sus hijos. Esta disminución de la conducta paterna está asociada a una menor expresión del receptor estrogénico alfa (ER-alfa) en el área preóptica media (MPOA). El gerbo de Mongolia es un roedor monógamo, que proporciona a sus hijos los mismos cuidados que la hembra, excepto la lactancia, por lo cual es un excelente modelo en el estudio de las alteraciones en la conducta paterna y en los mecanismos neuroendocrinos asociados. En este roedor, la conducta paterna es regulada por la testosterona (T), a través de sus metabolitos, estradiol (E<sub>2</sub>) y dihidrotestosterona (DHT); machos vírgenes de este roedor que son agresivos con las crías de su especie se convierten en paternales, cuando después de la castración reciben implantes de T o sus metabolitos (E<sub>2</sub> o DHT). En el gerbo de Mongolia el inicio de la conducta paterna está asociado a un incremento en la concentración de T y la presencia de los ER-alfa (ER-alfa) y el androgénico (AR) en el área preóptica media (MPOA) y la amígdala media (MeA), regiones que participan en la regulación de la conducta paterna. El presente estudio tuvo como objetivo determinar el efecto de la privación del padre en la conducta paterna del adulto, la concentración de T, la presencia de ER-alfa y AR en el MPOA y la MeA en el gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*). Se utilizaron 20 machos y 20 hembras vírgenes con una edad entre 90 y 110 días, los cuales fueron apareados aleatoriamente por pareja, debido a que son monógamos. En 10 de estas parejas el macho fue separado de su familia en el día 3 del postparto, mientras que en las otras 10 parejas el macho permaneció con su familia hasta el destete de las crías. Los experimentos se iniciaron cuando los descendientes machos de estos dos grupos alcanzaron una edad entre 80 y 90 días. Diez machos que no recibieron cuidados paternos (SP) y 10 que recibieron cuidados de sus padres (CP) fueron apareados con hembras vírgenes con una edad similar. Cuando estos machos se convirtieron en padres fueron sometidos a pruebas de conducta paterna los días 3, 6 y 9 del postparto. La prueba de conducta paterna se realizó con 2 crías, propias de cada macho. Inmediatamente después de las pruebas de conducta paterna, se extrajeron muestras sanguíneas para cuantificar las concentraciones de T en plasma por la técnica de ensayo por inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). Diez machos elegidos aleatoriamente (5 machos SP y 5 CP) se anestesiaron y perfundieron para la obtención de los cerebros. El tejido cerebral fue procesado por inmunohistoquímica para detectar las células inmunorreactivas (ir) de ER-alfa (ER-alfa-ir) y AR (AR-ir) en el MPOA y MeA. Los machos SP invirtieron significativamente menos tiempo en las conductas de abrigo y el acicalamiento de las crías que los machos CP. También las concentraciones de T en plasma fueron significativamente más bajas en machos SP que en los machos CP. El número de células ER-alfa-ir en MPOA también fue significativamente más bajo en machos SP comparados con machos CP. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el ER-alfa-ir en MeA, entre los machos CP y SP. La AR-ir en MPOA y en la MeA fue significativamente más bajo en los machos SP que en los machos CP. Estos resultados sugieren que la separación del padre, en la etapa postnatal temprana, en el gerbo de Mongolia ocasiona en su progenie una disminución de los cuidados paternos en la etapa adulta, asociada a menores concentraciones de T, y menor presencia de receptores ER-alfa y AR en MPOA.

## Abstract

In several species, including the human species, paternal care in the early life has an important role in the physical and behavioral development of offspring. In rodents with bipaternal care, the offspring deprived of paternal care during early life, provides less paternal care in adulthood than those who receive care from its father. Although some of the neuroendocrine mechanisms involved in this behavioral disorder have begun to be studied, research is just beginning. In the mandarin vole (*Microtus mandarinus*), males from offsprings deprived of paternal care show a decrease in paternal behaviors provided to their own offspring, as well as in the expression of alpha estrogen receptor (ER-alpha) in the medial preoptic area (MPOA). Both ER-alpha and MPOA have a central role in the regulation of paternal behavior. The Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) is a monogamous rodent, which presents natural paternal care. This rodent is an excellent model in the study of neuroendocrine disorders caused by separations of the father. In this gerbil, the paternal behavior is regulated by testosterone (T), through its metabolites, estradiol (E2) and dihydrotestosterone (DHT). Virgin males of this rodent are aggressive toward the offspring of their own species, but after castration and implants of T or its metabolites (E2 or DHT), they become paternal. In addition, the onset of paternal behavior in the Mongolian gerbil is associated with an increase in peripheral levels of ER-alpha and androgen receptor (AR) in the MPOA and medial nucleus of the amygdala (MeA). The objective of this study was to determine the effect of father absence as an offspring, on adult paternal behavior and the density of ER-alpha and AR in MPOA and MeA in the Mongolian gerbil. We used 20 virgin males and 20 virgin females with an age between 90 and 110 days, which were randomly paired. In 10 of these couples the males were separated from his family on day 3 postpartum, while in the other 10 couples the male remained with his family until weaning. When the male offspring of these two groups reached an age between 80 and 90 days, 10 males who did not received paternal care (SP) and 10 who received paternal care (CP) were paired with virgin females of a similar age. When these males became parents, they were subjected to paternal behavior tests at days 3, 6 and 9 postpartum. All tests were performed with 2 male pups of the tested male. Immediately after the paternal behavior test, blood samples were taken to quantify plasma T concentrations by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Five SP and CP males were randomly selected, deeply anesthetized and perfused to obtain their brain. The brain tissue was processed for immunohistochemistry and to detect the immunoreactive cells of ER-alpha (ir) in the MPOA and MeA. SP males invested significantly less time in shelter and grooming of the offspring than CP males. Also, T concentrations in plasma were significantly lower in SP males than in CP males. The number of ER-alpha-ir cells in MPOA was also significantly lower in SP males compared to CP males. However, no significant differences were found in the ER-alpha-ir cells in MeA between CP and SP males. AR-ir cells in MPOA and in MeA in SP males were significantly lower than in CP males. These results suggest that the absence of the father in the Mongolia gerbil causes a decrease in paternal care they provide at the adult stage, associated with low T concentrations, and less presence of ER-alpha and AR positive cells in brain regions that regulate this behavior.

## Introducción

Aunque en los mamíferos los cuidados paternos no son comunes, en varias especies de estos vertebrados el macho participa significativamente en el cuidado de las crías. En los mamíferos la presencia de los cuidados paternos ha sido descrita en algunas especies de primates, carnívoros, perisodáctilos y roedores (Kleiman y Malcon, 1981). La conducta paterna se define como cualquier actividad que realiza el macho en beneficio de las crías, que aumenta su supervivencia (Clutton-Brock, 1991).

La presencia de cuidados paternos se documentó, por primera vez, en la mangosta rayada (*Mungos mungo*) (Rood, 1974), un carnívoro que habita en África Central. Actualmente, la presencia de cuidados paternos ha sido descrita en varias especies de mamíferos, principalmente roedores. Especies biparentales de roedores se han utilizado como modelos en el estudio de los factores sensoriales, hormonales y neurales que regulan la conducta paterna. Entre éstos se encuentran el ratón de California (*Peromyscus californicus*), el gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*), el ratón de la pradera (*Microtus ochrogaster*), el topillo mandarín (*Microtus mandarinus*) y el hámster enano (*Phodopus campbelli*) (Dudley, 1974; Dewsbury, 1981; Oliveras y Novak, 1986; Wynne-Edwards y Lisk, 1989; Gubernick, 1990; Wright y Brown, 1992; De Vries *et al.*, 1994; Gubernick *et al.*, 1995; Trainor y Marles, 2001; Trainos y Marles, 2002; Jean-Baptiste *et al.*, 2008; Wynne-Edwards, 2010; Zaltzman *et al.*, 2015).

En los roedores los cuidados paternos se clasifican en directos e indirectos, en los primeros se incluyen aquellas actividades que benefician directamente a las crías tales como, el abrigo, olfateo y

recuperación de la cría. Los cuidados paternos indirectos no tienen un efecto inmediato en las crías, pero son determinantes para su supervivencia, entre éstos se incluyen la construcción del nido, defensa de la familia y la provisión de alimento. La descripción de estas conductas se incluyen en el Tabla 1 (Elwood, 1983).

Tipo de cuidado	Comportamiento	Descripción
Cuidado directo	Acicalamiento	El macho lame todo el cuerpo de la cría, especialmente la región perianal
	Abrigo	El macho curva la región dorsal para mantener a las crías bajo su cuerpo para mantener la temperatura corporal de la cría
	Olfateo	El macho acerca la nariz a la cría, mientras mueve sus vibrisas para reconocerlas por medio del olfato
	Recuperación	El macho toma a la cría de la región dorsal para regresarla al nido
Cuidado indirecto	Construcción y mantenimiento del nido	El macho construye y mantiene la madrigueras o el nido
	Provisión de alimento	El macho almacena alimento para el consumo de la hembra y de las crías durante la lactancia
	Defensa de la familia	El macho alerta a la hembra y a las crías de la presencia de los depredadores

Tabla 1. Cuidados directos e indirectos en los roedores

En los roedores la presencia de cuidados paternos está asociada a la monogamia, debido a que en las especies polígamas, la hembra es la única que cuida de las crías (Dewsbury, 1981). Por ejemplo, en el género *Phodopus*, los machos del hámster enano (*P. campbelli*), roedor monógamo, proporcionan cuidados a sus crías, mientras que los machos del hámster siberiano (*P. sungurus*), una especie polígama, no participan en el cuidado de las crías (Wynne-Edwards y Lisk, 1989).

### Factores sociales y ecológicos que influyen en la conducta paterna

Los machos de especies monógamas se encuentran expuestos a diferentes estímulos que pueden contribuir al despliegue de la conducta paterna tales como, la cópula, la cohabitación con la hembra

preñada, así como el nacimiento y la presencia de las crías (Brown, 1993). Cuando los machos del ratón de California están presentes durante el parto de su pareja o están expuestos a excretas de éstas, es más probable que exhiban conducta paterna, en comparación con los machos expuestos a excretas de hembras vírgenes o a hembras lactantes que no son su pareja, o también cuando están aislados (Gubernick, 1990). Los resultados de estos estudios sugieren que las feromonas emitidas por las hembras parturientas, ocasionan cambios neuroendocrinos en los machos que facilitan el despliegue de la conducta paterna (Brown, 1992). En el ratón de la pradera, los machos que cohabitan con su pareja son más paternales que los machos expuestos al olor de las excretas y orina de hembras que no son sus parejas (Jean-Baptiste *et al.*, 2008). Los machos del gerbo de Mongolia despliegan altos niveles de cuidados paternos después de la cópula y la cohabitación con la hembra preñada (Brown, 1992; Oliveras y Novak, 1986). Asimismo, machos juveniles, machos en cohabitación con su pareja durante la preñez y los machos con experiencia paterna, no muestran agresión o canibalismo hacia las crías de su especie, a diferencia de los machos adultos sin experiencia sexual o paterna (Elwood, 1983). En este roedor los machos que son padres, por primera vez, permanecen más tiempo en el nido con las crías y la hembra (Elwood, 1975). En el ratón de California el 25% de los machos exhiben conducta paterna después de la cópula (Gubernick *et al.*, 1995).

Las condiciones ecológicas en las que se encuentran los organismos son otro factor que contribuye al despliegue de la conducta paterna. En el ratón de campo (*Microtus pennsylvanicus*), los machos que son padres por primera vez, y los machos sin experiencia sexual pero que son expuestos a las crías de su especie en otoño-invierno, proporcionan más cuidados paternos que los machos expuestos a las crías durante las estaciones, primavera-verano. Este patrón conductual es similar al observado en condiciones naturales, debido a que los machos de esta especie en primavera-verano viven solos, lejos de las hembras, en primavera-verano, que en otoño-invierno, época en que la temperatura y la cantidad de alimento disminuyen, los machos permanecen en pareja y participan en el cuidados de sus hijos (Parker y Lee, 2001).

La sobrevivencia de las crías es mayor cuando ambos padres participan en la crianza que cuando sólo la hembra se encarga de las crías. En el ratón de California, las crías que son cuidadas por ambos padres, en un ambiente frío y con poca disponibilidad de alimento, tuvieron un mayor peso y fueron capaces de termoregular más tempranamente que las crías que sólo fueron cuidadas por la madre. Estos resultados muestran que en los roedores biparentales, los cuidados del padre favorecen el desarrollo de las crías y su sobrevivencia en condiciones ambientales extremas (Dudley, 1974; Wright y Brown, 1992; Zaltzman *et al.*, 2015).

### **Regulación endocrina de la conducta paterna**

Los machos que exhiben cuidados paternos presentan cambios hormonales durante su ciclo reproductivo, que no son observados en las especies polígamas (Brown, 1993). Entre las hormonas asociadas a estos cambios se encuentran la oxitocina, la vasopresina, la prolactina y las hormonas esteroides como la testosterona (T), el estradiol (E<sub>2</sub>), la dihidrotestosterona (DHT), la progesterona y el cortisol (De Vries *et al.*, 1994; Trainor y Marler, 2001; Trainor y Marler, 2002; Wynne-Edwards, 2010; Lonstein *et al.*, 2015; Martínez *et al.*, 2015) (Tabla 2).

#### *Oxitocina*

En el ratón de California, los machos paternos presentan concentraciones más altas de oxitocina que los machos sin experiencia (McCarthy *et al.*, 1992; Gubenick *et al.*, 1995). Así mismo, en la rata de laboratorio, machos vírgenes que son castrados y tratados con implantes de esta hormona presentan una menor latencia de inicio de la conducta paterna y de recuperación de las crías, en comparación con los machos castrados sin tratamiento. Sin embargo, no se observaron neuronas con inmunorreactividad a oxitocina en el núcleo paraventricular del hipotálamo, que es una de las estructuras relacionadas con el circuito neural de regulación de la conducta paterna. Estos resultados muestran que la oxitocina es una hormona importante en el despliegue de los cuidados paternos, pero

que hasta hoy, no se conocen los núcleos neurales relacionados con la actividad de esta hormona durante el despliegue de los cuidados paternos (Okabe *et al.*, 2013).

### *Arginina-vasopresina*

La arginina-vasopresina es otra hormona asociada al despliegue de los cuidados paternos. Machos del ratón de la pradera con implantes de arginina-vasopresina en el septo lateral muestran mayores niveles de conducta paterna que los machos que no recibieron tratamiento (De Vries *et al.*, 1994). En esta misma especie los machos y hembras que se convierten en padres presentan una mayor expresión del receptor a vasopresina ( $V_{1a}$ ), que los vírgenes (Liu *et al.*, 2001). La cantidad de cuidados paternos que reciben los machos durante el periodo postnatal afecta la conducta agresiva que despliegan en la edad adulta; en el ratón de California, los machos que fueron recuperados con más frecuencia por sus padres en etapa postnatal, exhibieron en la edad adulta, mayor agresividad hacia machos adultos de su especie durante las pruebas de conducta agresiva, y tuvieron mayor número de células inmunorreactivas a vasopresina, en la base del núcleo del lecho de la estría terminalis, en comparación con los machos que fueron recuperados con menos frecuencia por sus padres (Yohn, *et al.*, 2017).

### *Prolactina*

La prolactina es conocida por su función en la producción de la leche materna, pero también ha sido asociada con la regulación de la conducta paterna (Bridges *et al.*, 1997). En el ratón de California, los machos que desplegaron cuidados paternos tuvieron niveles de prolactina en plasma más altos que los machos sexualmente inexpertos o apareados, sin crías (Gubenick y Nelso, 1989). En esta misma especie, los padres primerizos tienen concentraciones más bajas de prolactina que los machos con experiencia paterna (Gubernick *et al.*, 1990). En el hámster enano, los machos que están en contacto con sus crías, durante el periodo de la lactancia tienen mayores concentraciones de prolactina, que los

machos separados de sus crías (Reborn y Wynnw-Edwards, 1999). En el gerbo de Mongolia, los machos que permanecen con sus crías proporcionándoles cuidados paternos presentan un incremento en las concentraciones de prolactina, en comparación con los machos apareados o sin experiencia sexual (Brown *et al.*, 1992).

### *Progesterona*

La progesterona es otra hormona implicada en la regulación de los cuidados paternos, aunque se le atribuye un papel negativo. Los machos paternos del ratón de California tienen concentraciones más bajas de progesterona que los machos apareados. Sin embargo, podría ser que la progesterona en este caso se esté utilizando para su transformación en T durante la exhibición de cuidados paternos (Tainor y Marler, 2001). Los ratones de laboratorio “knockout” del receptor de progesterona despliegan más fácilmente cuidados paternos que los silvestres (Schneider *et al.*, 2003).

### *Glucocorticoides (cortisol y corticosterona)*

El cortisol y la corticosterona son hormonas asociadas con respuestas al estrés, y la expresión de conductas de sobrevivencia. Los machos vírgenes del hámster enano que son expuestos a crías ajenas tienen altos niveles de cortisol a diferencia de los machos no expuestos (Reborn y Wynne-Edwards, 1999). En el tití cabeza de algodón (*Saguinus oedipus*), los padres primerizos presentan altas concentraciones de cortisol, en comparación con los machos con experiencia paterna (Zingler *et al.*, 1996). En el ratón de California, los padres primerizos inyectados con corticosterona no muestran alteraciones en la conducta paterna, ni ésta fue diferente a la observada en los machos padres primerizos inyectados con el vehículo de la hormona. Los datos sugieren que en este roedor los niveles de corticosterona en plasma no afectan el despliegue de la conducta paterna en machos que son padres por primera vez (Harris, *et al.* 2011).

### *Testosterona y sus metabolitos (estradiol y dihidrotestosterona)*

La T, puede ser transformada en E<sub>2</sub>, el estrógeno más potente, por la vía de la enzima aromatasa, o en DHT, un andrógeno, con mayor potencia que la T, por la vía de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa (Fig. 1). El papel de la T en la regulación de conducta paterna ha sido analizado en varias especies de roedores; en un primer estudio se mostró que en el hámster enano las concentraciones de T disminuían cuando los machos proporcionaban cuidados a sus crías (Reburn y Wynne-Edwards, 1999). En un estudio subsecuente, realizado por el mismo grupo de investigación, se mostró que las concentraciones de esta hormona no disminuyen durante la exhibición de cuidados paternos (Shun y Wynne-Edwards, 2005). Posteriormente, se señaló que machos con experiencia sexual que son castrados, no presentan alteraciones en la frecuencia de recuperación, a pesar de la significativa disminución en la concentración de T y E<sub>2</sub> (Hume y Wynne-Edwards, 2005). En este roedor, cuando los machos son tratados con letrozol (un inhibidor de la acción de la aromatasa), durante la adolescencia, en la etapa adulta presentan una disminución en la conducta paterna y sexual (Timonin y Wynne-Edwards, 2008). Recientemente, se encontró que machos vírgenes infanticidas se convierten en paternales cuando son tratados con E<sub>2</sub> (Romero-Morales, *et al.*, 2018). En los machos del ratón de California la castración disminuye los cuidados paternos, mientras que el reemplazamiento con T aumenta la cantidad de cuidados paternos (Trainor y Marler, 2001). En el ratón de los volcanes (*Neotomodon alstoni*), los machos sin experiencia sexual agresivos hacia las crías, permanecen agresivos hacia éstas después de la castración, pero al ser tratados con implantes de T se convierten en paternales (Luis *et al.*, 2012).

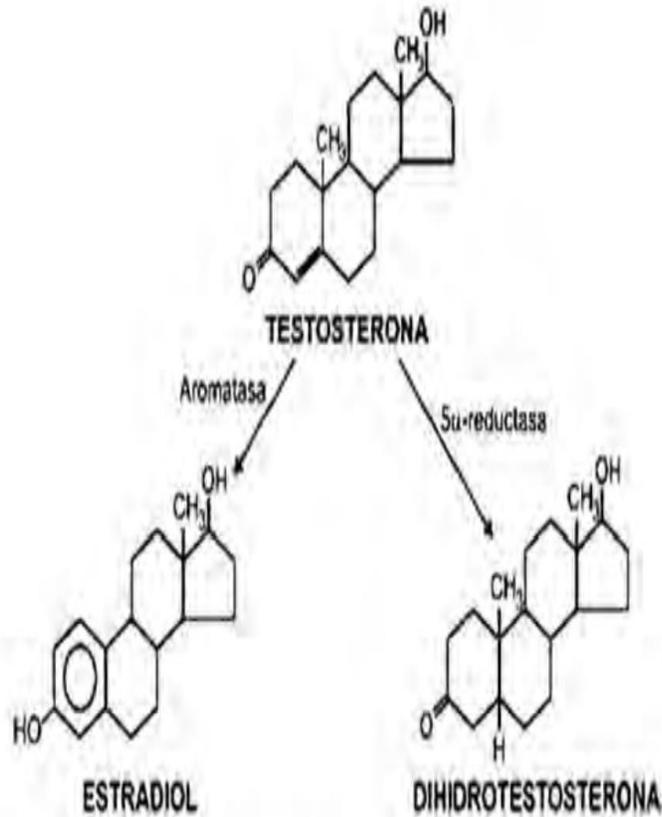


Fig. 1. Metabolismo de la T.

En el ratón de California, la T ejerce sus efectos a través de su conversión a  $E_2$ ; los machos de este roedor castrados y tratados con  $E_2$ , abrigan y acicalan más tiempo a sus crías que los que fueron tratados T más fadrozol ( $E_2 + FAD$ ), un inhibidor de la aromatasa (Trainor y Marler, 2002). En el gerbo de Mongolia, machos vírgenes que son agresivos hacia las crías ajenas de su especie se convierten en paternas después de la castración y el tratamiento con T o sus metabolitos  $E_2$  o DHT (Martínez *et al.*, 2015). En el hámster enano, los machos vírgenes espontáneamente paternas no presentan cambios en su conducta hacia las crías cuando son sometidos a castración, o castración y reemplazamiento con T o  $E_2$ . En la Tabla 2 se presenta un resumen de los principales estudios que relacionan la conducta paterna con las hormonas en los roedores.

Hormona	Especie	Condición del macho	Conducta paterna	Nivel hormonal	Referencia
Oxitocina	Ratón de California	Intactos	Paternales	Altos	McCarthy <i>et al.</i> , 1992
Vasopresina	Ratón de la pradera	Implantes de arginina-vasopresina	Aumento en la conducta	Mayor expresión del receptor	De Vries <i>et al.</i> , 1994
Prolactina	Ratón de California	Intactos	Paternales	Altos niveles	Gubernicky Nelson, 1989
	Gerbo de Mongolia	Intactos	Padres primerizos	Menores niveles	Gubernick <i>et al.</i> , 1990
			Paternales	Altos niveles	Brown <i>et al.</i> , 1992
Testosterona	Hámster enano	Intactos	Padres primerizos Paternales	Menores niveles	Reburn y Wynne-Edwards, 1999 Shun y Wynne-Edwards, 2005
	Ratón de California	Castrados con remplazo de la hormona	Convierten en paternales		Trainor y Marler, 2001
Progesterona	Ratón de California	Intactos	Paternales	Menores niveles	Trainor y Marler, 2001
Corticosterona	Hámster enano	Sensibilizados	Paternales	Altos niveles	Reburn y Wynne-Edwards, 1999

Tabla 2. La regulación de la conducta paterna se ha relacionado con diferentes hormonas

## Los receptores estrogénicos alfa

El estradiol actúa al unirse a sus receptores (ER); el alfa (ER-alfa) y el beta (ER-beta) activando varias vías celulares que desempeñan un papel fundamental en la regulación neuroendocrina de la conducta, como la materna y la paterna, aunque este último aspecto ha sido poco estudiado. El ER tiene 11 6 dominios, denominados por las letras desde la “A” a la “F”. Los dominios son: la región A/B localizada en el extremo amino terminal, su función es la activación de la transcripción genética (función de activación 1 o AF-1) y de varios sitios de fosforilación para su activación en los procesos independientes de la presencia de la hormona (Pietras *et al.*, 1995). La región de unión al ADN o dominio C, está compuesta por nueve residuos de cisteínas, los cuales están dispuestos alrededor de 2 dedos de Zn<sup>2+</sup>, así el receptor se puede unir al ADN por una secuencia específica de aminoácidos ubicada entre los dos dedos de zinc, que es la caja P (P-box). Después está la región de bisagra que se encarga de la unión a la proteína chaperona de choque término hsp90 (*heatshock protein 90*) unida al receptor en su estado inactivo. En el extremo carboxilo terminal se encuentra la región E/F o dominio de unión al ligando (LBD), este es el sitio de unión al estradiol, es altamente específico y está relacionado con los procesos de transcripción, dimerización e interacción con otras proteínas activadoras o represoras de la transcripción, la fosforilación o la localización nuclear (Fig. 2) (Laredo, *et al.*, 2014).

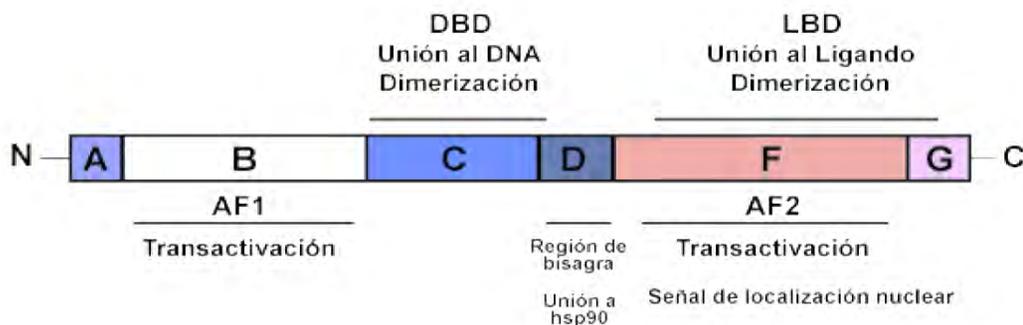


Fig. 2. ER y sus dominios funcionales (Tomado de Márquez, 2010).

### *Mecanismos de acción del ER*

Los mecanismos de acción incluyendo a ER-alfa y ER-beta indican que estos receptores actúan regulando los procesos de transcripción; el mecanismo clásico de acción de estos receptores involucra su unión de los estrógenos; cuando los estrógenos se unen a ER, en seguida ocurre una dimerización, este dímero tienen la capacidad de unirse a elementos de respuesta (EREs) situados en la región promotora de los genes blanco (Björnström y Sjöberg, 2005). Esta es la vía clásica o genómica (Fig. 3.1). Otras vías consideradas no genómicas: son la ligando independiente (Figura 3.2), la independiente de los EREs (Fig. 3.3) y de la membrana celular (Fig. 3.4) (Towart *et al.*, 2003; Hall *et al.*, 2001). Estos mecanismos se ejemplifican en la Figura 3.

Los tres últimos mecanismos de acción de los ER permiten regular un mayor número de genes que los regulados a través de la vía clásica. La regulación de la expresión de los genes por la acción de la vía genómica o no genómica depende las condiciones que existan en el ambiente celular tales como, la presencia adecuada de los factores de transcripción, la localización celular de los ERs, los niveles de expresión de varios correguladores de proteínas, los componentes de la señal de transducción y la naturaleza de los estímulos extracelulares. Los estrógenos pueden usar diferentes vías de señalización, dependiendo del contexto celular, y de esta manera activar distintas formas de respuesta de los genes, en diferentes tipos de células blanco (Björnström y Sjöberg, 2005).

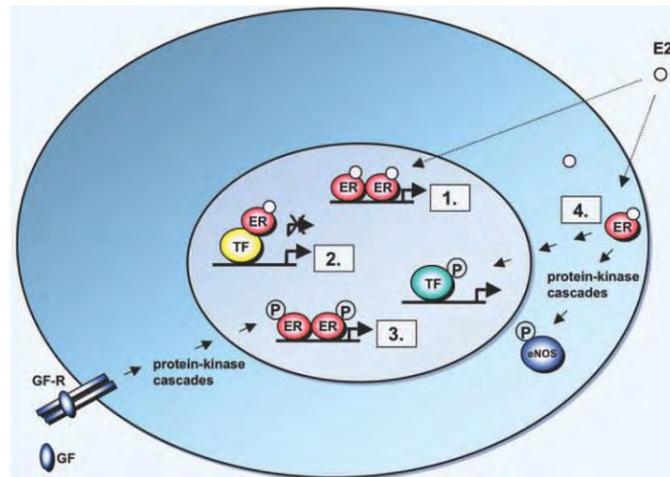


Figura 3. Los mecanismos de acción de ER.3 1. Mecanismo clásico de la acción de los ER, consiste en la unión del  $E_2$  con el ER nuclear, este complejo se dimeriza y se une a los EREs en la región promotora del gen blanco.3. 2. Mecanismo de acción genómica independiente de ERE; en este mecanismo el  $E_2$  se une al ER, y a través de una interacción con un complejo de proteína-proteína se une a un factor de transcripción (TF), el cual se une al promotor del gen blanco. 3.3. Mecanismo de ligando independiente de la acción genómica; en éste un factor de crecimiento (GF) activa la vía de proteína-quinasa, produciendo una fosforilación (P) que activa a los EREs, y promueve la activación del gen blanco.3. 4. Mecanismo de acción no genómica; el  $E_2$  se une a un ER de membrana, lo cual activa la vía de proteínas-quinasa, que conducen a una alteración de la función de las proteínas del citoplasma, por ejemplo, la activación de la óxido nítrico sintetasa endotelial eNOS o la regulación de la expresión de genes a través de la fosforilación (P) por activación de un TF, que se une al promotor del gen blanco (Tomado de Björnström y Sjöberg, 2005).

El mecanismo genómico de señalización de las hormonas esteroides se considera de latencia larga e induce cambios a largo plazo en la función de las células. La expresión de algunos genes puede ocurrir en quince minutos, pero la proteína biológicamente activa se produce después de varias horas, este retraso en la respuesta celular se ha relacionado con el tiempo que tardan en restablecerse ciertas conductas. Por ejemplo, la castración en los cobayos ocasiona una disminución en la conducta sexual, pero cuando estos roedores son tratados con T, la cual se metaboliza a  $E_2$ , la conducta sexual se restablece después de varias semanas (Valenstein y Young, 1955; Morali *et al.*, 2003; Stolzenberg y Champagne, 2015). Sin embargo, el  $E_2$  puede alterar la actividad neural en cuestión de minutos, al unirse a sus receptores, localizados en la membrana plasmática sináptica, ocasionando una respuesta

rápida (Towle y Sze, 1983). Por ejemplo, los machos de la rata de laboratorio tratados con E<sub>2</sub> exhiben conducta sexual entre 15 y 35 minutos siguientes a la administración de esta hormona (Sperry *et al.*, 2010).

Los ER se encuentran en las membranas celulares, en las espinas dendríticas, los axones y los sitios terminales de las neuronas (Towart *et al.*, 2003). Los ER que están presentes en la membrana celular pueden participar en varios procesos celulares como, la inducción neural rápida y los cambios de conducta, estos procesos se han relacionado con varias interacciones moleculares, entre las que se encuentran la cascada de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), que activa la señal extracelular de la fosforilación que regula las quinasas (ERK) (Watters *et al.*, 1997). Las MAPKs son reguladas por varios ER, esta vía de acción no genómica de los estrógenos se ha relacionado con la regulación de la conducta y factores sociales como, la interacciones entre hermanos (conducta alopaparental) (Laredo *et al.*, 2014).

El ER presenta dos subtipos, el ER-alfa y el ER-beta. Los dos subtipos del ER tienen una homología en casi el 100% de sus aminoácidos, pero se unen a promotores de genes diferentes y tienen distintas consecuencias en la transcripción (Delaunay *et al.*, 2000; Ketzenallenbogen y Ketzellenbogen, 2000).

El ER-alfa está relacionado con la regulación de la conducta materna y con el mantenimiento del acicalamiento, actividad importante durante los cuidados maternos. La cantidad de acicalamiento que recibe una cría durante la etapa postnatal afecta los niveles de la expresión del ARNm del ER-alfa y del factor de transcripción Stat5b para el gen *Esr1* que codifica para el ER-alfa. Las crías podrán mantener los niveles de expresión de ARNm del ER-alfa en el MPOA si se mantienen los niveles de metilación del gen *Esr1*, que son reguladas por la unión del promotor del gen con el factor de transcripción Stat5b (Pena *et al.*, 2013; Fig.4). El ER-alfa se ha relacionado con mecanismos celulares que regulan la transcripción del receptor de oxitocina (Hertelendy y Zakar, 2004; Zhang *et al.*, 1992).

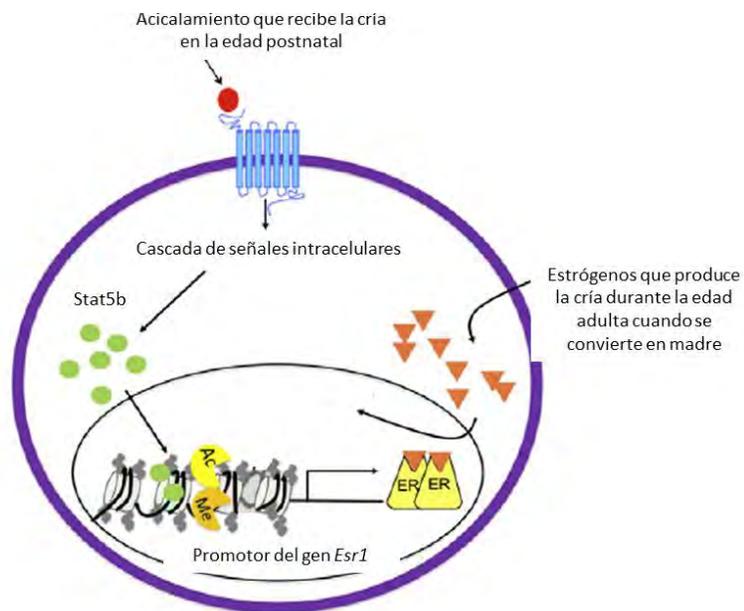


Fig. 4. Las crías de ratas de laboratorio que reciben más acicalamiento en la etapa postnatal presentan mayores niveles del factor de transcripción Stat5b. El Stat5b se une al promotor del gen *Esr1* e induce modificaciones (acetilación y metilación) en las histonas del gen. Estas modificaciones aumentan la transcripción de *Esr1*. La mayor activación de Stat5b disminuye la probabilidad de silenciar la expresión del gen *Esr1* que codifica para el ER-alfa. Por lo tanto, el aumento de los niveles del ER-alfa puede mantenerse aún en la edad adulta de las ratas. Las ratas que se convierten en madres y que en su edad postnatal recibieron mayores niveles de acicalamiento de sus madres presentan mayor activación del ER-alfa y de los genes sensibles a ER-alfa (por ejemplo, el receptor de oxitocina) y promueven una mayor conducta materna. Abreviaturas: Ac- grupo acetilo; ER - receptor de estrógeno; *Esr1*: gen que codifica el estrógeno receptor alfa; Me - grupo metilo (Tomado de Pena et al., 2013).

Aunque poco se ha estudiado la función de ER-beta en la regulación de la conducta parental, éste se ha relacionado con el proceso de sensibilización; hembras vírgenes del ratón de laboratorio que son agresivas o indiferentes con las crías ajenas de su especie, cuando son expuestas diariamente a éstas, después de un mes, despliegan cuidados maternos, la exhibición de esta conducta está asociada con altos niveles de expresión de ER-beta en MPOA, en comparación con las hembras vírgenes control (Stolzenberg, *et al.*, 2014). Los ER-alfa y beta están involucrados en la regulación de la conducta materna, y posiblemente en la parental. Sin embargo, aún falta por establecer sus mecanismos de acción, su relación con otros receptores y su efecto en la transmisión generacional de la conducta.

## Los receptores androgénicos

La T y la DHT presentan acciones mediadas por los receptores androgénico (AR) en diferentes tipos de tejidos como los huesos, el músculo, la próstata, el tejido adiposo, el sistema reproductivo, el circulatorio, el inmunológico, el nervioso y el hematopoyético (Rana *et al.*, 2014). El AR está conformado por tres dominios; el dominio del extremo N-terminal, el dominio de unión al ADN (DBD) y el dominio de unión al ligando (Fig. 5). El dominio N-terminal regula la transcripción y es el más variable, el dominio de unión al ADN (DBD) es el más altamente conservado de la familia de los receptores nucleares para las hormonas esteroides, está constituido por dos dedos de zinc que reconocen específicamente la región de la secuencia de consenso del ADN, los dedos de zinc facilitan la unión del ADN a la región promotora del AR. Esta unión del ADN- AR promueve los genes regulados por AR (Heinlein y Chang, 2002). El dominio de unión al ligando puede estimular o reprimir la transcripción de los genes, este dominio se encuentra unido por una región bisagra al DBD, tiene una estructura similar a los receptores nucleares, mediante la cual interactúa con el dominio N-terminal del AR, con la proteína de choque térmico y la proteína chaperona, para estabilizar la unión con los andrógenos (MacLean *et al.*, 1997; Heinlein y Chang, 2002).

Las dos funciones de activación de transcripción del AR son la AF-1, independiente del ligando, localizada en el dominio N-terminal, la cual es requerida en la máxima activación del AR. La AF-2 ligando-dependiente, localizada en el dominio de unión al ligando, es un sitio de unión co-regulador mediante interacciones directas con el dominio N-terminal (interacción N/C) (Callewaert *et al.*, 2006; Wilson, 2011). El AR presenta la señal de localización nuclear (NLS) que importa el receptor al núcleo, localizada entre el dominio DBD y la región bisagra, además de la señal de exportación del receptor del núcleo (NES) que lleva el AR al citoplasma después de la retirada del ligando y se encuentra en el dominio de unión del ligando (Tan *et al.*, 2015).

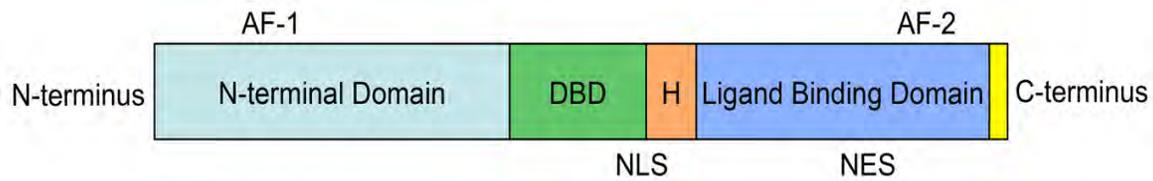


Fig. 5. Dominios del AR (Tomado de Davey y Grossmann, 2016).

Existen dos mecanismos distintos del AR, las acciones de unión dependiente del ADN y las acciones independientes de la unión al ADN (Fig. 6).

#### *Mecanismos de acción del AR*

Las acciones de unión dependientes del ADN son comúnmente conocidas como genómicas, clásicas o canónicas. El AR citoplasmático está asociado con la proteína de choque térmico y las proteínas chaperonas, cuando se le unen los andrógenos la conformación del AR cambia, el receptor se disocia de las proteínas chaperonas y expone la NLS. El complejo andrógeno/AR se dimeriza y es trasladado al núcleo, donde se une a los elementos de respuesta específicos de los andrógenos (AREs) que son los promotores de los genes blanco que modulan la transcripción (Eder *et al.*, 2001). Al igual que en los ER, la actividad transcripcional de la unión del andrógeno al AR es modulada por proteínas específicas conocidas como co-reguladores. Los co-reguladores de la actividad del AR están unidos de manera ligando dependiente y estimulan la activación (co-activador) o la represión (co-represor) de la capacidad de transcripción del gen diana mediante la remodelación de la cromatina, modificaciones en la histona o cambios en la maquinaria transcripcional basal (Bevan y Parker, 1999).

El mecanismo comúnmente conocido como no genómico, no clásico o no canónico de la señalización de AR se refiere a las acciones del ADN independientes de la unión al AR. El complejo AR/andrógeno puede también activarse a través de la vía no dependiente a la unión de ADN (Estrada *et al.*, 2003). Las acciones no dependientes de la unión de ADN es por la vía de activación a segundos mensajeros que incluyen las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK /ERK) (Gill y Hammes, 2004). El efecto de las acciones no dependientes de la unión al ADN ocurre en un corto tiempo que va de segundos a minutos, durante la administración de un tratamiento con andrógenos, la velocidad de su

acción no permite que se efectúe la acción del DBD en el AR que regula la transcripción y la traducción de sus genes diana (Schneikert *et al.*, 1996). Las acciones no dependientes de la unión al ADN de los AR es mediada por la vía de activación de los receptores de proteína unidos a membrana para iniciar la vía de señalización intracelular (Papakonstanti *et al.*, 2003). La vía de señalización intracelular puede presentarse incluso en presencia de bajos niveles de andrógenos (Lamont y Tindall, 2011).

#### Acciones independiente del ligando del AR

Los estudios sugieren que los receptores de las hormonas esteroides pueden actuar de manera independiente del ligando (Weigel y Zhang, 1998; Ignar-Trowbrigde *et al.*, 1996).



Fig. 6. Mecanismos de acción de los ARs (Tomado de Davey y Grossmann, 2016).

### Regulación neural de la conducta paterna

Aunque los estudios sobre la regulación neural de la conducta paterna son escasos, los resultados de éstos indican que varias regiones que forman parte del circuito neural de la conducta materna también tienen una función importante en la regulación de la conducta paterna. El circuito neural de la conducta materna está integrado por el bulbo olfatorio, el área preóptica media (MPOA), la amígdala media (MeA), el núcleo hipotálmico anterior (AHN), la base del núcleo de la estría terminal (BSNT), el área *tegmental* ventral (VTA), el núcleo *acumbens* (NA) y el *palidum* ventral (VP)

(Fleming *et al.*, 1980; Fleming *et al.*, 1983; Numan y Smith, 1984; Ahdieh *et al.*, 1987; Numan y Sheehan, 1997; Lee *et al.*, 2000; Sheehan *et al.*, 2000; Sheehan, *et al.*, 2001; Stack, 2002; Numan e Insel, 2003; Numan *et al.*, 2005; Numan *et al.*, 2006; Dulac *et al.*, 2014; Lonstein *et al.*, 2015).

Estudios en los que se utilizaron técnicas de lesión, de resonancia magnética y marcadores de activación neural como los genes de expresión temprana, principalmente la proteína *c-Fos* (de Jong *et al.*, 2009, 2010; Lambert *et al.*, 2011; Horrel *et al.*, 2017), han mostrado que varias regiones que integran el circuito neural de la regulación de la conducta materna, también forman parte del circuito neural de la conducta paterna. En el ratón de California, lesiones en el MPOA y la amígdala basolateral causan una disminución en el tiempo que los machos dedican a la recuperación, abrigo, acicalamiento y olfateo de las crías (Lee y Brown, 2002, 2007). En este roedor, los machos que fueron padres y permanecieron con sus crías en el postparto, presentaron un incremento significativo en la expresión de *c-Fos* en la habénula lateral y en las neuronas serotoninérgicas del núcleo del *rafe* dorsal caudal, en comparación con los machos que fueron expuestos a un trozo de vidrio, considerado un estímulo neutro (de Jong *et al.*, 2010). En el ratón de la pradera, lesiones electrolíticas en el núcleo basolateral o corticomediale de la amígdala disminuyen el tiempo que los machos invierten en el abrigo y olfateo de las crías (Kirkpatrick *et al.*, 1994).

En esta misma especie, los machos que son padres presentan un aumento en la inmunoreactividad de *c-Fos* en el MPOA, la BNST y el núcleo del *rafe* dorso caudal, a diferencia de los machos vírgenes. Así mismo, los padres primerizos y los machos vírgenes que exhibieron cuidados paternos presentaron mayor expresión de *c-Fos* en el MPOA, que los machos vírgenes no paternales. Los padres primerizos de este roedor que estuvieron en contacto con sus crías, presentaron mayor expresión de *c-Fos* en el MPOA, en comparación con los padres primerizos que tuvieron contacto con una pelota (de Jong *et al.*, 2009).

Los machos del ratón de California que son padres o los vírgenes que de forma espontánea exhiben conducta paterna tienen mayor expresión de *c-Fos* en MPOA, mayor número de conexiones

neuronales en el hipocampo, más neuronas inmunorreactivas a oxitocina, así como menos expresión de *c-Fos* en la corteza cingulada, la MeA, el núcleo paraventricular del hipotálamo, y septum lateral, a diferencia de los machos no paternales (Lambert *et al.*, 2011).

La expresión de *c-Fos* fue analizada en diferentes áreas neurales del ratón de California, especie biparental, y del ratón ciervo (*Peromyscus maniculatus*), roedor no paternal. El análisis después del nacimiento de sus hijos mostró que en los machos del ratón de California la expresión de *c-Fos* fue menor en la ínsula y la corteza cingulada anterior, mientras que en el ratón ciervo se observó mayor expresión de *c-Fos* en el NA, la corteza cingulada, la corteza insular, la amígdala basomedial y la BNST. Los machos de ambas especies, que se convirtieron en padres, presentaron alta expresión de *c-Fos* en el MPOA, en comparación con los machos vírgenes de las especies respectivas (Lambert *et al.*, 2013). Los resultados de estas investigaciones indican que el MPOA es la región cerebral que regula el inicio y el despliegue de la conducta paterna.

### **Privación de los cuidados parentales**

#### *Privación de la madre*

Debido a la escasa información de la función de los cuidados paterno en el desarrollo físico y conductual de los hijos, se hará una breve revisión de las principales alteraciones físico-conductuales en la descendencia, ocasionadas por la separación de la madre en el periodo postnatal temprano.

En la estrategia reproductiva de los mamíferos la hembra desempeña un papel preponderante en la crianza de los hijos, debido a que les proporciona alimento, abrigo, acicalamiento y protección, entre otros cuidados. Esta dependencia de los hijos establece una estrecha interacción entre madre-cría que influye significativamente en el desarrollo físico, cerebral y conductual de la descendencia (Pryce, 1996; Cirulli *et al.*, 2003). La separación de la madre también afecta el aprendizaje y la memoria de los hijos; las crías de ratas que durante la etapa postnatal son frecuentemente acicaladas, en la vida adulta muestran más capacidad de memoria que las que son menos acicaladas. Esta mayor capacidad de

memoria estuvo asociada a una alta presencia de sinaptofisina, indicador de sinaptogénesis, en el hipocampo. En este mismo trabajo, cuando se realizó una adopción cruzada de las crías entre madres que despliegan tasas altas o bajas de acicalamiento, se observa que las ratas que recibieron menos acicalamiento muestran una menor capacidad de memoria y aprendizaje que las que recibieron más acicalamiento, independientemente de su origen biológico (Liu *et al.*, 2000).

La conducta materna también es afectada por la cantidad de cuidados maternos que reciben las hijas durante el periodo postnatal temprano; cuando crías de rata de laboratorio son separadas de sus madres durante 4 horas diarias, en la edad adulta presentan una disminución de todas las actividades que integran la conducta materna, en comparación con las control (Pryce *et al.*, 2001). Así mismo, la latencia de inicio de la conducta materna en hembras vírgenes, procedentes de madres con alta frecuencia de acicalamiento, a través del proceso de sensibilización (exposición constante a crías de la misma especie), fue significativamente más corta, que en las hembras descendientes de madres con baja frecuencia. Cuando se administra E<sub>2</sub> a hembras vírgenes descendientes de madres con alta frecuencia de acicalamiento, se incrementa significativamente la expresión del receptor de la oxitocina en MPOA, septo lateral, núcleo central de la amígdala y el BNST, en comparación con las hembras descendientes de madres con baja frecuencia de acicalamiento. Esto sugiere que la frecuencia de acicalamiento influye en la expresión del receptor de la oxitocina, el desarrollo de la sensibilidad al E<sub>2</sub>, en regiones neurales que regulan la conducta materna (Champagne *et al.*, 2001).

Estas investigaciones indican que la calidad de los cuidados maternos es crucial en el desarrollo de los de los hijos, y que a éstos subyacen modificaciones en los mecanismos neuroendocrinos que regulan esta conducta. Entre esos mecanismos se encuentran la expresión de receptores, niveles hormonales y la liberación de neurotransmisores (Francis *et al.*, 1999; Aguggia, 2013).

En la rata de laboratorio, la cantidad de cuidados maternos está asociado con diferencias en la expresión del receptor alfa estrógenos (ER-alfa) en el MPOA, que como ya se mencionó tiene una función esencial en la regulación neural de la conducta materna; hembras adultas descendientes de

madres con alta frecuencia de acicalamiento, cuando son criadas por madres con alta frecuencia de acicalamiento, cuando se convierten en madres, también proporcionan a sus hijos altos niveles de acicalamiento. Esta conducta está asociada a una mayor expresión de ER-alfa en el MPOA, en comparación con las madres que fueron cuidadas por hembras con baja frecuencia de acicalamiento (Cao *et al.*, 2014). Es tan importante la influencia de la cantidad de cuidados maternos en el desarrollo postnatal temprano de las crías, que los patrones conductuales pueden ser transmitidos de una generación a la siguiente, a través de eventos epigenéticos (Aguggia *et. al.*, 2013). Las crías descendientes de madres con baja frecuencia de acicalamiento pero que son adoptadas por madres con alta frecuencia de acicalamiento, cuando son adultas muestran el patrón conductual de su madre adoptiva, y como en el caso anterior, la alta frecuencia de acicalamiento está relacionada con una mayor expresión de ER-alfa en el MPOA (Champagne *et al.*, 2006).

### *Privación del padre*

En las especies monógamas de mamíferos la presencia del padre es una fuente de estímulos que influyen en el desarrollo físico y conductual de la descendencia (Gubernick y Teferi, 2000; Ovtscharoff *et al.*, 2006). En estas especies la separación del padre, en la vida postnatal temprana, ocasiona diversos trastornos en la memoria, el aprendizaje y el comportamiento (Reynolds y Wright, 1979; Gubernick y Alberts 1987; Liu *et al.*, 2000). En el topillo de la pradera, las crías que son privadas de los cuidados paternos, en la edad adulta, muestran un incremento en la conducta social y un aumento en la expresión del gen del factor neurotrópico y su proteína, mayor expresión del receptor de la tropomiocina de la cinasa 3, altos niveles de la histona 3 y de la acetilación de esta histona en el hipocampo, en comparación con los individuos que recibieron cuidados biparentales. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la conducta de ansiedad, entre los topillos que fueron separados de sus padres y los topillos control. Asimismo, los machos privados del cuidado paterno tuvieron una

disminución del mRNA del receptor de la corticotropina 2, a diferencia de los animales que recibieron cuidados paternos (Tabbaa *et al.*, 2017).

En el topillo mandarín, la privación de los cuidados paternos afecta la respuesta al estrés por aislamiento; las crías del topillo mandarín privadas del cuidado paterno, que son aisladas diariamente, durante 30 minutos, entre los 8 y 14 días del postparto, presentan un aumento en la concentración de adrenocorticotropina y corticosterona, a diferencia de los topillos que recibieron cuidados biparentales. Estos resultados sugieren que los cuidados paternos tienen un papel esencial, en el desarrollo del eje hipotálamo hipófisis adrenal, y protege a las crías de alteraciones en el funcionamiento de este eje, cuando son expuestas a estrés por aislamiento en la edad adulta (Wang *et al.*, 2014).

En el ratón de California, las crías que son separadas diariamente de su padre durante 15 o 30 minutos, por lo que reciben menos cuidados paternos, principalmente acicalamiento, en la etapa adulta presentan bajo aprendizaje, porque en las pruebas de entrenamiento en el laberinto de Barnes, cometen más errores en comparación con los controles. Asimismo, presentaron una disminución en la capacidad de reconocimiento de objetos novedosos. Entonces, la calidad y cantidad de los cuidados paternos en el desarrollo neonatal afecta el desarrollo cognitivo de su descendencia en la etapa adulta (Bredy *et al.*, 2003). En este roedor también se observó que las crías que son recuperadas con más frecuencia por sus padres, en la edad adulta, son menos agresivos. Esta disminución en la agresión estuvo asociada con un aumento en la expresión de la inmunorreactividad de la vasopresina en la BNST. Estos resultados muestran que los cuidados paternos que recibe una cría influyen en su desarrollo conductual (Frazier *et al.*, 2006).

Asimismo, hembras juveniles con privación de los cuidado paternos, presentaron una disminución de las células del giro dentado del hipocampo, menor conducta exploratoria, y una respuesta conductual lenta ante estímulos estresantes, en comparación con las hembras que recibieron cuidados de su madre y padre (Glasper *et al.*, 2018).

En los degús (*Octodon degus*) roedor que se caracteriza por presentar una compleja estructura social y desplegar conducta paterna, se analizó el efecto de la privación de cuidados paternos en los patrones sinápticos de la corteza cingulada; a un grupo de degús se les separó de su padre en el día del nacimiento, mientras que los degús del grupo control recibieron cuidados de ambos padres hasta el día 21 del periodo postnatal. El análisis de la corteza cingulada, a través de microscopía electrónica, indicó que los animales que fueron criados sólo por la madre presentaron densidades significativamente más bajas (menor en un 33%) de sinapsis en eje simétrico de la capa II de la corteza cingulada anterior, en comparación con los degús del grupo control. Estos resultados sugieren que la privación de los cuidados paternos puede afectar la cantidad de sinapsis de la corteza cingulada (Ovtscharoff *et al.* 2006). La privación de cuidados paternos en este roedor también causó una reducción significativa en el número de dendritas basales de las neuronas piramidales de la corteza somatosensorial, en comparación con las crías que fueron cuidadas por ambos padres. Además, las dendritas basales son más cortas y menos complejas en la corteza somatosensorial izquierda que en el hemisferio derecho. La privación de cuidados paternos causó menor desarrollo dendrítico y sináptico del circuito somatosensorial, así como una asimetría dendrítica en las neuronas piramidales somatosensoriales de los hemisferios cerebrales (Pinkernelle *et al.*, 2009).

En el topillo mandarín, las crías que son cuidadas por ambos padres, muestran mayor contacto con sus hermanos más jóvenes, y permanecen menos tiempo en conducta pasiva o solitaria (comer fuera del nido y mantenerse lejos de otros individuos), a diferencia de los topillos que sólo recibieron cuidado maternos (Wang and Novak, 1994). Asimismo, la separación del padre también afecta el reconocimiento social, según el paradigma de habituación-deshabitación. Estas alteraciones conductuales estuvieron asociadas a una reducción en la expresión del RNAm de receptor de la oxitocina, del ER-alfa en la MeA y NA. También se observó una disminución en la concentración de oxitocina en plasma de las hembras, pero no en los machos (Cao *et al.*, 2014).

En el topillo mandarín, la privación de cuidados paternos, ocasiona que en la etapa adulta, proporcionen menos cuidados a sus crías. Esta disminución en la conducta paterna estuvo asociada con una menor expresión de los ERs-alfa, en la BNST, el MPOA y núcleo ventromedial. Estos resultados indican que alteraciones en la conducta paterna están asociadas con trastornos en los mecanismos neuroendocrinos que regulan la conducta paterna (Jia *et al.*, 2011). Sin embargo, en un estudio posterior con este roedor, se encontró, que aunque la separación del padre, un día después del nacimiento, ocasiona una reducción en la frecuencia de recuperación de las crías, esta alteración conductual estuvo asociada con un aumento en la expresión del ER-alfa en el MPOA (Yu *et al.*, 2015). Este resultado es inesperado, debido a que se esperaría una menor expresión de este receptor, debido a que este receptor desempeña una función esencial en la regulación de la conducta parental (Numan *et al.*, 2006). Los resultados de estos estudios denotan la importancia que tiene la participación del padre en el cuidado de los hijos en las especies biparentales. Sin embargo, esta área de investigación ha sido poco explorada, principalmente los efectos de la separación del padre, en la conducta paterna. Además, los únicos estudios a este respecto, aunque concuerdan que la separación del padre afecta la conducta paterna, no aportan información concreta sobre las alteraciones neuroendocrinas que subyacen a estas alteraciones conductuales. En este contexto el presente estudio es una contribución al conocimiento de los efectos de la separación del padre en la conducta paterna y algunas alteraciones neuroendocrinas asociadas tales como, cambios en la concentración de T y la presencia de ER-alfa y AR en MPOA y MeA, regiones críticas en la regulación de la conducta paterna en los roedores, utilizando como modelo al gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*).

### **Antecedentes**

Machos sin experiencia sexual del gerbo agresivos con las crías ajenas de su especie se convierten en paternos, cuando después de la castración reciben implantes de T, E<sub>2</sub> o DHT (Martínez *et al.*, 2015). Estos resultados muestran que la T regula la conducta paterna a través de su conversión a E<sub>2</sub> y DHT, lo cual implica la participación de ER-alfa y AR en los mecanismos neuroendocrinos que

regulan la conducta paterna de este roedor. Además, machos sin experiencia sexual e infanticidas transitan a paternas después de la cópula, este cambio en la conducta está asociado a un significativo incremento en las concentraciones de T en plasma (Martínez *et al*, 2018, en proceso de publicación). Asimismo, machos vírgenes, espontáneamente paternas tienen una significativa presencia de ER-alfa y AR en MPOA y BSNT. Estos resultados apoyan que tanto ER-alfa, como AR son parte de los mecanismos neuroendocrinos que regulan la conducta paterna del gerbo de Mongolia (Fig. 7).



Fig. 7. El gerbo de Mongolia

## Hipótesis

Se espera que la privación del padre, en la etapa postnatal temprana, en el gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) ocasione una disminución de los cuidados paternos, en la etapa adulta, y que este cambio en la conducta esté asociado con alteraciones en la concentración de T y la presencia de ER-alfa y AR en el MPOA y la MeA.

## Objetivo

Determinar el efecto de la privación del padre, en la etapa postnatal temprana, en la conducta paterna del adulto, las concentraciones de T, así como en la presencia de ER-alfa y AR en el MPOA y MeA en el gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*).

## Material y Método

Este estudio se realizó con gerbos de Mongolia obtenidos de una colonia de estos roedores establecida en la FES Iztacala de la UNAM. Estos animales se mantuvieron bajo fotoperiodo invertido de 12:12 luz-oscuridad, para regular el ciclo circadiano de los animales que se presentan más activos durante la fase oscura, y a una temperatura ambiental del laboratorio. Se les proporcionó como alimento “Rodent Lab. Chow 5001 (Nutrimix)” y agua corriente *ad libitum*. Se formaron 20 parejas aleatoriamente, con machos y hembras vírgenes, con una edad entre 90 y 110 días, evitando que tuvieran parentesco. Cada pareja se colocó en una jaula de policarbonato (18 x 33 x 45 cm), con cama de aserrín. Desde el apareamiento las hembras fueron observadas diariamente para registrar las fechas de nacimiento. En 10 de esas parejas el macho fue retirado en el día 3 después del parto, para evitar la interacción padres-hijos. En las otras 10 parejas el macho permaneció con la hembra y sus hijos hasta los 27 días del desarrollo posnatal, edad en la cual se realizó el destete. Cuando los descendientes machos de estos dos grupos alcanzaron una edad entre 80 y 90 días; 10 machos de cada grupo (10 con y 10 sin cuidados paternos) fueron apareados con hembras vírgenes de una edad similar. Aquí también se realizaron observaciones frecuentes para registrar el día de nacimiento de las crías. Los machos de cada uno de estos grupos fueron sometidos a pruebas de conducta paterna a los 3, 6 y 9 días del parto. Todas las pruebas se realizaron con 2 crías, propias de cada macho. En la línea del tiempo se muestra los días en que se realizaron las diferentes fases del experimento (Fig. 8). Después de las pruebas de conducta paterna se extrajeron muestras sanguíneas para cuantificar las concentraciones de T en plasma por Enzyme-Linked-ImmunoSorbent Assay (ELISA). De cada grupo de los 10 gerbos, 5 machos aleatoriamente seleccionados fueron profundamente anestesiados y perfundidos para la obtención de los cerebros, los cuales fueron procesados para inmunohistoquímica de ER-alfa y AR en el MPOA y MeA.

Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana que regula la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio (Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo

Rural, Pesca y Alimentación, 2001) y con la guía de American Society of Mammalogists (Animal Care and Use Committee, 1998).

#### *Pruebas de conducta paterna*

En las pruebas de conducta paterna cada macho fue colocado en una jaula, con las mismas características mencionadas anteriormente, con cama de aserrín limpio. Después de 10 minutos de adecuación, una de sus crías fue colocada en el extremo contrario de la jaula, en el cual se encontraba el macho. Un solo observador registró la latencia de contacto con las crías (tiempo que transcurre desde que la cría es introducida a la caja hasta que es olfateada por el macho), el tiempo de abrigo y acicalamiento, así como las frecuencias de olfateo. La latencia de inicio de la conducta paterna, el tiempo que los padres dedicaron al abrigo y acicalamiento, durante la prueba de conducta paterna se midió en segundos y el olfateo en frecuencias. La recuperación no se presenta en esta especie durante el despliegue de la conducta paterna. El periodo de observación fue de 15 minutos. Las observaciones se realizaron entre las 15 y 19 horas y fueron video-grabadas.

#### *Obtención de muestras sanguíneas*

Inmediatamente después de la prueba de conducta paterna se extrajeron muestras sanguíneas por vía retro-orbital, con capilares heparinizados. El plasma fue centrifugado 12 minutos a 3500 revoluciones y se almacenó a una temperatura de -30 °C, posteriormente fueron procesadas por la técnica de ELISA con un kit comercial de DRG Diagnostics (Germany, International, Inc.), con una sensibilidad analítica de 0.083 ng/mL que corresponde a la T.

#### *Inmunohistoquímica*

Después de las pruebas de conducta paterna 5 machos de cada grupo fueron anestesiados profundamente con 3 mg/kg de xilacina y 50 mg/kg de pentobarbital sódico. Posteriormente, se les perfundió con una solución salina 0.9 y una solución recién preparada de paraformaldehído al 4% en buffer de fosfato de sodio (0.1 M) a pH 7.4% vía intracardiaca. Los cerebros perfundidos fueron removidos, posfijados y procesados por la técnica histológica convencional. Se realizaron cortes

coronales de 7  $\mu\text{m}$ , del segundo tercio del cerebro. Las áreas neuronales fueron localizadas basándose en el atlas estereotáxico de Loskota *et al.* (1974), MPOA (-0.1 mm, imagen 520); MeA (-0.8 mm, imagen 590). En la inmunohistoquímica se utilizaron anticuerpos policlonales para ER-alfa (cat. PA5-16440, epítotope en el domino C-terminal) y AR (cat. PA5-16750, epítotope en el dominio N-terminal) nucleares IgG de conejo (Thermo Fisher Scientific, Rockford, USA), en una dilución de 1:50, y como segundo anticuerpo se utilizó el incluido en el juego de reactivos (Vector Laboratories, Vectastain Elite ABC kit, PK-6102) con IgG anticonejo. Todas las inmunohistoquímicas incluyeron un control negativo, en el cual el anticuerpo primario fue omitido. El anticuerpo ER $\alpha$  ha sido previamente usado en el gerbo de Mongolia (Marston y Chang, 1965). La especificidad de AR fue validada utilizando epidídimo y pulmón como control positivo y negativo, respectivamente (imágenes no mostradas). El número de núcleos inmunoreactivos de ER-alfa y AR fue cuantificado en microfotografías

#### *Cuantificación de la inmunorreactividad*

La cuantificación de la inmunoreactividad de ER-alfa y AR fue realizada en microfotografías que fueron tomadas con una cámara Motic BA400 (10 megapíxeles) a 40X, en un área de 180  $\mu\text{m}^2$ . Esta cuantificación se realizó bilateralmente, en tres secciones (laminillas) de la misma área, por cada animal. Los datos obtenidos de cada animal fueron agrupados para el análisis estadístico (Romero-Morales *et al.*, 2018).

#### *Análisis estadístico*

Los datos conductuales de las pruebas de conducta paterna, las concentraciones de T en plasma y el número de núcleos inmunoreactivos a ER-alfa y AR en MPOA y MeA no presentaron una distribución normal (Prueba de Anderson Darling), por lo cual el análisis estadístico se realizó usando la de U de Mann-Whitney.

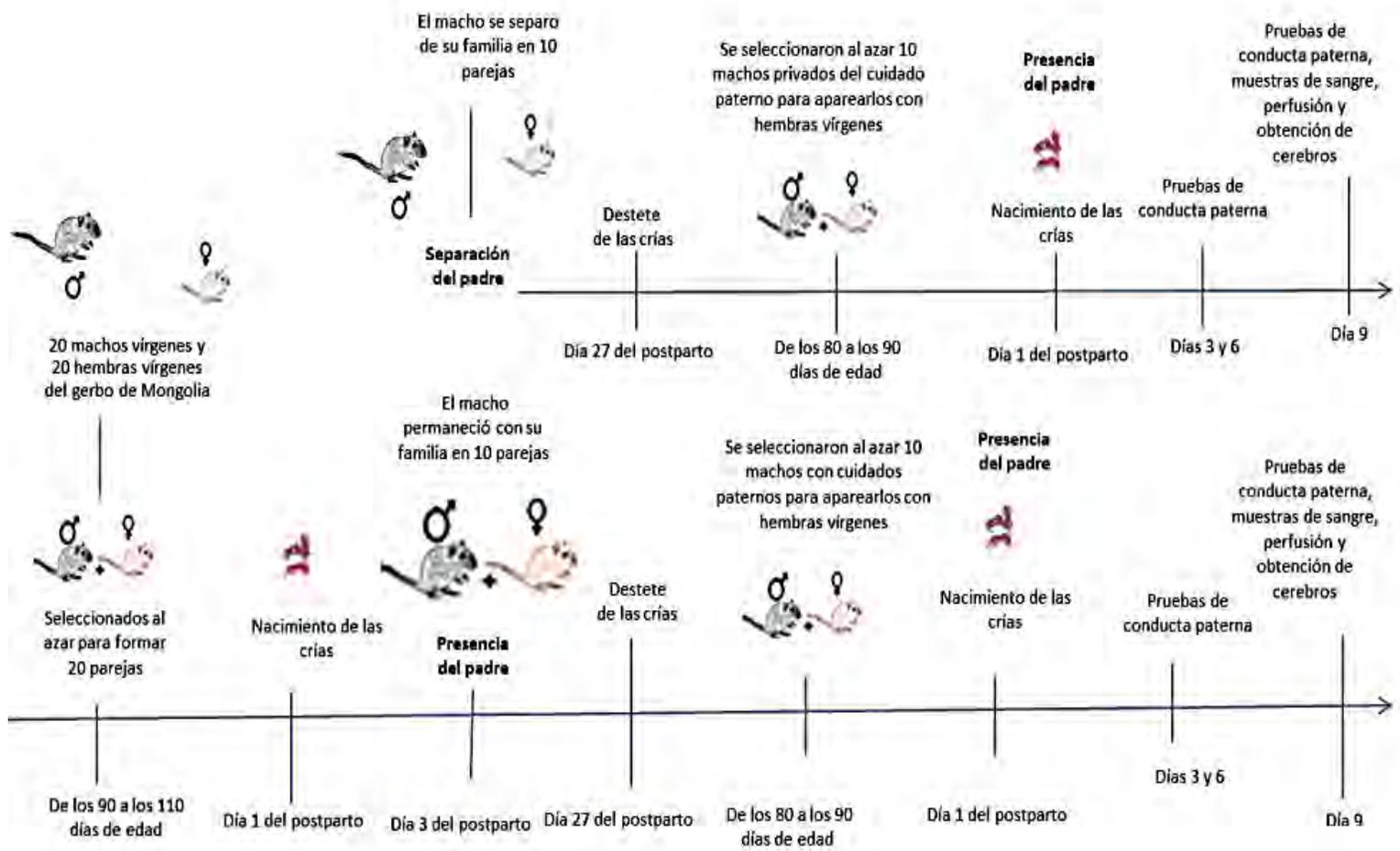


Fig. 8. El día 3 del postparto se formaron las 10 familias del grupo privado de los cuidados del padre y 10 familias en las que el padre permaneció con las crías hasta el destete.

## Resultados

### Conducta paterna

En la Tabla 3 se muestran las principales actividades paternas registradas en las pruebas de conducta de machos del gerbo de Mongolia, con o sin cuidados paternos durante su desarrollo temprano; la latencia de inicio de la conducta paterna y la frecuencia de olfateo de las crías no difirieron significativamente ( $W=269$ ,  $P>0.05$ ;  $W=253$ ,  $P>0.05$ ,  $N=10$  respectivamente) entre machos que fueron privados de cuidados paternos y los que fueron cuidados por ambos padres. Sin embargo, los machos privados del cuidado del padre invirtieron significativamente menos tiempo en el abrigo ( $W=205$ ,  $P<0.05$ ) y el acicalamiento ( $W=168.5$ ,  $P<0.05$ ) de sus crías que los machos que recibieron cuidados paternos (Tabla 3; Fig. 9).

	Presencia del padre		Privación del padre		Prueba de U de Mann-Whitney
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Latencia de inicio	5	0-44	4	0-26	$W=269$ $P>0.05$
Acicalamiento	25	0-123	10	0-23	$W=168.5$ $P<0.05$
Abrigo	25	0-233	3	0-11	$W=205$ $P<0.05$
Olfateo	8	3-19	8	0-15	$W=253$ $P>0.05$

Tabla 3. Tiempo en segundos dedicado en actividades paternas por machos del gerbo de Mongolia con o sin privación de cuidados paternos en su etapa postnatal temprana. El análisis estadístico es con medianas y rangos por ser datos no paramétricos.

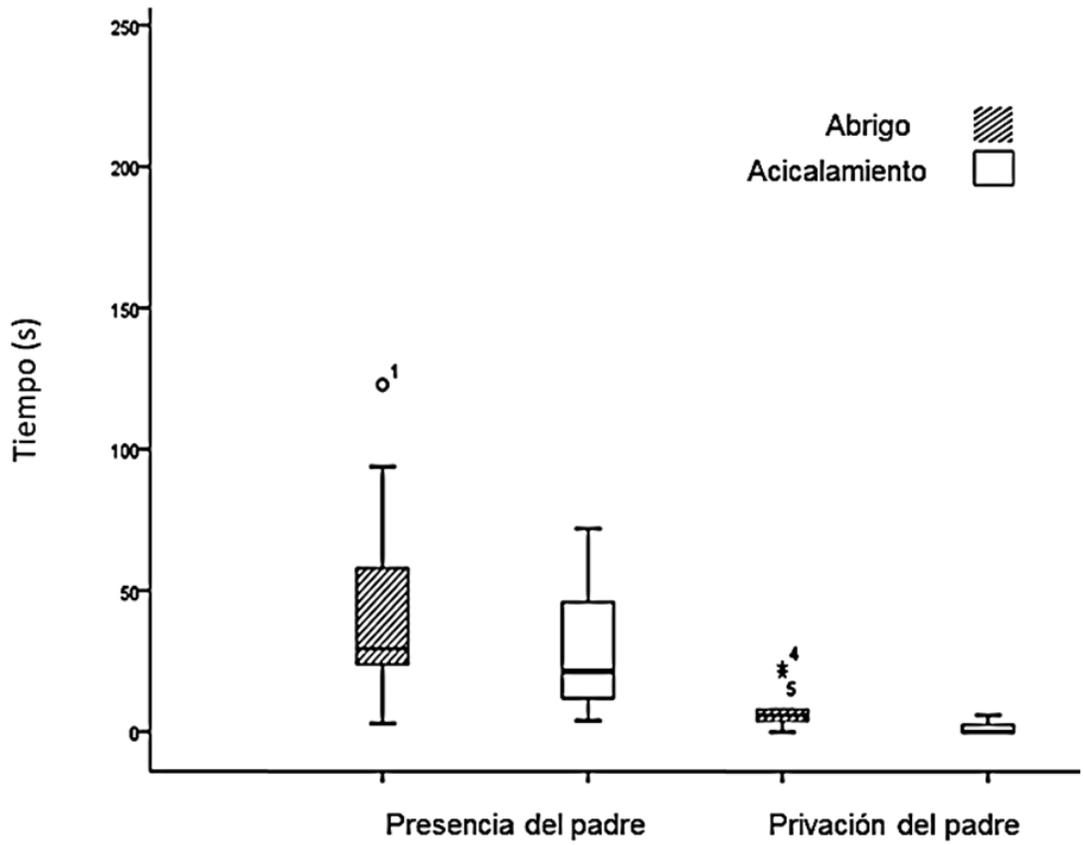


Fig. 9. El tiempo invertido en el abrigo y el acicalamiento por los machos del gerbo de Mongolia con privación de los cuidados del padre fue significativamente menor ( $P < 0.05$ ) al invertido por los machos que recibieron cuidados biparentales.

### Concentraciones de Testosterona

Los machos con privación de cuidados paternos tuvieron concentraciones de T en plasma significativamente menores que los machos que recibieron cuidados de ambos padres ( $W=303$ ,  $P < 0.05$ , Fig. 10).

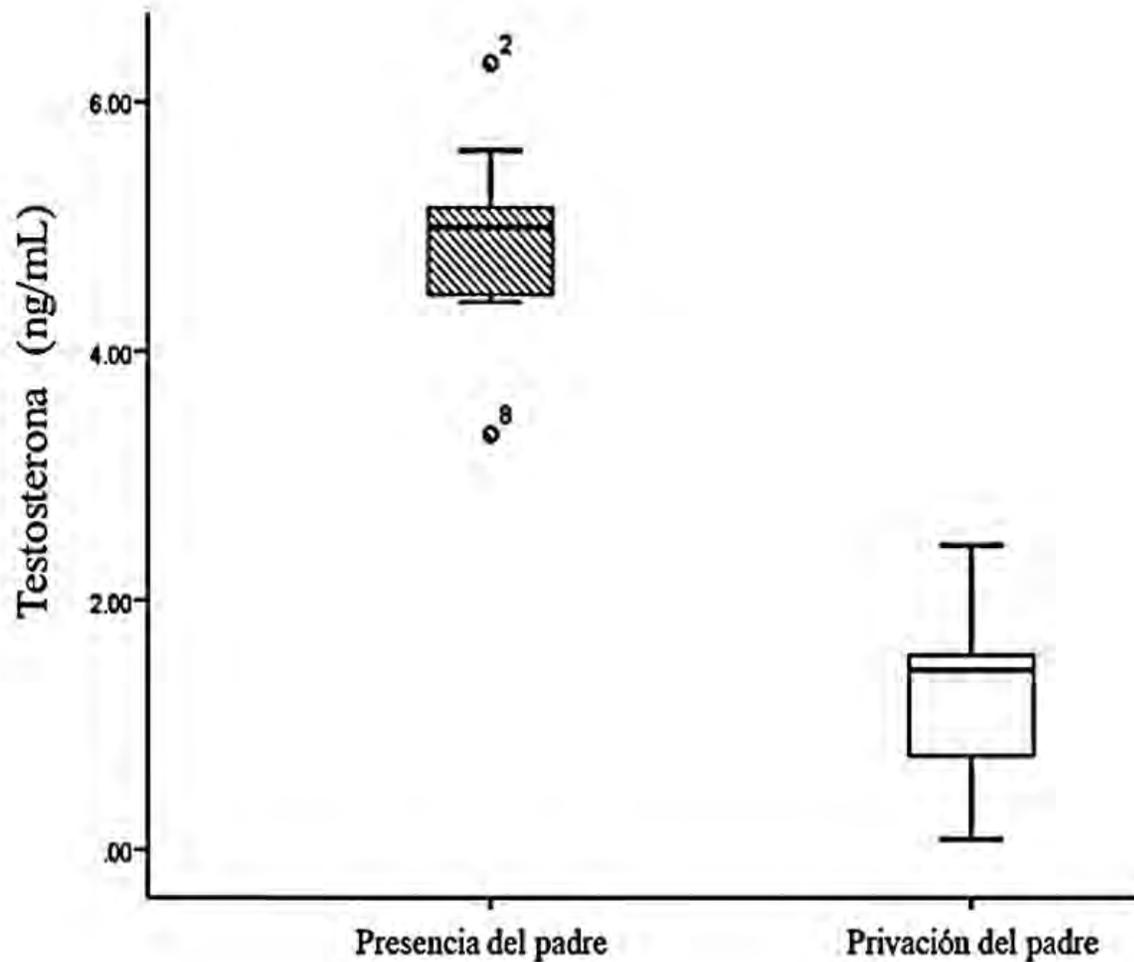


Fig. 10. La privación de cuidados paternos ocasionó una disminución significativa en la concentración de T en plasma ( $P < 0.05$ ) en los machos del gerbo de Mongolia en la edad adulta.

#### Inmunorreactividad de ER-alfa y AR

Los machos del gerbo de Mongolia que fueron privados del cuidado del padre, en la etapa adulta tuvieron en MPOA un número significativamente menor de núcleos inmunorreactivos a ER-alfa que los machos que recibieron cuidados de ambos padres ( $W = 40$ ,  $P < 0.05$ , Figs. 10 y 11). Sin embargo, el número de núcleos inmunorreactivos en MeA entre machos privados de cuidados paternos

y los que fueron cuidados por el padre y la madre no difirieron significativamente ( $W = 19, P > 0.05$ , Figs. 11 y 12).

Los machos del gerbo de Mongolia que fueron privados del cuidado del padre, en la etapa adulta tuvieron un número de núcleos inmunoreactivos a AR en MPOA y en MeA significativamente inferior al registrado en los machos que recibieron cuidados de los dos progenitores ( $W = 40, P < 0.05$  y  $W = 40, P < 0.05$ , respectivamente Figs. 11 y 12)

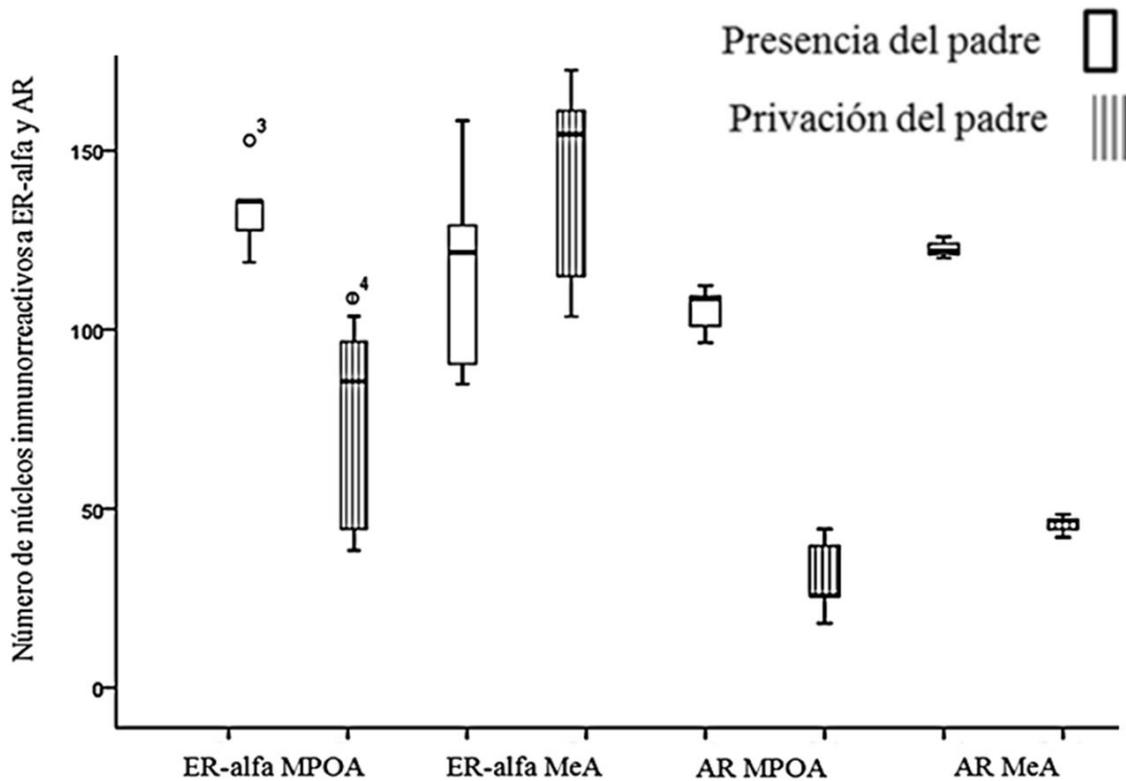


Fig. 11. La privación del padre ocasionó una disminución significativa en la presencia del ER-alfa y AR en MPOA, pero no en MeA en los machos del gerbo de Mongolia

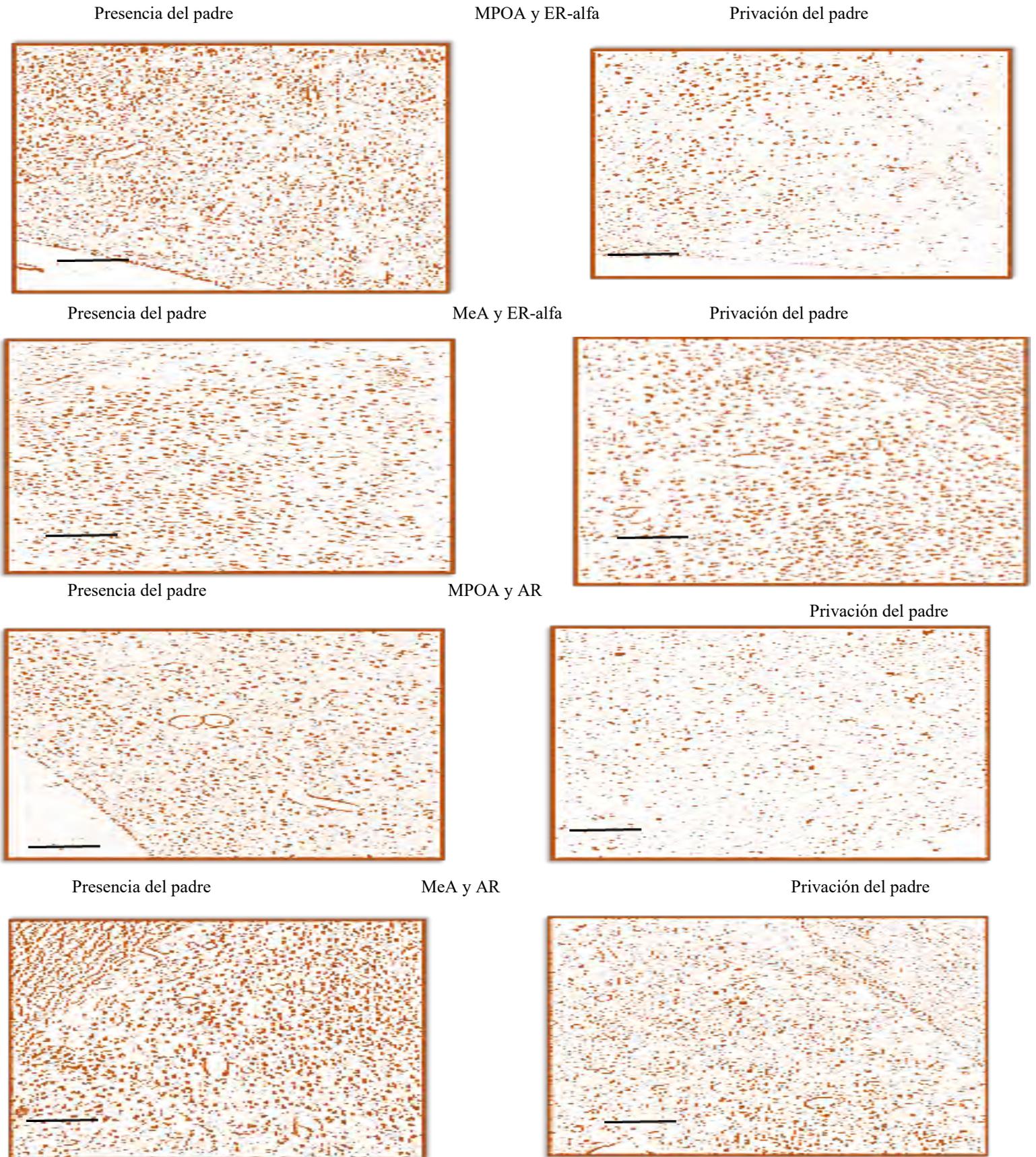


Fig.12. Núcleos con inmunoreactividad de AR y ER-alfa en MPOA y MeA en machos del gerbo de Mongolia con privación del padre y presencia del padre. Barras de escala a =100  $\mu$ m. Imágenes a un aumento del objetivo de 20X.

## Discusión

Los resultados de este estudio mostraron que los machos que no recibieron cuidados paternos de sus padres, en la etapa adulta, proporcionaron significativamente menos abrigo y acicalamiento a sus hijos que los machos que fueron cuidados por ambos padres. Esto muestra que la presencia del padre desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la conducta paterna en esta especie. Estos resultados coinciden con lo observado en el topillo mandarín; en este roedor los machos privados del cuidado paterno mostraron una disminución en el acicalamiento y la recuperación de sus crías (Jia *et al.*, 2011; Cao *et al.*, 2014; Yu *et al.*, 2015).

Respecto a las alteraciones neuroendocrinas, se observó que los gerbos que fueron privados de los cuidados paternos tuvieron significativamente menores concentraciones de T en plasma, en comparación con los que fueron cuidados por ambos padres. Estos resultados, sugieren, por primera vez, que una de las alteraciones hormonales asociadas con la disminución de los cuidados paternos, es una menor concentración de T en plasma. En este roedor se ha mostrado que machos vírgenes, espontáneamente paternos tienen concentraciones de T significativamente más altas que los machos infanticidas (Romero-Morales *et al.*, 2018). Machos vírgenes del gerbo de Mongolia, agresivos con las crías ajenas de su especie se convierten en paternos cuando son tratados con T, y consecuentemente las concentraciones periféricas de esta hormona se incrementan (Martínez *et al.*, 2015). Asimismo, machos infanticidas de este roedor transitan a paternos después de la cópula, cabe puntualizar, que este cambio de infanticida a paternal también está asociado con un incremento significativo en la concentración de T en plasma (Martínez *et al.*, en proceso de publicación).

Los resultados de este estudio también mostraron, que machos del gerbo de Mongolia privados de cuidados paternos tuvieron significativamente menor número de núcleos inmunorreactivos de ER-alfa en el MPOA. Este resultado coincide con lo observado en el topillo mandarín, en cual los machos privados de cuidados paternos también exhibieron menos cuidados paternos, asociado con un menor número de núcleos inmunorreactivos de ER-alfa en MPOA (Jia *et al.*, 2011). Pero difiere de lo

observado por Yu *et al.*, (2015), quienes observaron que la separación del padre en este roedor, ocasiona una disminución en la frecuencia de recuperación de las crías, pero esta alteración, no estuvo asociada con una disminución en la presencia de ER-alfa. Sin embargo, con base en los resultados aquí obtenidos, es posible suponer que una disminución de los cuidados paternos puede estar asociada con una menor presencia del receptor ER-alfa, debido a que este receptor tiene un papel fundamental en la regulación de la conducta parental, desde que el E<sub>2</sub> ejerce sus efectos a través en áreas neurales que regulan tanto la conducta materna, como la paterna (Lonstein *et al.*, 2015).

Respecto al AR, los resultados mostraron que los machos del gerbo de Mongolia privado del cuidado de su padre, durante la etapa postnatal temprana, presentaron menor número de núcleos inmunorreactivos al AR en el MPOA y la MeA que los machos que recibieron cuidado biparentales. Estos resultados indican que la expresión de AR también es afectada por la separación del padre en los machos del gerbo de Mongolia. Esto sugiere que la privación de los cuidados puede tener un efecto generalizado sobre los mecanismos neuroendocrinos que regulan la conducta paterna. La participación de AR en la regulación de la conducta paterna del gerbo de Mongolia es novedosa, por lo cual no se tiene un esquema de comparación. No obstante, en el ratón de la pradera la administración de flutamida, un antagonista del AR, ocasiona una significativa reducción en los cuidados paternos en machos sin experiencia sexual, espontáneamente paternos (Kramer *et al.*, 2009). Además, machos sin experiencia sexual del gerbo de Mongolia, agresivos con las crías ajenas de su especie tienen un menor número de receptores AR en el MPOA, a diferencia de los machos paternos (Luis *et al.*, 2018).

La asociación entre la menor cantidad de cuidados paternos que recibieron las crías machos y la menor presencia de ER-alfa en MPOA es similar a la observada en la rata de laboratorio; las hembras descendientes de madres con baja frecuencia de acicalamiento, cuando fueron madres mostraron bajos niveles de acicalamiento, y una menor expresión de ER-alfa en el MPOA, a diferencia de las hembras que fueron criadas por madres con alta frecuencia de acicalamiento (Cao *et al.*, 2014).

Los machos del gerbo de Mongolia con privación y presencia del padre presentaron un número similar de núcleos inmunorreactivos al ER-alfa en la MeA, estos resultados difieren de lo observado en el topillo mandarín; en esta especie los machos que recibieron cuidados paternos, en la etapa adulta, desplegaron más cuidados paternos y presentaron un mayor número de núcleos inmunorreactivos de ER-alfa en la MeA, a diferencia de los machos que crecieron con ausencia de su padre (Jia *et al.*, 2011). No obstante, en un estudio subsecuente, los machos con privación de los cuidados paternos en etapas postnatales tempranas tuvieron un menor número de núcleos inmunorreactivos de ER-alfa en la MeA, aunque en este estudio no se evaluó la conducta paterna, sino el reconocimiento social a través del paradigma de habituación-deshabituación (Cao *et al.*, 2014).

La significativa disminución en la concentración de T y la presencia de ER-alfa y AR en MPOA, en los machos privados de cuidados paternos, posiblemente se debe a eventos epigenéticos; en la rata de laboratorio, la frecuencia de acicalamiento de las madres afecta el nivel de expresión del factor de transcripción Stat5b en el MPOA, este factor de transcripción se une a la región promotora del gen *Esr1* que codifica para el ER-alfa, por lo cual las crías que reciben mayor cantidad de acicalamiento tienen mayores niveles de RNAm del ER-alfa en el MPOA. Asimismo, las crías que son acicaladas frecuentemente, en la edad adulta, mantienen altos los niveles de ARNm de ER-alfa debido a una disminución en la metilación de la 5-metil-citosina en la región promotora del gen de *Esr1*, mientras que las crías que reciben menos acicalamiento materno tienen altos niveles de metilación del ADN en el promotor del gen *Esr1*. (Pena *et al.*, 2013).

## **Conclusión**

Los resultados de este trabajo mostraron que en el gerbo de Mongolia, los machos separados de su padre en la etapa postnatal presentan en la edad adulta disminución del despliegue de su conducta paterna, la cual estuvo asociada a una menor concentración de T en plasma y una disminución en la presencia de ER-alfa y AR en el MPOA, un área cerebral crítica en la regulación de la conducta paterna.

## Literatura citada

- Aguggia P.J., Suárez M.M., and Rivaloa A.M. 2013. Early maternal separation: neurobehavioral consequences in mother rats. *Behavior Brain Res*, 248: 25-31.
- Gubernick, D.J., 1990. A maternal chemosignal maintains paternal behavior in the biparental California mouse, (*Peromyscus californicus*). *Animal Behaviour*, 39: 936-942.
- Björnström, L., Sjöberg, M., 2005. Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. *Molecular Endocrinology*, 19: 833-842.
- Braun, K., Seidel, K., Holeschka, R., Groeger, N., and Poeggel, G. 2013. Paternal deprivation alters the development of catecholaminergic innervation in the prefrontal cortex and related limbic brain regions. *Brain Structure and Function*, 218: 859-872.
- Bredy, T.W., Lee, A.W., Meaney, M. J., and Brown, R.E. 2004. Effect of neonatal handling and paternal care on offspring cognitive development in the monogamous California mouse (*Peromyscus californicus*). *Hormones and Behavior*, 46: 30-38.
- Bridges, R.S., Robertson, M.C., Shiu, R.P., Sturgis, J.D., Henriquez, B.M., and Mann, P.E., 1997. Central lactogenetic regulation of maternal behavior in rats: steroid dependence, hormone specificity, and behavioral potencies of rar PRL, and rat lactogen. *International Endocrinology*, 138: 756-763.
- Brown, R.E., 1992. Responses of dominant and subordinate male rats to the odors of male and female conspecifics. *Aggressive Behavior*, 18: 129-138.
- Brown, R. E. 1993. Hormonal and experiential factors influencing parental behavior in male rodents: An integrative approach. *Behavioural Processes*, 30: 1-27.
- Campbell, J., and Spear, L.P. 1999. Effects of early handling on amphetamine-induced locomotor activation and conditioned place preference in the adult rat. *Psychopharmacology*, 143: 183-189.
- Cao, Y., Wu R., Tai, F., Zhang, X., Yu, P., An, X., Qiao, X., and Hao, P. 2014. Neonatal paternal deprivation impairs social recognition and alters levels of oxytocin and estrogen receptor  $\alpha$  mRNA expression in the MeA and NAcc, and serum oxytocin in mandarin voles. *Hormones and Behavior*, 65: 57-65.

- Champagne, F. A., Diorio, J., Sharma, and S., Meaney, and M. J. 2001. Naturally occurring variations in maternal behavior in the rat are associated with differences in estrogen-inducible central oxytocin receptors. *Current Issue*, 98: 12736-12741.
- Champagne, F. A. 2005. How social experiences influence the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 15: 704-709.
- Cirulli, F., Berry, A., and Alleva, E. 2003. Early disruption of the mother-infant relationship: effects on brain plasticity and implications for psychopathology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27: 73-82.
- Clutton-Brock, T.H. 1991. *The evolution of parental care*. Princeton University Press.
- Davey, R., and Grossmann, M. 2016. Androgen receptor structure, function and biology: from bench to bedside. *Clin Biochem Rev.* 37: 3-15.
- De Jong, T.R., Chaulke, M., Harris, B.N., Saltzman, W., 2009. From here to paternity: neural correlates of the onset of paternal behavior in California mice (*Peromyscus californicus*). *Hormones and Behavior*. 56, 220–231.
- De Jong, T.R., Measor, K.R., Chaulke, M., Harris, B.N., Saltzman, W., 2010. Brief 40 exposure induces *Fos* expression in the lateral habenula and serotonergic caudal dorsal raphe nucleus of paternally experienced male California mice (*Peromyscus californicus*). *Neuroscience* 169, 1094–1104.
- De Vries, Z., Wang, X., and Ferris, C. F., 1994. The role of septal vasopressin innervation in paternal behavior in prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91: 400-404.
- Delaunay, F., Pettersson, K., Tujague, M., Gustafsson, J.A., 2000. Functional differences between the amino-terminal domains of estrogen receptors alpha and beta. *Mol. Pharmacol.* 58, 584–590.
- Dewsbury, D.A., 1981. An exercise in the prediction of monogamy in the field from laboratory data on 42 species of muroid rodents. *The Biologist*, 63: 138-162.
- Dudley, D., 1974. Contributions of paternal care to the growth and development of the young in *Peromyscus californicus*. *Behavioral Biology*, 11: 155-166.
- Dulac, C., O'Connell, L.A., and Wu Z. 2014. Neural Control of Maternal and Paternal Behaviors. *Science*, 345: 765-770.

- Eder I.E., Culig, Z., Putz T., Nessler-Menardi, C., Bartsch, G., Klocker, H. 1999. Molecular biology of the androgen receptor: from molecular understanding to the clinic. *Eur Urol*, 40:241-51
- Elwood, R. W., 1975. Paternal and maternal behavior of the Mongolian gerbil. *Animal Behaviour*, 23:766-772.
- Elwood, R.W., 1983. Paternal care in rodents. *Paternal care in rodents*. Ed. R. W. Elwood, 257 pp.
- Elwood, R.W., and Broom D.M. 1978. The influence of litter size and parental behavior on the development of the Mongolian gerbil pups. *Animal Behaviour*, 26: 438-454.
- Estrada, M., Espinosa, A., Müller, M., Jaimovich, E. 2003. Testosterone stimulates intracellular calcium release and mitogen-activated protein kinases via a G protein-coupled receptor in skeletal muscle cells. *Endocrinology*, 144:3586-97.
- Fleming, A. S., Vaccarino, F., y Luebke, C. 1980. Amygdaloid inhibition of maternal behavior in the nulliparous female rat. *Physiology and Behavior*, 25: 731-743.
- Fleming, A.S., Miceli, M. and Moretto, D. 1983. Lesions of the medial preoptic area prevent the facilitation of maternal behavior produced by amygdala lesions. *Physiology and Behavior*., 31: 503-510
- Francis, D., Diorio, J., Liu, D., and Meaney, M. J. 1999. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*, 286: 1155-1158.
- Frazier CR, Trainor BC, Cravens CJ, Whitney TK, Marler CA. 2006. Paternal behavior influences development of aggression and vasopressin expression in male California mouse offspring. *Hormones and Behavior* 50:699-707.
- Galsper, E. R., Hyer, M. M., and Hunter, T. J. 2018. Enduring effects of paternal deprivation in California Mice (*Peromyscus californicus*): Behavioral dysfunction and sex-dependent and sex-dependent alterations in hippocampal new cell survival. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12: 1-11.
- Gill, A., Jamnongjit, M., Hammes, S.R. 2004. Androgens promote maturation and signaling in mouse oocytes independent of transcription: a release of inhibition model for mammalian oocyte meiosis. *Molecular Endocrinol*, 18:97- 104
- Gubernick, D.J., and Nelson, R.J., 1989. Prolactin and paternal behavior in the biparental California mouse, (*Peromyscus californicus*). *Hormones and Behavior*, 23: 203-210.

- Gubernick, D.J., Winslow, J.T., Jensen, P., Jeanotte, L., and Bowen, J., 1995. Oxytocin changes in males over the reproductive cycle in the monogamous, biparental California Mouse, *Peromyscus californicus*. *Hormones and Behavior*, 29: 59-73.
- Gubernick, J.D., and Taferi T., 2000. Adaptive significance of male parental care in monogamous mammals. *Proceedings of the Royal Society London B*. 267, 147-150.
- Hall, J. M., Couse, J. F., Korach, K. S., 2001. The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signaling. *The Journal of Biological Chemistry*, 276: 36869-36872.
- Harris, B. N., Perea-Rodríguez, J. P., Saltzman, W. 2011. Acute effects of corticosterone injection on paternal behavior in California mouse (*Peromyscus californicus*) fathers. *Hormones and Behavior*, 60: 666-675.
- Heinlein CA, Chang C. 2002. Androgen receptor (AR) coregulators: an overview. *Endocr Rev*, 23:175- 200.
- Hertelendy, F., Zakar, T., 2004. Regulation of myometrial smooth muscle functions. *Curr. Pharm. Des.* 10, 2499–2517.
- Horrel, N., D., Perea-Rodríguez, J. P., Harris, B. N., and Saltzman, W. 2017. Effects of repeated pup exposure on behavioral, neural, and adrenocortical responses to pups in male California mice (*Peromyscus californicus*). *Hormones and Behavior*, 90: 56-63
- Hume, J.M., and Wynne-Edwards K.E. 2005. Castration reduces male testosterone, estradiol, and territorial aggression, but not paternal behaviors in biparental dwarf hamsters (*Phodopus campbelli*). *Department of Biology, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada*. 48:302-310.
- Ignar-Trowbridge, D.M., Pimentel, M., Parker, M.G., McLachlan, J.A., Korach, K.S. 1996. Peptide growth factor cross-talk with the estrogen receptor requires the A/B domain and occurs independently of protein kinase C or estradiol. *Endocrinology*, 137:1735-44
- Jean-Baptiste, N., Terleph, T.A., and Bamshad, M., 2008. Changes in Paternal Responsiveness of Prairie Voles (*Microtus ochrogaster*) in Response to Olfactory Cues and Continuous Physical Contact with a Female. *Ethology*, 114: 1239-1246.
- Jia, R., Tai, F., An, S., and Zhang, X. 2011. Neonatal paternal deprivation or early deprivation reduces adult paternal behavior and central estrogen receptor  $\alpha$  expression in mandarin voles (*Microtus mandarinus*). *Behavioural Brain Research*, 224: 279-289.
- Kallio, P.J., Poukka, H., Moilanen, A., Jänne, O.A., Palvimo, J.J. 1995. Androgen receptor-mediated transcriptional regulation in the absence of direct interaction with a specific DNA element. *Mol Endocrinol*, 9:1017-28.

- Katzenellenbogen, B.S., Katzenellenbogen, J.A., 2000. Estrogen receptor transcription and transactivation: estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta: regulation by selective estrogen receptor modulators and importance in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2, 335–344.
- Kirkpatrick, B., Carter, C.S., Newman, S.W., and Insel, T.R., 1994. Axon-sparing lesions of the medial nucleus of the amygdala decrease affiliative behaviors in the prairie vole (*Microtus ochrogaster*): behavioral and anatomical specificity. *Behavior Neurociencias*, 108: 501-513.
- Kirkpatrick, B., Kim, J. W., and Insel, T. R. 1994. Limbic system *fos* expression associated with paternal behavior. *Brain Research*, 658: 112-118.
- Kleiman, D. G., and Malcolm, J. 1981. The evolution of male parental investment in mammals. New York: Plenum. *Peromyscus* species. *Brain, behavior and evolution.* 77, 159–175.
- Kramer, K. M., Perry, A.N., Golbin, D., Cushing, B.S. 2009. Sex steroids are necessary in the second postnatal week for the expression of male alloparental behavior in prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Behavioral Neuroscience*, 123: 958-963.
- Lambert, K.G., Franssen, C.L., Bardi, M., Hampton, J.E., Hainley, L., Karsner, S., Tu, E.B., Hyer, M.M., Crockett, A., Baranova, A., Ferguson, T., Ferguson, T., Kinsley, C.H., 2011. Characteristic neurobiological patterns differentiate paternal responsiveness in two *Peromyscus* species. *Brain, behavior and evolution*, 77:159-175.
- Lambert, K.G., Franssen, C.L., Hampton, J.E., Ruzicidlo, A.M., Hyer, M.M., True, M., Kaufman, C., Bardi, M., 2013. Modeling paternal attentiveness: distressed pups evoke differential neurobiological and behavioral responses in paternal and nonpaternal mice. *Neuroscience*, 234, 1–12.
- Lamont, K.R., Tindall, D.J. 2011. Minireview: Alternative activation pathways for the androgen receptor in prostate cancer. *Mol Endocrinol*, 25:897-907.
- Laredo, S. A., Villalon, R. L., and Trainor, B. C., 2014. Rapid effects of estrogens on behavior: Environmental modulation and molecular mechanisms. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35: 447-458.
- Lee, A., Clancy, S., y Fleming, A. S. 2000. Mother rats barpress for pups: Effects of lesions of the MPOA and limbic sites on maternal behavior and operant responding for pupreinforcement. *Behavioural Brain Research*, 108: 215-231.

- Lee, A.W., and Brown, R.E., 2002. Medial preoptic disrupt parental behavior in both male and female California mice (*Peromyscus californicus*). Behavior Neuroscience, 116: 968-975.
- Lee, A.W., and Brown, R.E., 2007. Comparison of medial preoptic, amygdala, and nucleus accumbens lesions on parental behavior in California mice (*Peromyscus californicus*). Behavioral Neuroscience, 92: 617-628.
- Liu, D., Diorio, J., Day, J.C., Francis, D.D., and Meaney, M.J. 2000. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. Nature Neuroscience, 3: 799-806.
- Liu, M. M., Albanese, C., Anderson, C. M., Hilty, K., Webb, P., Uht, R. M., Price Jr., R.H., Pestell, G.R., and Kushner, P.J., 2001. Opposing action of estrogen receptors alpha and beta on cyclin D1 gene expression. Journal of Biological Chemistry, 277: 24353–24360
- Lonstein, J.S., Pereira M., Morrell J. I., Marler C.A., 2015. Parenting Behavior. In: Knobil E. and Neil J.D. (eds.) Physiology of Reproduction, vol. 2). Elsevier, New York, pp. 2371-2437.
- Loskota, W.J., Lomax, P., and Verity, M. M. 1974. A stereotaxic atlas of the Mongolian gerbil brain (*Meriones unguiculatus*). Ann Arbor Science, Ann Arbor, Michigan.
- Luis, J., Cadena, C., Zedillo, B., Reyes, J., Ramos, G., and Martínez, M. 2012. Testosterone replacement induced paternal behaviour in the Mexican volcano mouse *Neotomodon alstoni* (Rodentia Muridae). Ethology Ecology & Evolution, 24: 275-283.
- MacLean HE, Warne GL, Zajac JD. 1997. Localization of functional domains in the androgen receptor. J Steroid Biochem Mol Biol, 62:233-42.
- Márquez, D. C., 2001. Receptor de estrógeno: bases moleculares aplicadas a medicina. Univ. De California, Escuela de Medicina, División de Hematología y Oncología, 13 pp.
- Martínez, A., Ramos, G., Martínez-Torres, M., Nicolás, L., Carmona, A., Cárdenas, M., and Luis, J., 2015. Paternal behavior in the Mongolia gerbil (*Meriones unguiculatus*) estrogenic and androgenic regulation. Hormones and Behavior, 71: 91-95.
- Marston, J.H., and Chang M.C., 1965. The breeding, management and reproductive physiology of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). Laboratory Animal Care, 15: 34–48.
- McCarthy, M.M., Kow, L.M., and Pfaff, D.W., 1992. Speculations concerning the physiological significance of central oxytocin in maternal behavior. Ann. N.Y. Acad. Sci., 652: 70-82.

- Morali, G., Soto, M., P. A., Contreras, J., L., Arteaga, M., González-Vidal, M. D., Beyer, C. 2003. Detailed analysis of male copulatory motor pattern in mammals: hormonal bases. *Scand J. Psychol.* 44: 279-288.
- Numan, M. y Smith, HG. 1984. Maternal behavior in rats: evidence for the involvement of preoptic projections to the ventral tegmental area. *Behavioral Neuroscience*, 98:712-27.
- Numan, M., y Sheehan, T. P. 1997. Neuroanatomical circuitry for mammalian maternal behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 807: 101-125.
- Numan, M., e Insel, T. R. 2003. *The neurobiology of parental behavior*. New York: Springer.
- Numan, M., Numan, M. J., Pliakou, N., Stolzenberg, D. S., Mullins, O. J., Murphy, J. M., & Smith, C. D. 2005. The effects of D1 or D2 dopamine receptor antagonism in the medial preoptic area, ventral pallidum, or nucleus accumbens on the maternal retrieval response and other aspects of maternal behavior in rats. *Behavioral Neuroscience*, 119: 1588-1604.
- Numan, M., Flemins, A.S., and Levy, F. 2006. Maternal Behavior. In: *The Physiology of reproduction*. Knobil, E., Neill, J., Ewing, L., Greenwald. G., Murkert, C., Praff, D. (eds) Academic Press, New York. pp 1569-1654.
- Okabe, S., Kitano, K., Nagasawa, M., Mogi, K., and Kikusui, T., 2013. Testosterone inhibits facilitating effects of parenting experience on parental behavior and the oxytocin neural system in mice. *Physiology and Behavior*, 118: 159-164.
- Oliveras, D., and Novak, M., 1986. A comparison of paternal behaviour in the meadow vole *Microtus pennsylvanicus*, the pine vole *M. pinetorum* and the prairie vole *M. ochrogaster*. *Animal Behaviour*, 34: 51 V-526.
- Ovtcharoff, W.J., Helmeke, C., and Braun, K. 2006. Lack of paternal care affects synaptic development in the anterior cingulate cortex. *Brain Research*, 116: 58-63
- Papakonstanti, E.A., Kampa, M., Castanas, E., Stournaras, C. 2003. A rapid, nongenomic, signaling pathway regulates the actin reorganization induced by activation of membrane testosterone receptors. *Mol Endocrinol*, 17:870-81.
- Parker, K. J., and Lee, T. M. 2001. Social and environmental factors influence the suppression of pup-directed aggression and development of paternal behavior in captive meadow voles (*Microtus pennsylvanicus*). *Journal of Comparative Psychology*, 115: 331-336.
- Pena, C.J., Neugut, Y.D., Champagne, F.A. 2013. Developmental timing of the effects of maternal care on gene expression and epigenetic regulation of hormone receptor levels in female rats. *Endocrinology* 154, 4340-4351.

- Pietras, R., J., and Szego, C.M. 1999. Cell membrane estrogen receptors resurface. *Nature Medicine*, 5: 1330-1331.
- Pinkernelle, J., Abrahma, A., Seidel, K., and Braun, K. 2009. Paternal deprivation induces dendritic and synaptic changes and hemispheric asymmetry of pyramidal neurons in the somatosensory cortex. *Developmental Neurobiology*, 69: 663-673.
- Pryce, C. R. 1996. Socialization, hormones, and the regulation of maternal behavior in nonhuman simian primates. *Advances in the Study of Behavior*, 25: 423-473.
- Pryce, C. R., Bettschen, D., and Feldon, J. 2001. Comparison of the effects of early handling and early deprivation on maternal care in the rat. *Developmental Psychobiology*, 38: 239-251.
- Reburn, C.J., and Wynne-Edwards K.E. 1999. Hormonal changes in males of a naturally biparental and a uniparental mammal. *Hormones and Behavior*, 35: 163-176.
- Reynolds, T.J., and Wright, J.W., 1979. Early postnatal physical and behavioural development of degus (*Octodon degus*). *Laboratory Animals*, 13: 93–100.
- Romero-Morales, L., Martínez-Torres, M., Cárdenas, M., Álvarez, C., Cedillo, B., Loya-Zurita, E., Luis, J. 2018. An increase in estradiol facilitates the onset of paternal behavior in the dwarf hamster (*Phodopus campbelli*). *Hormones and Behavior*, 99: 35-40.
- Saltzman, W., Breanna, N. Trynke, H., De Jong, J.P., Perea-Rodriguez, N., Horrell, D., Zhao, M., Jacob, R.A. 2017. Paternal care in biparental rodents: intra- and inter-individual variation. *Integrative and Comparative Biology*, 57 (3): 589–602,
- Schneider, J.S., Stone, M.K., Wynne-Edwards, K.E., Horton, T.S., Bert O'Malley, J.L., and Levine, J.E., 2003. Progesterone receptors mediate male aggression toward infants. *The National Academy of Sciences*, 100: 2951-2956.
- Schneikert, J., Peterziel, H., Defossez, P.A., Klocker, H., de Launoit, Y., Cato, A.C. 1996. Androgen receptor-Ets protein interaction is a novel mechanism for steroid hormonemediated down-modulation of matrix metalloproteinase expression. *J Biol Chem*, 271:23907-13
- Schun, J.E., and Wynne-Edwards, K.E. 2005. Estradiol and progesterone in paternal and non-paternal hamsters (*Phodopus*) becoming fathers: conflict with hypothesized roles. *Hormones and Behavior*, 47: 410-8.
- Sheehan, T. P., Cirrito, J., Numan, M. J., y Numan, M. 2000. Using c-Fos immunocytochemistry to identify forebrain regions that inhibit maternal behavior in rats. *Behavioral Neuroscience*, 114, 337–352.

- Sheehan, T., Paul, M., Amaral, E., Numan, M. J., & Numan, M. 2001. Evidence that the medial amygdala projects to the anterior/ventromedial hypothalamic nuclei to inhibit maternal behavior in rats. *Neuroscience*, 106: 341-356.
- Sperry, T.S., Wacker, D. w. and, Wingfeld, J. C. 2010. The role of androgen receptors in regulating territorial aggression in male song sparrows. *Hormones and Behavior*. 57: 86-95.
- Stolzenberg, D. S., and Champagne, F. A. 2015. Hormonal and non-hormonal bases of maternal behavior: the role of experience and epigenic mechanisms. *Hormones and Behavior*, 77: 204-2010.
- Stolzenberg, DS., Stevens, J.S., Rissman, E.F. 2014. Histone deacetylase inhibition induces long-lasting changes in maternal behavior and gene expression in female mice. *Endocrinology*. 155: 3674-3683.
- Tabbaa, M., Lei, K. Liu, Y., and Wang, Z.2017.Paternal deprivation affects social behaviors and neurochemical systems in the offspring of social monogamous prairie voles. *Neuroscience*, 343: 284-297.
- Tan MH, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong EL. 2015. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin*, 36:3-23.
- Timoni, M.E. and, Wynnw-Edward K. E. 2008. Aromatasa inhidition during adolescence reduces adult sexual and paternal behavios in the biparental dwarf hamster *Phodopus campbelli*. *Hormones and Behavios*. 54: 748-757.
- Towart, L.A., Alves, S.E., Znamensky, V., Hayashi, S., McEwen, B.S., Milner, T.A., 2003. Subcellular relationships between cholinergic terminals and estrogen receptor in the dorsal hippocampus. *Journal of Comparative Neurology*, 463: 390-401.
- Towle, A. C., and Sze, P.Y., 1983. Steroid binding to synaptic plasma membrane; differential bindings of glucocorticoids and gonadal steroids. *Journal of steroid biochemistry*, 18: 135-143.
- 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.
- Trainor, B.C., and Marler, C.A., 2001. Testosterone, paternal behavior, and aggression in the monogamous California mouse (*Peromyscus californicus*) uniparental mammal. *Hormones and Behavior*, 35: 163-176.
- Valenstein, E.S., Young, W.C., 1955. An experimental factor influencing the effectiveness of testosterone proprionate in eliciting sexual behavior in male guinea pigs. *Endocrinology*,

- 56: 173-185. Towle, A.C., Sze, P.Y., 1983. Steroid binding to synaptic plasma membrane: differential binding of glucocorticoids and gonadal steroids. *Journal of Steroid Biochemistry*, 18: 135-143.
- Wang, A., and Novak, M. A. 1994. Alloparental care and the influence of father presence on juvenile prairie voles, *Microtus ochrogaster*. *Animal Behavior*, 47: 281-288.
  - Wang, L., Zhang, W., Wu, R., Kong, L., Feng, W., Cao, Y., Tai, F., and Zhang, X. 2014. Neuroendocrine responses to social isolation and paternal deprivation at different postnatal ages in mandarin voles. *Developmental Psychobiology*, 1214-1228.
  - Watters, J.J., Campbell, J.S., Cunningham, M.J., Krebs, E.G., Dorsa, D.M., 1997. Rapid membrane effects of steroids in neuroblastoma cells: effects of estrogen on mitogen activated protein kinase signalling cascade and *c-fos* immediate early gene transcription. *Endocrinology*, 138: 4030-4033.
  - Weigel, N.L., Zhang, Y. 1998. Ligand-independent activation of steroid hormone receptors. *J Mol Med (Berl)*, 76:469-79.
  - Wright, S.L., and Brown, R.E., 1992. The importance of paternal care for pup survival and development in two species of mice (*Mus musculus* and *Peromyscus californicus*). Paper presented at the 24th Conference on Reproductive Behavior, Halifax, N.S., June.
  - Wynne-Edwards, K.E., and Lisk, R.D., 1989. Differential effects of paternal presence on pup survival in two species of dwarf hamster (*Phodopus sungoris* and *Phodopus campbelli*). *Physiology and Behavior*, 45: 465-469.
  - Wynne-Edwards, K.E., 2010. Parental behavior and hormones in mammals. In: Breed D. M., Moore J. (Eds). *Encyclopedia of animal behavior*. Elsevier, 657-663 pp.
  - Yu, P., Zhang H., Li, X., He, F., and Tai, F. 2015. Early bi-parental separation or neonatal paternal deprivation in mandarin voles reduces adult offspring paternal behaviors and alters serum corticosterone levels and neurochemistry. *Hormones and Behavior*, 73: 8-14.
  - Zhang, J., Weston, P.G., Hixon, J.E., 1992. Role of progesterone and oestradiol in the regulation of uterine oxytocin receptors in ewes. *J. Reprod. Fertil.* 94, 395–404.
  - Ziegler, T. E., Wegner, F. H., and Snowdon, C. T., 1996. Hormonal responses to parental and nonparental conditions in male cotton top tamarins, *Saguinus oedipus*, a New World Primate. *Hormones and Behavior*, 30: 287-297.