



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)**

LA CORTICOSTERONA EN EL ESTRIADO DORSOLATERAL NO FACILITA LA  
CONSOLIDACIÓN DE LA MEMORIA DEL LABERINTO ACUÁTICO CON CLAVE

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:  
CARLOS EDUARDO TADEO GIJÓN

TUTORA PRINCIPAL

DRA. GINA LORENA QUIRARTE  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DR. JOSÉ FERNANDO PEÑA ORTEGA  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

DRA. MARÍA DE LA LUZ NAVARRO ANGULO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM

JURIQUILLA, QUERÉTARO, MÉXICO  
OCTUBRE, 2020



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 Instituto de Neurobiología**

Los miembros del Comité Tutorial certificamos que la tesis elaborada por: Carlos Eduardo Tadeo Gijón, cuyo título es: La corticosterona en el estriado dorsolateral no facilita la consolidación de la memoria del laberinto acuático con clave, se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Los miembros del Comité Tutorial

Firma

Presidente Dra. Martha Lilia Escobar Rodríguez \_\_\_\_\_

Secretario (Tutora) Dra. Gina Lorena Quirarte \_\_\_\_\_

Vocal Dra. Livia Sánchez Carrasco \_\_\_\_\_

Suplente Dr. José Fernando Peña Ortega \_\_\_\_\_

Suplente Dr. Pavel Ernesto Rueda Orozco \_\_\_\_\_

Aprobado por el Comité Académico

\_\_\_\_\_  
Dra. Maricela Luna Muñoz  
Coordinadora del Programa

## I. RESUMEN

Existe evidencia que sugiere que los glucocorticoides pueden facilitar la consolidación de memorias de procedimiento en las que está involucrado el estriado dorsal. El estriado dorsal se divide funcionalmente en el estriado dorsomedial, el cual está asociado a memorias espaciales y el estriado dorsolateral, asociado a memorias de procedimiento. En el presente trabajo hipotetizamos que la administración de corticosterona (CORT) en el estriado dorsolateral facilitará la consolidación de la memoria originada por el entrenamiento en el laberinto acuático con clave. Por lo que entrenamos ratas Wistar macho adultas en el laberinto acuático con clave o en la versión dual del laberinto durante una sesión corta de ocho ensayos, administrándoles, inmediatamente después del entrenamiento, diferentes dosis de CORT o vehículo en el estriado dorsolateral. La prueba de retención se realizó 48 horas después del entrenamiento en donde las latencias de escape o la estrategia usada para resolver el laberinto, se usaron como medidas de comparación con los grupos control. El análisis estadístico no paramétrico de los datos no mostró efectos facilitadores de la CORT. Actualmente se conoce que los efectos facilitadores en la memoria mediada por CORT necesitan de la activación convergente de los circuitos involucrados, por lo que es probable que en protocolos de entrenamiento corto el papel funcional del estriado dorsolateral no sea tan importante y debido a esto la administración directa de CORT en esta región no mostró el efecto facilitador.

## II. ABSTRACT

There is evidence suggesting that glucocorticoids can facilitate the consolidation of procedural memories in which the dorsal striatum is involved. The dorsal striatum can be functionally divided into dorsomedial striatum, which is associated with spatial memory, and the dorsolateral striatum, associated with procedural memory. In the present work, we have hypothesized that administration of corticosterone into the dorsolateral striatum will facilitate memory consolidation of cue water maze training. To test this hypothesis, we trained adult male Wistar rats in the cued or in the dual version of the water maze in a short 8-trial session; immediately after training, different doses of corticosterone or its vehicle were infused into the dorsolateral striatum. A retention test was carried out 48 hours after training, where escape latencies or the strategy to solve the task were measured to be compared against the vehicle groups. The statistical analyses did not show any facilitating effect of corticosterone, indicating that the involvement of dorsolateral striatum in memory of brief water maze training may not be important. It is known that the facilitating effects on memory mediated by CORT are dependent on the convergent activation of the neuronal circuits involved, so it is probable that the functional role of the dorsolateral striatum is not very important for short-training protocols, and this may be the reason that infusion of CORT in this region did not exert a facilitation effect.

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme la oportunidad de ser profesionista y realizar un posgrado.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) (Becario 928160 y Proyecto CB251634), así como al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica PAPIIT-UNAM (Proyecto IN204118) por el apoyo económico otorgado durante la realización de este proyecto.

A mi tutora, la Dra. Gina Lorena Quirarte y al Dr. Roberto A. Prado Alcalá, por el apoyo brindado durante la realización de la tesis y por permitirme formar parte de su grupo de investigación en el Laboratorio de Aprendizaje y Memoria, B-04 del Instituto de Neurobiología de la UNAM.

Al Dr. José Fernando Peña Ortega y a la Dra. María de la Luz Navarro Ángulo, miembros de mi comité tutelar, por el tiempo dedicado a mi formación académica y sus buenos comentarios para desarrollar mi forma de pensamiento. Además, a la Dra. Martha Lilia Escobar Rodríguez, a la Dra. Livia Sánchez Carrasco y al Dr. Pavel Ernesto Rueda Orozco por sus valiosos comentarios y discusión de la tesis.

A la M.V.Z Norma Serafín López le agradezco muchísimo por todo el tiempo dedicado a mi formación en el laboratorio y por enseñarme a ver las cosas más simples.

A mi amigo Antonio Fuentes Ibáñez le agradezco profundamente por las discusiones y el aporte intelectual brindado para mi proyecto.

A la Dra. A. Cristina Medina y el Sr. Bernardino Osorio, por todo el apoyo técnico brindado.

Al M.V.Z. Martín García Servín, la Dra. Alejandra Castilla León y la Dra. María A. Carbajo Mata encargados del Laboratorio Universitario de Bioterio del Instituto de Neurobiología, UNAM.

Al Dr. Francisco Javier Valles Valenzuela y la Lic. Soledad Medina Malagón encargados de la Biblioteca del Campus Juriquilla, UNAM.

A la Dra. Nuri Aranda López de la Unidad de Enseñanza del INB, UNAM.

A la Lic. Ma. del Lourdes Lara Ayala encargada del servicio de videoconferencia.

Al Ing. Ramón Martínez Olvera encargado de la Unidad de Cómputo del INB, UNAM a la Ing. Comp. María Eugenia Rosas Alatorre y al M. en C. Alberto Lara Ruvalcaba y al Ing. Omar González.

A mis amigos de maestría por los buenos y malos momentos vividos en nuestra formación durante el posgrado en especial a Lorena e Ignacio, muchas gracias.

## **Dedicatoria**

***Esta tesis la dedico a mi hermano menor, sé que serás un gran científico nunca pierdas la curiosidad, trabaja para mejorar las condiciones de vida de nuestro pueblo mexicano.***



## ÍNDICE

- I. Resumen
- II. Abstract
- III. Agradecimientos
- IV. Dedicatoria
1. Introducción
2. Antecedentes
  - 2.1 Aprendizaje
    - 2.1.1 Aprendizaje no asociativo
    - 2.1.2 Aprendizaje asociativo
  - 2.2 Consolidación
    - 2.2.1 Consolidación sináptica
    - 2.2.2 Consolidación de sistemas
  - 2.3 Memoria
    - 2.3.1 Sistemas múltiples de memoria
    - 2.3.2 Sistema de la amígdala
    - 2.3.3 Sistema del hipocampo
    - 2.3.4 Sistema del estriado dorsal
    - 2.3.5 Anatomía del estriado
    - 2.3.6 Anatomía funcional del estriado
  - 2.4 Estrés
    - 2.4.1 Hormonas del estrés
    - 2.3.4 Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal
  - 2.5 El estrés y la memoria
  - 2.6 Laberinto acuático
    - 2.6.1 El laberinto acuático y los sistemas de memoria
  - 2.7 Planteamiento del problema
  - 2.8 Hipótesis
  - 2.9 Objetivos
  - 2.10 Diseño experimental

- 2.10.1 Experimento 1
- 2.10.1 Experimento 2
- 2.10.2 Experimento 3
- 2.11 Materiales y métodos
  - 2.11.1 Sujetos
  - 2.11.2 Cirugía
  - 2.11.3 Manipulación
  - 2.11.4 Habituaación
  - 2.11.5 Entrenamiento
  - 2.11.6 Administración de sustancias
  - 2.11.7 Prueba de retención
  - 2.11.8 Verificación de la localización de las cánulas
- 2.12 Análisis estadístico
- 3. Resultados
  - 3.1 Experimento 1
  - 3.2 Experimento 2
  - 3.3 Experimento 3
- 4. Discusión
- 5. Conclusión
- 6. Referencias bibliográficas

## 1. INTRODUCCIÓN

La respuesta al estrés involucra la liberación de hormonas como la adrenalina y los glucocorticoides los cuales tienen un importante papel modulador de la memoria. En el caso de los glucocorticoides, se sabe que los efectos moduladores de la corticosterona dependen del momento de la administración y del tipo de memoria involucrada. Evidencia demuestra que la administración sistémica de CORT facilita la consolidación de la memoria espacial del laberinto acuático (LA) cuando es administrada antes o inmediatamente después del entrenamiento ([Akirav et al., 2004](#); [Sandi et al., 1997](#)). Por otro lado, la administración antes de la evocación deteriora este tipo de memorias ([de Quervain et al., 1998](#)). Por lo que el momento de la administración de CORT parece tener un efecto diferencial en la memoria en función del momento de la intervención. Por otro lado, el tipo de memoria hace referencia a la idea de que diferentes tipos de información son procesados y almacenados en diferentes estructuras cerebrales ([White & Bohbot, 2017](#)). Se sabe que las estructuras cerebrales más representativas asociadas a memorias espaciales o de procedimiento en el LA son el hipocampo y el estriado, respectivamente ([McDonald & White, 1994](#)). En el caso concreto del estriado, se sabe que es una región heterogénea que puede subdividirse en tres regiones anatómicas y funcionalmente diferentes: el estriado dorsomedial, el estriado dorsolateral y el estriado ventral ([Cox & Witten, 2019](#)). Se ha demostrado que la administración de CORT en el estriado dorsal puede facilitar la consolidación de una memoria de procedimiento, pero no una memoria espacial en el LA ([Quirarte et al., 2009](#)). Estudios recientes han demostrado que la administración de CORT en el estriado dorsomedial puede facilitar la consolidación de una memoria espacial, pero no la de procedimiento en el LA (Lozano et al., 2013). Además, la administración de CORT en el estriado dorsolateral de ratas acelera la expresión conductual de una estrategia de respuesta que usualmente llevaría varias sesiones de entrenamiento para presentarse y consiste en que la rata gira de manera egocéntrica ([Siller-Pérez et al., 2017](#)). Pese a la evidencia que apoya la idea de una división funcional del estriado para tipos específicos de memorias, existe evidencia en donde no queda

del todo claro si una categorización relacionando al estriado dorsomedial con la memoria espacial y el estriado dorsolateral con la memoria de procedimiento es del todo correcta. Ya que la lesión con ácido iboténico del estriado dorso medial deteriora el aprendizaje y la consolidación de la versión espacial y de procedimiento del LA ([Whishaw et al., 1987](#)). Adicionalmente, lesiones electrolíticas en el estriado dorsal no deterioran la adquisición y la consolidación de la versión de procedimiento del LA ([McDonald & White, 1994](#)). De forma similar las lesiones con NMDA en el estriado dorsolateral no deterioran la expresión de la estrategia de respuesta ([Botreau & Gisquet-Verrier, 2010](#)). Por lo que la función mnemónica del estriado parece ser más heterogénea.

## **2. ANTECEDENTES**

De forma amplia se puede decir que la memoria es la habilidad para usar el pasado en servicio del presente y del futuro ([Josselyn & Tonegawa, 2020](#)), el pasado hace referencia al proceso de aprendizaje en donde una experiencia puede originar un cambio en la conducta. Este cambio en la conducta puede mantenerse por corto tiempo originando memorias de corto plazo que pueden durar minutos o algunas horas ([Margulies et al., 2005](#)). En otros casos estos cambios conductuales pueden mantenerse por más tiempo, como son días o incluso toda la vida del individuo. El proceso por el cual se generan memorias de largo plazo recibe el nombre de consolidación ([Dudai, 2004](#)).

### **2.1 APRENDIZAJE**

El aprendizaje es un cambio en la conducta del sujeto originado por la experiencia que no es debido a maduración, enfermedad o drogas ([Hilgard & Bower, 1987](#)). El aprendizaje puede ser clasificado en asociativo y no asociativo.

#### **2.1.1 APRENDIZAJE NO ASOCIATIVO**

Los tipos de aprendizaje no asociativo son la habituación y la sensibilización. La habituación puede ser entendida como una disminución progresiva en la respuesta ante un estímulo que es presentado repetidamente ([Thompson & Spencer, 1966](#)).

Esta forma de aprendizaje ha sido estudiada en reflejos monosinápticos como lo es el reflejo de retirada de las branquias en el molusco *Aplysia californica*. El reflejo consiste en estimular táctilmente el sifón lo que ocasiona la contracción de la branquia, la estimulación repetitiva habitúa este reflejo que puede recobrase con la estimulación en otra parte del cuerpo ([Pinsker et al., 1970](#)). En este reflejo el aprendizaje se lleva a cabo en la sinapsis entre la neurona sensorial del sifón y la motoneurona que contrae la branquia, la estimulación de la neurona sensitiva ocasiona su despolarización y la liberación de glutamato en la sinapsis con la neurona motora, la repetición del estímulo táctil ocasiona una disminución en la liberación de glutamato de la terminal presináptica debido a una menor cantidad de vesículas liberadas lo que ocasiona una depresión sináptica. En el caso de la sensibilización la potencia de la respuesta aumenta posterior a un estímulo nocivo, al aplicar un estímulo nocivo las neuronas sensoriales reclutan interneuronas que liberan serotonina en las terminales presinápticas sensoriales del reflejo de retirada de la branquia. De esta forma la serotonina activa los receptores de serotonina ubicados en la neurona presináptica sensorial y a través de vías de segundos mensajeros aumenta la liberación del neurotransmisor con lo que facilita la transmisión sináptica ([Hawkins et al., 2006](#)).

### **2.1.2 APRENDIZAJE ASOCIATIVO**

El condicionamiento clásico y operante son ejemplos de aprendizajes asociativos ([Coon et al., 2010](#)). En el primero el aprendizaje es originado al presentar dos estímulos contingentemente. Estos estímulos se denominan condicionado e incondicionado. El estímulo condicionado es un estímulo inocuo que, al ser presentado, no origina una respuesta específica salvo pequeños movimientos de orientación, mientras que el estímulo incondicionado, al ser presentado, origina una respuesta específica por ejemplo, al presentar alimento o un choque eléctrico, se originan respuestas de forma innata como la salivación y la conducta de congelamiento respectivamente, esas respuestas no necesitan ser aprendidas y reciben el nombre de respuestas incondicionadas. Al presentar el estímulo condicionado contingentemente con el estímulo incondicionado el sujeto puede

aprender que el primero predice la llegada del segundo con lo que después de algunos ensayos el estímulo condicionado origina una conducta aprendida que recibe el nombre de respuesta condicionada ([Correa, 2007](#)).

En el condicionamiento operante se realiza la asociación entre una conducta y sus consecuencias. Cuando la consecuencia es algo favorable (reforzador) la probabilidad de que esa conducta se repita aumenta, mientras si la consecuencia es desagradable (castigo) la conducta disminuye la probabilidad de ocurrir. Ejemplo del condicionamiento operante es el palanqueo para la obtención de alimento, en donde el sujeto aprende a asociar la conducta de palanquear con el resultado de obtener un reforzador.

En este proyecto se utilizó una tarea de aprendizaje operante o instrumental del LA, el cual se conoce como la versión de clave del laberinto. Actualmente conocemos que el aprendizaje instrumental puede tener dos formas generales de aprendizaje: el aprendizaje estímulo-respuesta (S-R) y el de acción resultado (A-O) ([Balleine et al., 2009](#)). Los cuales son procesados en diferentes circuitos cerebrales que incluyen al estriado dorsolateral para las conductas S-R y el estriado dorsomedial para las conductas A-O ([Balleine et al., 2007](#)). En el caso del aprendizaje S-R, el reforzador fortalece la asociación entre una conducta y un estímulo que la precede, mientras que en el aprendizaje A-O el reforzador fortalece la asociación entre la conducta y el resultado. De esta manera las conductas A-O son sensibles a modificarse por el deseo de la consecuencia, mientras que las conductas S-R tienden a mantenerse pese al resultado de la conducta ([Balleine et al., 2009](#)). Una de las intervenciones conductuales para conocer si el sujeto opera en modo A-O o S-R es la devaluación del reforzador. En el caso del LA con clave se piensa que el sujeto realiza la asociación entre un estímulo que es la clave y la conducta, que es la aproximación a la plataforma ([Goodman et al., 2015](#)).

## 2.2 CONSOLIDACIÓN

El término consolidación fue introducido por George Elias Müller y Alfons Pilzecker en 1900. Este término hace referencia al paso de una memoria lábil a una memoria estable que no es susceptible a interferencias ([Lechner et al., 1999](#)). De esta manera un aprendizaje el cual puede ser medido como un cambio conductual originado por la experiencia, puede mantenerse por corto tiempo (memoria de corto plazo) o consolidarse y originar una memoria de largo plazo. Se ha propuesto que la consolidación puede ser de dos tipos dependiendo de su temporalidad: consolidación sináptica y consolidación de sistemas ([Dudai, 2004](#)).

### 2.2.1 CONSOLIDACIÓN SINÁPTICA

El término consolidación sináptica hace referencia a la estabilización de la memoria. Celularmente esto involucra procesos moleculares que refuerzan la transmisión sináptica en los primeros minutos u horas de un aprendizaje ([Dudai, 2004](#)). Durante la consolidación se llevan a cabo modificaciones estructurales y funcionales en las células involucradas en la formación de la memoria conocidas como células de engrama ([Josselyn & Tonegawa, 2020](#)). Entre los fenómenos plásticos que ocurren en la escala temporal de la consolidación sináptica está la potenciación y depresión a largo plazo ([Citri & Malenka, 2008](#)). Al igual que la memoria, la potenciación a largo plazo puede ser estudiada en una escala temporal temprana y tardía, donde la potenciación temprana parece no requerir de la síntesis de *nov* de proteínas con una duración aproximada de tres horas, mientras que la potenciación tardía requiere de la síntesis de *nov* de proteínas para su mantenimiento ([Nguyen et al., 1994](#)). De esta forma estos fenómenos plásticos pueden dar una explicación funcional a la memoria de corto y largo plazo, en donde la síntesis de proteínas es importante para el mantenimiento de los cambios sinápticos a nivel local, con lo que se da la consolidación sináptica.

### **2.2.2 CONSOLIDACIÓN DE SISTEMAS**

La consolidación de sistemas hace referencia a la idea de que la memoria originalmente formada de manera local, en el hipocampo, por ejemplo, eventualmente se vuelve independiente de esta región ([Kim & Fanselow, 1992](#)). En la consolidación de sistemas se piensa que los cambios plásticos originados en los circuitos locales durante la consolidación sináptica transfieren la información a elementos corticales ([Asok et al., 2019](#)). Sin embargo, existe evidencia experimental que apunta a la idea de que las células del engrama de una experiencia en particular se generan tanto en elementos locales como corticales. Por ejemplo, en la tarea de condicionamiento de miedo al contexto se origina un engrama activo en el hipocampo y al mismo tiempo un engrama silente en la corteza prefrontal medial, una característica morfológica que los diferencia es una mayor densidad de espinas dendríticas en el engrama activo. Conforme el tiempo transcurre esta densidad empieza a disminuir y a aumentar en la corteza prefrontal-medial con lo que la corteza cerebral permitirá la evocación de la memoria más remota ([Kitamura et al., 2017](#)).

### **2.3 MEMORIA**

La memoria se refiere al almacenamiento de la información que se genera durante el aprendizaje, y puede mantenerse por corto tiempo, o durar toda la vida del individuo. La memoria tiene su sustento físico en el sistema nervioso y recibe el nombre de engrama ([Poo et al., 2016](#)). Los engramas pueden tener diferentes escalas partiendo desde el nivel genómico, sináptico, neuronal, de regiones o redes nerviosas ([Josselyn et al., 2015](#)). Por ejemplo, cambios epigenéticos como la acetilación de histonas pueden ser manipuladas hacia la baja con lo que se genera un modelo en ratón con deterioro en el aprendizaje y la memoria del condicionamiento de miedo al tono y el LA de Morris. Estos déficits pueden ser revertidos al inhibir a la enzima encargada de desacetilar ([Fischer et al., 2007](#)). La tecnología optogenética ha permitido marcar y activar con luz las células que se activan durante el aprendizaje y presumiblemente estas células son las que

almacenarán la información representando el nivel celular del engrama. Evidencia experimental con esta tecnología ha permitido marcar las neuronas activadas durante el aprendizaje de condicionamiento de miedo al contexto y reactivarlas en un contexto diferente con lo que la conducta aprendida aparece, sirviendo de evidencia al nivel celular del engrama ([Tonegawa et al., 2018](#)). Se conoce también que la conectividad que establecen diferentes regiones cerebrales entre sí difiere en importancia durante la evocación de la conducta. Experimentos de pérdida de conectividad han permitido observar que la pérdida de las aferencias hacia el giro dentado proveniente de la corteza entorrinal no deteriora la evocación al activar optogenéticamente a las células del engrama, sin embargo, la pérdida de la conectividad entre el giro dentado y CA3 evita la evocación pese a la activación optogenética ([Roy et al., 2017](#)), con lo que uno podría pensar que diferentes circuitos de un aprendizaje mantienen un peso diferente durante la evocación. De esta forma el sustento físico de la memoria se localiza en los cambios dinámicos fisicoquímicos en el sistema nervioso a diferentes escalas que se originan durante el aprendizaje en diferentes grupos celulares.

### **2.3.1 SISTEMAS MÚLTIPLES DE MEMORIA**

La teoría de los sistemas múltiples de memoria hace referencia a la idea de que diferentes tipos de información son procesados y almacenados en diferentes elementos cerebrales ([White & Bohbot, 2017](#)). Cada sistema cuenta con una región central, sus aferencias y eferencias. Estas regiones centrales son el hipocampo, el estriado dorsal y la amígdala. Los sistemas pueden interactuar de forma cooperativa o competitiva ([White & McDonald, 2002](#)). La idea de la existencia de sistemas de memoria surge de casos donde la resección de los lóbulos temporales mediales ocasionan alteraciones de un tipo específico de memoria, pero no de otros ([Milner et al., 1998](#)). En el caso del paciente H. M. después de la resección bilateral del lóbulo temporal se presentó pérdida en el almacenamiento de nueva información autobiográfica (memoria declarativa). Sin embargo, podía aprender nuevas habilidades motoras (memoria de procedimiento). La memoria declarativa es la habilidad para recordar hechos o eventos, los cuales involucran la asociación de

estímulos (S-S) dependientes del hipocampo, mientras que las memorias de procedimiento se caracterizan por una gradual adquisición conforme avanzan las repeticiones, se considera que este tipo de memorias son dependientes del neocórtex (Ferbinteanu, 2019) en donde el aprendizaje se realiza con asociaciones de tipo S-R o A-O (Balleine et al., 2007). A continuación, se describen los elementos cerebrales centrales que componen cada sistema de la teoría de sistemas múltiples.

### **2.3.2 SISTEMA DE LA AMÍGDALA**

El sistema de la amígdala parece estar involucrado en aprendizajes que asocian un estímulo neutro (estímulo condicionado) con un evento aversivo (respuesta incondicionada) (White & Bohbot, 2017). Las lesiones de este núcleo deterioran la asociación de un estímulo condicionado y la respuesta incondicionada, como lo es la disminución de la respuesta de sobresalto en animales con lesiones en la amígdala entrenados en condicionamiento de miedo al tono (Hitchcock & Davis, 1987). Debido a que el trabajo realizado en esta tesis se enfoca en otro sistema de memoria no se aborda este apartado a profundidad.

### **2.3.3 SISTEMA DEL HIPOCAMPO**

Las memorias asociadas al hipocampo se les conoce como memorias declarativas. En el ser humano la memoria declarativa puede ser evaluada al preguntarle al sujeto sobre hechos históricos (memoria semántica) o eventos ocurridos en su día a día (memoria episódica). Este tipo de memorias se caracterizan por poseer una fácil verbalización (explícita) y su flexibilidad del conocimiento (Milner et al., 1998). Los modelos animales de lesiones del hipocampo han permitido hipotetizar el tipo de información que es procesada y cómo probablemente se llevan a cabo las asociaciones implicadas (White & Bohbot, 2017). Por ejemplo, en ratas entrenadas en el LA de Morris, se asocian pistas espaciales que indican la ubicación de una plataforma oculta, conforme avanzan los ensayos las ratas disminuyen las latencias de llegada a la plataforma. Sin embargo, ratas con lesiones del hipocampo presentan deterioro en el aprendizaje de esta tarea (Sutherland & Rudy, 1988). Otro

ejemplo de la disociación del hipocampo puede ser estudiado en tareas como el laberinto radial de ocho brazos ([Packard et al., 1989](#)). En esta tarea las ratas son entrenadas para obtener un reforzador (alimento) colocado en el extremo de cada brazo. Al inicio del entrenamiento la rata entra más de una vez al mismo brazo, pero conforme avanzan los ensayos la rata evita entrar a los brazos a los que entró previamente. Al igual que en el LA de Morris las ratas con lesión del hipocampo presentan deterioro en este tipo de aprendizajes. Se piensa que para la solución de este tipo de tareas la rata debe usar la información de pistas espaciales como son, la ubicación de marcas en las paredes, la ubicación del experimentador, entre otras generando asociaciones S-S; lo cual le permite la asociación entre varios estímulos que guían su conducta ([Cole, et al., 2007](#)). Los sujetos entrenados en este tipo de tareas utilizan recursos aloécnicos que implican el uso de la información espacial sobre la posición de los objetos ([Colombo et al., 2017](#)).

Cuando un grupo de ratas son entrenadas en el laberinto en T, durante los primeros ensayos el mayor número de sujetos resuelve el laberinto usando la información espacial aloécnica y conforme aumenta el número de ensayos las ratas empiezan a resolver la tarea usando la información egocéntrica, la cual aporta información espacial sobre la localización del individuo y el ambiente. Las ratas que responden usando la información aloécnica se les conocen como aprendices de lugar, mientras que las que usan la información egocéntrica se conocen como aprendices de respuesta ([Packard & McGaugh, 1996](#)). Estos modelos experimentales llegan a la conclusión de que el hipocampo está asociado en la resolución de tareas en las cuales la asociación de múltiples estímulos permite dirigir la conducta de la rata.

#### **2.3.4 SISTEMA DEL ESTRIADO DORSAL**

La definición de memoria de procedimiento involucra la información que subyace a las habilidades motoras, son relativamente difíciles de describir verbalmente y son más claras después de la práctica extensa ([Knowlton et al., 2017](#)), también otra definición involucra la información que los pacientes amnésicos pueden aprender ([Squire, 1986](#)), en esta tesis se usa esta segunda definición, ya que las lesiones del hipocampo generan un modelo en donde en las ratas se deteriora el aprendizaje de

la versión espacial del LA mientras que mantienen la capacidad de aprender la versión de clave.

La idea de que el estriado es el encargado de este tipo de memorias, surge de experimentos en los cuales la lesión del estriado dorsal deteriora este tipo de aprendizajes ([Packard, 2009](#)). En la teoría de los sistemas múltiples de memoria se piensa que el estriado dorsal se encarga de la formación de asociaciones estímulo-respuesta ([McDonald & White, 1994](#)). En el LA con clave se disminuye el número de pistas espaciales con el objetivo de forzar a las ratas a realizar asociaciones estímulo-respuesta, las ratas aprenden que un estímulo visual indica la ubicación de la plataforma que les permite salir del agua que es aversiva para ellas. Las lesiones del estriado dorsal en ratas deterioran el aprendizaje de este tipo de tareas, mientras que en la versión espacial del laberinto las lesiones pueden o no producir deterioro en el aprendizaje ([Packard & McGaugh, 1992](#); [Whishaw et al., 1987](#)). Las memorias de habilidades motoras dependiendo del momento del aprendizaje parecen tener relaciones diferenciales con elementos del estriado particulares, de esta manera evidencia experimental apoya la idea de que durante la fase temprana del aprendizaje de un procedimiento existe una mayor actividad del estriado dorsal en su porción medial, mientras que cuando se ha desarrollado una habilidad motora bien entrenada hay una mayor actividad del estriado dorsolateral ([Miyachi et al., 2002](#)). El estriado no es el único componente anatómico de este tipo de memorias, estudios de resonancia magnética funcional en humanos indican que la consolidación de sistemas de memorias procedimentales podría seguir un orden jerárquico iniciando en las cortezas motoras, después al cerebelo y al final en el estriado ([Ungerleider et al., 2002](#)).

### **2.3.5 ANATOMÍA DEL ESTRIADO**

El estriado forma parte de los núcleos basales y en relación con sus aferencias puede dividirse en estriado dorsal (caudado, putamen) y estriado ventral (accumbens, tubérculo olfatorio) ([Federative International Programme on Anatomical Terminology, 2011](#)). En los primates, la cápsula interna separa al núcleo caudado del putamen, en los roedores, esta separación no existe, sin embargo, el

arreglo topográfico en sus aferencias se mantiene. Las porciones más laterales del estriado en los roedores, putamen en los primates, reciben aferencias de las cortezas somato sensoriales y motoras mientras que la porción medial del estriado y el núcleo caudado reciben aferencias de las cortezas prefrontales e hipocampo ([Voorn et al., 2004](#)). Las aferencias corticales provienen principalmente de las capas V y III, estas neuronas corticales pueden ser clasificadas en relación a sus proyecciones como neuronas del tracto piramidal (PT) y neuronas intratelencefálicas (IT) ([Shepherd, 2013](#)). Las primeras envían fibras de proyección al estriado ipsilateral proveniente de las capas V profunda y VI, mientras que las neuronas IT envían fibras comisurales al estriado contralateral proveniente de las capas II, III profunda y V superficial de la corteza cerebral ([Reiner et al., 2003](#)) estas neuronas liberan glutamato al estriado.

Las neuronas medianas espinosas (MSN) GABAérgicas representan aproximadamente el 95% de neuronas del estriado. Las neuronas restantes son interneuronas que forman parte de circuitos intraestriatales y que pueden ser clasificadas como neuronas grandes aespinosas colinérgicas y neuronas medianas aespinosas GABAérgicas. Las MSN tienen un soma que mide aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , con arborizaciones dendríticas que cubren un radio de 400  $\mu\text{m}$  aproximadamente, la densidad de espinas es de 15 por cada 10 micras ([DiFiglia et al., 1976](#)). Estas neuronas proyectan al globo pálido externo y a los núcleos de salida de los ganglios basales que son el globo pálido interno (que en roedores se conoce también como núcleo entopeduncular) y la sustancia negra en su porción reticular. Las MSN pueden ser clasificadas como neuronas de la vía directa cuando establecen proyecciones directas con los núcleos de salida de los ganglios basales. Estas neuronas también expresan marcadores para sustancia P y dinorfinas además de coexpresión con el receptor para dopamina D1. Las neuronas de la vía indirecta proyectan al globo pálido externo y al núcleo subtalámico. Estas neuronas de la vía indirecta pueden ser marcadas para el péptido encefalina y la coexpresión con el receptor de dopamina D2 ([Gerfen & Surmeier, 2011](#)), la distribución de las MSN en el estriado es homogénea. Las neuronas IT y las TP proyectan tanto a las neuronas MSN de la vía directa e indirecta estableciendo sinapsis asimétricas

axodendríticas con diferentes partes de las espinas, siendo en un 90% con las cabezas, 5% con el soma y otro 5% con los tallos dendríticos de las MSN ([Xu et al., 1989](#)). De esta forma las neuronas estriatales reciben información cortical de ambos hemisferios a través de las proyecciones que reciben de las neuronas IT y las TP. Las neuronas corticales también proyectan a interneuronas estriatales y otros elementos de los núcleos basales.

Las interneuronas representan el 5% restante de las neuronas estriatales, estas neuronas se clasifican en relación con sus características morfológicas y la expresión de marcadores para diferentes sustancias neuroquímicas. Las neuronas grandes aespinosas tienen cuerpos celulares de más de 40  $\mu\text{m}$ , con axones que se extienden a distancias de 2 mm, el neurotransmisor que liberan es acetilcolina ([Bolam et al., 1984](#)). La distribución de estas neuronas en el estriado es homogénea, estas neuronas reciben aferencias corticales a través de sinapsis asimétricas principalmente con las porciones distales del árbol dendrítico, también reciben información proveniente de las neuronas MSN de la vía directa, estas neuronas colinérgicas envían proyecciones a MSN de la vía directa e indirecta.

Las neuronas medianas aespinosas son neuronas que utilizan como neurotransmisor GABA ([Kita, 1993](#)) y expresan diferentes marcadores, de esta forma estas neuronas pueden ser clasificadas como neuronas GABAérgicas que coexpresan parvalbúmina, somatostatina o péptido, entre otros. Las neuronas reactivas a parvalbúmina tienen un mayor gradiente de localización en el estriado dorsal, mientras que las que expresan el marcador para somatostatina están ubicadas con un mayor gradiente en el estriado ventral ([Kubota & Kawaguchi, 1993](#)). Las neuronas GABAérgicas que expresan parvalbúmina, una proteína ligadora de calcio, reciben aferencias de la corteza cerebral, el globo pálido externo y proyectan a las MSN de la vía directa e indirecta.

### **2.3.6 ANATOMÍA FUNCIONAL DEL ESTRIADO**

Los ganglios basales han sido involucrados con una gran variedad de funciones, como son: funciones motoras, aprendizaje, y memoria, percepción, toma de decisiones, entre otras. El estriado es el principal núcleo de entrada de los ganglios

basales en el cual existen circuitos en bucles provenientes de diferentes elementos cortico-subcorticales ([Voorn et al., 2004](#)). Las entradas glutamatérgicas provenientes de diferentes elementos cerebrales y las entradas dopaminérgicas le permiten al estriado tener un rol importante en el aprendizaje y la toma de decisiones ([Cox & Witten, 2019](#)).

El estriado se divide funcionalmente en tres subregiones: dorsolateral, dorsomedial y ventral, conocidas también como estriado motor, asociativo y límbico, respectivamente ([Cox & Witten, 2019](#)). La división motora del estriado recibe información principalmente de las cortezas sensitivo-motoras ([Willuhn et al., 2003](#)). Se piensa que esta porción del estriado está involucrada en las asociaciones estímulo-respuesta y la formación de hábitos, mientras que las proyecciones al estriado dorsomedial provienen principalmente de las cortezas prefrontales dorsales, estas están relacionadas a conductas dirigidas a metas, se piensa que en este tipo de memorias se realiza la asociación entre la acción y el resultado, por lo que la conducta disminuye al devaluar el reforzador ([Yin & Knowlton, 2006](#)), cosa que no ocurre con los hábitos. Estas dos regiones están activas durante el aprendizaje, sin embargo, el peso que recae en alguna va cambiando en relación con el tiempo de entrenamiento. En la fase temprana de los aprendizajes motores se involucra una mayor actividad del estriado dorsomedial, mientras que en estadios más tardíos el peso es mayor en el estriado dorsolateral ([Yin et al., 2009](#)). Existen factores que influyen en si un sujeto opera en modo habitual o dirigido a metas ([Redgrave et al., 2010](#)). Como son el sobentrenamiento, la predictibilidad de la tarea, el programa de reforzamiento y el estrés.

La organización en forma de bucles del estriado en donde diferentes sistemas cognitivos, afectivos, sensitivos convergen en un centro que puede favorecer la secuencia motora de uno e inhibir la secuencia motora de otro podría ser una forma de explicar el problema de selección, en donde se debe de elegir una conducta entre varias conductas las cuales tiene una fuente motora limitada ([McHaffie et al., 2005](#)).

## 2.4 ESTRÉS

La palabra estrés en biología fue definida por Selye como: “la respuesta neuroendocrina no específica del cuerpo” ([Szabo et al., 2012](#)). Esto hace referencia a que un agente de naturaleza física o psicológica puede causar la misma respuesta al estrés. El cerebro es el sitio en donde se procesa la información potencialmente amenazante y es el sitio en donde se comanda la respuesta a los diferentes estresores. Esta respuesta es importante para que los organismos puedan sobrevivir ([McEwen, 2007](#)).

Actualmente conocemos que la respuesta al estrés puede ser diferente en cada individuo dependiendo de múltiples influencias como son la duración del evento estresante, la edad a la que se administra el estresor, el sexo, el tipo de estrés o la hora del día ([Joëls & Baram, 2009](#)). Entre los mediadores liberados se encuentran las monoaminas, los neuropéptidos y las hormonas esteroideas por mencionar algunos ejemplos.

### 2.4.1 HORMONAS DEL ESTRÉS

Los glucocorticoides (cortisol y corticosterona) son hormonas esteroideas sintetizadas y liberadas a la circulación sistémica por las células de la capa fascicular de la corteza suprarrenal ([Norris, 2007](#)). Deben su nombre a que el primer efecto conocido, fue el incremento en las concentraciones plasmáticas de glucosa. Al igual que todas las hormonas esteroideas, los glucocorticoides derivan del colesterol (27 carbonos) y mantienen una estructura de cuatro anillos de carbono llamada ciclopentanoperhidrofenantreno. Existen tejidos especializados en la producción de hormonas esteroideas, como son los testículos que producen principalmente andrógenos, los ovarios (estrógenos y progestágenos), la corteza suprarrenal (glucocorticoides y mineralocorticoides), y la placenta (progestágenos) ([Selye, 1941](#)). Actualmente se reconoce la síntesis de *novo* de hormonas esteroideas como la pregnenolona y la dehidroepiandrosterona (DHEA) en células gliales del sistema nervioso periférico y central ([Robel & Baulieu, 1994](#)). Se piensa que estas hormonas funcionan como reguladores locales a través de acciones

paracrinas, sin contribuir en las concentraciones sistémicas. Estas hormonas esteroideas sintetizadas en el sistema nervioso son conocidas como neuroesteroides.

Las células de la corteza suprarrenal captan el colesterol circulante a través de un mecanismo de endocitosis mediada por receptor de LDL (de las siglas en inglés: Low Density Proteins) ([Nelson & Cox, 2005](#)). Cerca del 80% de los corticosteroides sintetizados en la corteza suprarrenal serán originados del colesterol periférico ([Boron & Boulpaep, 2016](#)). Una vez endocitado será transportado a través de una StAR (Steroidogenic Acute Regulating Protein) a la membrana mitocondrial interna, donde una enzima citocromo eliminará la cadena lateral del colesterol originando un compuesto de 21 carbonos llamado pregnenolona. La pregnenolona será transformada en 11-desoxicorticosterona por la enzima 21- $\alpha$ -hidroxilasa y posteriormente por la 11- $\beta$ -hidroxilasa se sintetizará corticosterona, el principal glucocorticoide en roedores.

#### **2.4.2 EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-ADRENAL (HPA)**

La liberación de glucocorticoides es regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. En el hipotálamo el núcleo paraventricular y arqueado sintetizan y liberan la hormona liberadora de corticotropina (CRH) al sistema portahipofisiario, a través del cual la CRH llega a las células corticotropas en el lóbulo anterior de la hipófisis en donde se unen al receptor ubicado en la membrana celular ([McEwen & Akil, 2020](#)). La activación de este receptor lleva a una cascada de segundos mensajeros que promueven la síntesis y liberación de la hormona adrenocorticotropina (ACTH). Esta hormona viaja por el sistema circulatorio hasta llegar a la glándula adrenal donde promueve la síntesis y liberación de glucocorticoides. Más del 90% de la hormona viaja unida a una globulina de unión a corticosteroides (CBG) la cual tiene una mayor afinidad por los glucocorticoides ([Boron & Boulpaep, 2016](#)). Un menor porcentaje se une a la albúmina. La corticosterona libre entra por difusión a las células, donde se une a su receptor ubicado en el citoplasma GR1 (Receptor 1 de glucocorticoides = MR receptor de mineralocorticoides) y GR2 (Receptor de glucocorticoides). El receptor MR tiene 10 veces más afinidad a la corticosterona

que los receptores GR2 ([Reul & de Kloet, 1985](#)). Una vez unido a su receptor este se disocia de proteínas que lo mantenían inactivo, posteriormente se dimeriza con otro GR unido a su ligando para translocarse al núcleo para los efectos genómicos en las células blanco.

La retroalimentación del eje se genera por tres sistemas ([Myers et al., 2012](#)). El primero, de efectos no genómicos sobre las neuronas del núcleo paraventricular donde la unión de corticosterona a receptores membranales induce la síntesis de cannabinoides en las neuronas presinápticas excitatorias que establecen conexiones con el núcleo paraventricular, lo que disminuye la liberación de glutamato de estas neuronas ([Di et al., 2003](#)). La segunda forma es a través de mecanismos no genómicos en las neuronas del núcleo del tracto solitario, las cuales establecen conexiones excitatorias con el núcleo paraventricular. En este núcleo la CORT unida a su receptor bloquea el RNAm del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), el cual es importante para la liberación del neurotransmisor producido por estas células ([Zhang et al., 2009](#)). La tercera forma es a través de mecanismos genómicos en neuronas de la corteza prefrontal y del núcleo de la estría terminal, ya que las células glutaminérgicas de la corteza prefrontal establecen conexiones con las neuronas del núcleo de la estría terminal que son GABAérgicas, las cuales conectan con las neuronas del núcleo paraventricular. De esta forma la síntesis del neurotransmisor glutamato en las neuronas de la corteza prefrontal activan a las neuronas GABAérgicas de la estría terminal que inhibe a las neuronas del núcleo paraventricular ([Myers et al., 2012](#)).

## 2.5 EL ESTRÉS Y LA MEMORIA

Actualmente se conoce que los eventos emocionalmente excitantes acompañados de la respuesta al estrés son bien recordados ([Payne et al., 2006](#)), entre los mecanismos asociados a este efecto facilitador de la memoria se encuentra el sistema noradrenérgico y el eje HPA ([Joëls & Baram, 2009](#)), los cuales necesitan estar presentes en los circuitos involucrados en el momento que estos son reclutados para mostrar el efecto facilitador ([Joëls et al., 2006](#)), de igual forma el momento de la administración de estas hormonas en relación al proceso de

memoria involucrado parece tener efectos diferenciales, de esta manera existe evidencia que muestra que la administración de CORT sistémica previa o inmediatamente después del aprendizaje puede facilitar la consolidación de la memoria ([Akirav et al., 2004](#); [Sandi et al., 1997](#)) mientras que la administración de CORT antes de la evocación deteriora la evocación ([de Quervain et al., 1998](#)).

El efecto facilitador de la CORT podría ser explicado con el evento plástico de la potenciación a largo plazo (LTP), ya que la administración de CORT en rebanadas de hipocampo facilitan la LTP en la región CA1 sin embargo, este efecto facilitador necesita de la convergencia temporal de la estimulación y la CORT, ya que la administración de CORT inmediatamente después de finalizar el protocolo de potenciación no facilita la LTP mientras que la convergencia de la estimulación con la CORT si lo hace ([Wiegert et al., 2006](#)). De igual forma parece ser que tanto el sistema noradrenérgico y el eje HPA necesitan estar presentes para facilitar la memoria, ya que el bloqueo de alguno de estos inhibe el efecto facilitador del otro ([Roozendaal, 2000](#)). De esta manera se han propuesto factores que influyen en el efecto facilitador del estrés sobre la memoria como son: el contexto, la convergencia en el tiempo y espacio entre otros ([Joëls et al., 2006](#)).

Por otro lado, el tipo de receptor involucrado parece ser un factor importante ([Kloet et al 1999](#)). En una escala temporal el sistema noradrenérgico ejerce efectos de manera rápida mediante la activación de sus receptores acoplados a segundos mensajeros, existe evidencia de que el receptor  $\beta$ -adrenérgico es importante para facilitar la LTP en rebanadas de hipocampo ya que el bloqueo de este receptor deteriora el efecto facilitador mientras que el bloqueo de receptor  $\alpha$ -adrenérgico no lo hace ([Katsuki et al., 1997](#)). En relación con los efectos de la CORT se conoce que el bloqueo del receptor a glucocorticoides (GR) es suficiente para deteriorar la consolidación de la memoria espacial del LA ([Oitzl & Kloet, 1992](#)), por lo que la activación de este receptor parece ser un requisito para el efecto facilitador de la CORT ([Schwabe et al., 2010](#)). Dicho efecto facilitador parece estar mediado por mecanismos genómicos ya que el GR es un factor de transcripción el cual puede modular a la alta o a la baja diferentes genes asociados al proceso de aprendizaje y memoria ([Ponce-Lina et al., 2020](#)).

De manera similar existe evidencia que muestra que eventos estresantes pueden favorecer un aprendizaje estímulo-respuesta mientras que se deteriora un aprendizaje espacial ([Kim et al., 2001](#); [Schwabe et al., 2010](#)). La amígdala parece ser un elemento importante en la selección preferente de la estrategia de respuesta, ya que las lesiones de ésta revierten los efectos de estrés en la selección preferente de la estrategia de respuesta, de igual manera el receptor MR parece modular de manera rápida este cambio en la estrategia, ya que el bloqueo farmacológico de éste revierte la conducta preferente de respuesta ([Schwabe et al., 2010](#)).

Por lo anterior podemos pensar que los efectos en la facilitación de la memoria mediada por CORT necesitan de una convergencia temporo-espacial con los circuitos involucrados en el aprendizaje, además de que el efecto facilitador se origina de una interacción entre diferentes sistemas de neurotransmisión y hormonales como son el noradrenérgico y en donde los diferentes tipos de receptores parecen desempeñar un papel diferencial en estos efectos.

## 2.6 EL LABERINTO ACUÁTICO

El LA fue diseñado por Richard Morris consiste en un tanque circular en donde se entrenan usualmente roedores con diferentes tipos de protocolos. Clásicamente existen cuatro formas de entrenamiento: de lugar, de lugar-aleatorio, clave-lugar y solo clave (del inglés “*place*”, “*place-random*”, “*cue-place*” y “*cue-only*”) ([Morris, 1981](#)). Se conoce que el hipocampo es importante para el aprendizaje de la versión de lugar del LA, sin embargo, las lesiones del hipocampo no deterioran la adquisición de la versión *de clave* del laberinto ([Morris et al., 1982](#)). Por lo que la adquisición de la versión de clave del LA no es dependiente del hipocampo. Usualmente los datos clásicos obtenidos del LA son: la latencia de escape, la distancia recorrida y la velocidad. Actualmente se ha logrado analizar diferentes patrones de ondas que pueden ser asociados a estados cerebrales como el estrés ([Vouros et al., 2018](#)). Existen diferentes tipos de laberintos acuáticos, por ejemplo, el laberinto estrella en donde se pueden estudiar estrategias egocéntricas secuenciales ([Fouquet et al., 2013](#)). De forma similar el número de especies que pueden entrenarse en laberintos similares al de Morris pueden incluir a animales

vertebrados como las anguilas, peces o tortugas ([López et al., 2001](#); [McAroe et al., 2016](#); [Watanabe & Shinozuka, 2020](#)).

### 2.6.1 EL LABERINTO ACUÁTICO Y LOS SISTEMA DE MEMORIAS

Los experimentos de lesiones cerebrales han permitido descubrir que el hipocampo es importante para el aprendizaje de la versión *espacial* del LA, ya que las lesiones del hipocampo deterioran este tipo de aprendizajes, sin embargo, no se afecta el aprendizaje en la versión *de clave* de la tarea ([Sutherland & Rudy, 1988](#)). Por otro lado, las lesiones del estriado dorsal retrasan el aprendizaje de una versión de discriminación visual del LA sin alterar el aprendizaje de la versión *espacial* ([Packard & McGaugh, 1992](#)). Estas evidencias han permitido disociar las estructuras cerebrales involucradas en las diferentes versiones del LA.

Otra forma de estudiar el papel del hipocampo y el estriado dorsal en el LA es a través de protocolos de entrenamientos prolongados, en los cuales se alternan entrenamientos en la versión *de clave* y *espacial* del LA. Al finalizar el entrenamiento se aplica una prueba en donde se evalúa el tipo de estrategia que la rata usa para resolver el LA al modificar la ubicación de la plataforma. De esta manera los sujetos con lesión del hipocampo preferentemente dirigen su conducta hacia la nueva ubicación de la plataforma mientras que los sujetos con lesión del estriado dorsal dirigen su nado a la ubicación antigua de la plataforma ([McDonald & White, 1994](#)). Esto ha permitido clasificar a los primeros como aprendices de respuesta y a los segundos como aprendices de lugar o espaciales. También este tipo de experimentos han permitido relacionar al estriado dorsomedial con un papel funcional similar al del hipocampo, ya que las lesiones de éste, generan aprendices de respuesta mientras que las lesiones del estriado dorsolateral generan preferentemente aprendices de lugar ([Devan & White, 1999](#)). Existe evidencia que sugiere que los sujetos entrenados en el LA en la versión *dual* sometidos a estrés previo al entrenamiento son preferentemente aprendices de respuesta mientras que los que no son sometidos a estrés son aprendices de lugar ([Kim et al., 2001](#)).

## 2.7 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente se conoce que el hipocampo es una estructura cerebral importante para la codificación de la información espacial ([Morris et al., 1982](#)). También, que la porción medial del estriado dorsal puede estar involucrada en memorias espaciales, mientras que la porción lateral del estriado dorsal se ha asociado con la codificación de conductas estímulo-respuesta en el LA ([Devan & White, 1999](#)). Por otro lado, se sabe que los glucocorticoides administrados directamente en la porción medial o dorsal del estriado pueden facilitar la consolidación de memorias tanto en la versión *espacial* como en la versión *de clave* del LA, respectivamente ([Lozano et al., 2013](#); [Quirarte et al., 2009](#)). Con lo que se podría pensar que, de alguna forma los glucocorticoides facilitan la consolidación de un tipo específico de memoria que es dependiente de la subregión del estriado. Actualmente, desconocemos si la administración directa de glucocorticoides en el estriado dorsolateral podría facilitar la consolidación de la versión *de clave* del LA, además de favorecer la consolidación de la estrategia de respuesta en la prueba del laberinto *dual*, las cuales se adquieren a través de asociaciones estímulo-respuesta. Por lo que nos planteamos la siguiente pregunta: ¿La administración de corticosterona en el estriado dorsolateral facilitará la consolidación de la memoria originada por el entrenamiento en el LA en su versión de clave?

## 2.8 HIPÓTESIS

H1. La administración de corticosterona en el estriado dorsolateral facilitará la consolidación de la tarea del LA en la versión *de clave*.

H2. La administración de corticosterona en el estriado dorsolateral facilitará la consolidación de la tarea del LA en la versión *dual*.

H3. El entrenamiento prolongado en el LA en la versión de clave mejorará el desempeño de la tarea.

## **2.9 OBJETIVOS**

### **General**

Evaluar el efecto de los glucocorticoides en el estriado dorsolateral en la consolidación de la memoria de procedimiento.

### **Particulares**

1. Evaluar la memoria de ratas entrenadas en el LA con clave después de la administración de corticosterona en el estriado dorsolateral.
2. Evaluar las estrategias usadas por las ratas para resolver el LA al administrar corticosterona en el estriado dorsolateral.
3. Evaluar la memoria y las estrategias usadas por las ratas en la versión *de clave* del LA después de un entrenamiento prolongado.

## **2.10 DISEÑO EXPERIMENTAL**

### **2.10.1 Experimento 1**

Para investigar si la corticosterona en el estriado dorsolateral de la rata facilita la consolidación de la memoria originada por el entrenamiento en el LA con clave, se formaron cinco grupos independientes de ratas. El entrenamiento se llevó a cabo en una sesión de ocho ensayos e inmediatamente después se inyectó CORT (3, 5, 10 o 20 ng) o vehículo (2% etanol en solución salina) bilateralmente en el estriado dorsolateral. El volumen total de la microinyección fue de 0.5 µl por hemisferio. La prueba de retención se realizó 48 h después del entrenamiento.

### **2.10.2 Experimento 2**

Para investigar si la corticosterona en el estriado dorsolateral facilita la consolidación de la estrategia de respuesta, se formaron cuatro grupos independientes de ratas

que fueron entrenadas en la versión *dual* del LA. Las cuales se inyectaron bilateralmente en el estriado dorsolateral con CORT (3, 5 o 10 ng) o vehículo (2% etanol en solución salina) inmediatamente después del entrenamiento que consistió en una sesión de ocho ensayos. El volumen total de la microinyección fue de 0.5  $\mu$ l por hemisferio. La prueba se realizó 48 h después del entrenamiento.

### **2.10.3 Experimento 3**

Para investigar las características conductuales de sujetos entrenados de manera prolongada en la versión de clave del laberinto acuático, se estudiaron tres grupos independientes de ratas entrenadas por 5 días con ocho ensayos por día en la versión de clave, espacial o dual. La prueba se realizó 24 horas después del quinto día de entrenamiento.

## **2.11 MATERIALES Y MÉTODOS**

El protocolo experimental del presente proyecto fue aprobado para su realización por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología, UNAM para el uso de animales experimentales y está acorde con la NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, (2001) y con las normas estipuladas en la *NIH Guide for Care and Use of Laboratory Animals* ([National Research Council, 2011](#)).

### **2.11.1 SUJETOS**

Ratas adultas machos de la cepa Wistar con un peso entre 250-350 g obtenidas del bioterio del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Se alojaron individualmente en cajas-habitación de acrílico transparente en el bioterio del laboratorio B-04 a una temperatura de 21 °C con un ciclo de luz oscuridad de 12 h con acceso a agua y alimento *ad libitum*.

### **2.11.2 CIRUGÍA**

Previo a la cirugía las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico por vía intraperitoneal (50 mg/kg). Se implantaron cánulas bilateralmente en el estriado

dorsolateral (11 mm de longitud) con técnicas estereotáxicas estándar. Las cánulas fueron fijadas con acrílico dental unidas a un tornillo colocado en el tercio inferolateral izquierdo de la sutura sagital. Al finalizar la cirugía se colocaron tapones metálicos de la misma longitud en el interior de las cánulas. Las coordenadas usadas fueron: anteroposterior +0.4 mm, mediolateral  $\pm 3.6$  mm, dorsoventral -4.4 mm ([Paxinos & Watson, 2007](#)). Una semana después de la cirugía se iniciaron las pruebas conductuales.

### **2.11.3 MANIPULACIÓN**

Cada rata fue manipulada durante tres días alternados previos al día del entrenamiento entre las 8:00 h y 15:00 h. Durante estas sesiones los sujetos se retiraron de su caja de alojamiento y se sujetaron gentilmente con la ayuda de una toalla en donde permanecieron un tiempo aproximado de 3 a 5 min. Se permitió el libre movimiento sobre la toalla. Además, se verificó la permeabilidad de las cánulas. Previo a la sesión de manipulación las ratas permanecieron en su caja-habitación durante 1 hora en estantes ubicados afuera del cuarto de manipulación. Al término de la manipulación se registró su peso y se colocaron una hora adicional en el estante antes de ser transportadas al bioterio del laboratorio. Durante la tercera manipulación se colocaron inyectores falsos de 12 mm los cuales fueron retirados y sustituidos por tapones de 11 mm al término de la sesión.

### **2.11.4 HABITUACIÓN**

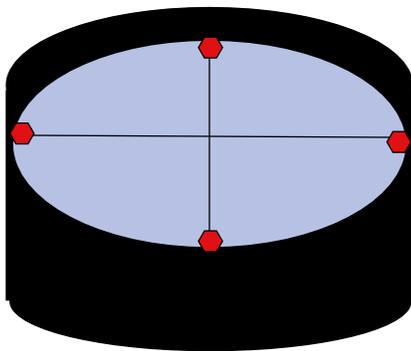
La habituación se realizó únicamente a los sujetos del Experimento 3. Durante dos días consecutivos antes de la primera sesión de entrenamiento, cada rata fue colocada en el laberinto permitiéndole nadar libremente durante 3 min. No se colocaron pistas extra laberínticas ni plataforma. Al terminar los tres minutos la rata fue retirada del tanque y se regresó a su caja-habitación.

## 2.11.5 ENTRENAMIENTO

La tarea de laberinto acuático se llevó a cabo en un tanque circular negro de 154 cm de diámetro. El tanque se llenó con agua 1.5 cm por arriba de una plataforma de acrílico transparente de 11.8 cm<sup>2</sup>, la cual incluía una señal visual cilíndrica de 12 cm de alto. La temperatura del agua se mantuvo entre (25°C ± 2°C). El cuarto fue iluminado con tres focos de 60 watts colocados en tres esquinas.

### a) *Laberinto acuático con clave*

El laberinto se dividió en cuatro cuadrantes imaginarios denominados cuadrante 1, 2, 3 y 4. Se usó una cortina negra la cual limitaba la visibilidad por fuera del tanque. Durante la sesión de ocho ensayos se colocó una plataforma en el centro de uno de los cuadrantes, la ubicación de la plataforma se determinó de manera aleatoria. La plataforma se localizó dos veces en el mismo cuadrante durante la sesión de ocho ensayos. Para cada ubicación de la plataforma hubo dos puntos de salida posibles de la rata. El punto de salida fue elegido semialeatoriamente como lo descrito por Packard & Teather, en 1997 (Figura 1).



CUADRANTE	SALIDA
1	B o C
2	C o D
3	A o D
4	A o B

**Figura 1.** Se muestra una representación del laberinto utilizado. El laberinto se dividió en cuatro cuadrantes enumerados del 1 al 4. Los puntos de salida de los sujetos están representados por las letras A, B, C y D. A la derecha se muestra una tabla donde se relaciona el cuadrante con los puntos de salida posibles del entrenamiento *con clave*.

La rata se colocó en el punto de salida correspondiente con relación a la plataforma (Figura 1) con la cabeza mirando hacia la pared del tanque. Cada ensayo tuvo una duración máxima de 60 s. Únicamente durante el primer ensayo si la rata no llegó a la plataforma se le guio manualmente en donde permaneció 30 s, en el resto de los ensayos una vez alcanzada la plataforma se mantuvo en ella por 10 s. Pasado este tiempo se retiró del tanque con una toalla seca y se colocó en una caja de acrílico provista de luz roja en donde se mantuvo por 30 segundos entre cada ensayo.

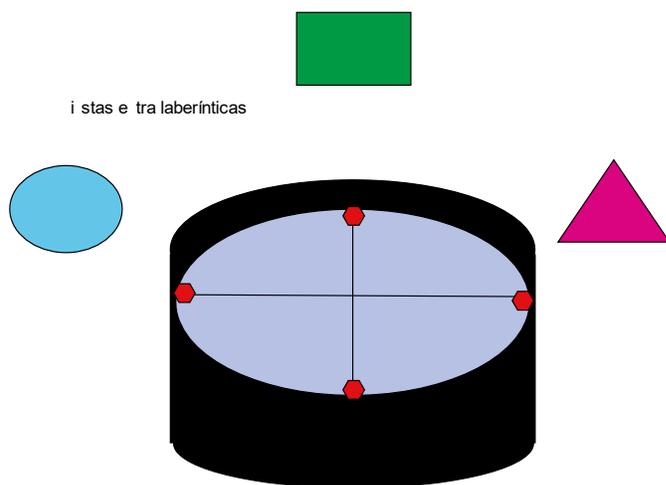
*b) Laberinto acuático versión dual y espacial (clave-espacial y espacial)*



De forma similar al entrenamiento con *clave*, el tanque se dividió en los mismos cuatro cuadrantes. Sin embargo, la plataforma con clave se mantuvo en el centro del cuadrante 1 durante los 8 ensayos en la versión *dual*. Se usó una plataforma oculta en el caso del entrenamiento en la versión *place*. El punto de salida de la rata se determinó de manera aleatoria saliendo dos veces de un mismo punto. Las cortinas fueron retiradas y se colocaron tres pistas extra laberínticas situadas alrededor del tanque (Figura 2).

La rata se colocó en el punto de salida correspondiente con la cabeza mirando hacia la pared del tanque. Cada ensayo tuvo una duración máxima de 60 s, si la rata no llegaba a la plataforma únicamente durante el primer ensayo, se le dirigió manualmente a la plataforma en donde permaneció 30 s. En el resto de los ensayos una vez alcanzada la plataforma se le permitió permanecer en ella por 20 s. Pasado

este tiempo se retiró del tanque con una toalla seca y se colocó en una caja de acrílico con luz roja en donde se mantuvo por 30 s para luego iniciar el siguiente ensayo. En el caso en el que la rata no encontrará la plataforma se le retiró directamente del tanque hacia la caja de acrílico y se registró el tiempo máximo de duración.



**Figura 2.** Representación esquemática de las pistas extra laberínticas colocadas alrededor del LA. La plataforma con clave u oculta se colocó en el centro del cuadrante 1 durante los 8 ensayos del entrenamiento

Se registraron las latencias de escape y distancia recorrida con el software Any-maze.

### 2.11.6 ADMINISTRACIÓN DE SUSTANCIAS

Al finalizar el entrenamiento se administró inmediatamente el tratamiento. Los tapones de las cánulas fueron removidos y se insertaron agujas dentales conectadas a microjeringas Hamilton de 0  $\mu$ l mediante una tubería de polietileno. Las sustancias se inyectaron con la ayuda de una bomba de infusión en un volumen de 0.5  $\mu$ l/min en cada estriado. Las agujas permanecieron un minuto adicional después de la inyección para permitir la difusión de las sustancias.

### 2.11.7 PRUEBA DE RETENCIÓN

Cuarenta y ocho horas después del entrenamiento se realizó la prueba de retención del Experimento 1 y 2. La prueba del Experimento 1 se realizó de la misma forma que el entrenamiento *con clave*. En el caso de la prueba del Experimento 2 la plataforma con clave fue reubicada en el centro de alguno de los tres cuadrantes restantes (2, 3, 4). El punto de salida de la rata se determinó de forma semi aleatoria con el objetivo de mantener una distancia equiparable entre sujetos, al igual que en el entrenamiento *dual* las cortinas no estaban presentes durante la prueba. Se utilizaron las latencias de escape del primer ensayo de la prueba como medida de retención, adicionalmente se cuantificó el tiempo de permanencia en el cuadrante objetivo (tiempo de permanencia en el cuadrante de entrenamiento) y se clasificó a los sujetos en aprendices de lugar o respuesta como lo descrito por ([Devan & White, 1999](#)) en donde dependiendo si la rata atravesaba un perímetro de 5 cm de la ubicación de la plataforma en el entrenamiento era clasificada como aprendiz de lugar, mientras si no atravesaba este perímetro se clasificaba como aprendiz de respuesta. En el caso del Experimento 3 la prueba constó de 4 ensayos y se realizó 24 horas después del entrenamiento. Los sujetos entrenados en la versión *con clave* mantuvieron las características de la prueba del Experimento 1 y los sujetos entrenados en la versión *dual y espacial* del LA, mantuvieron las características de la prueba del Experimento 2.

### 2.11.8 VERIFICACIÓN DE LA LOCALIZACIÓN DE LAS CÁNULAS

Terminada la prueba de retención se perfundieron las ratas administrando 60 UI de pentobarbital sódico. La perfusión se realizó con solución salina 0.9% y se extrajeron los encéfalos los cuales se mantuvieron en frascos con formol al 4% por lo menos una semana antes de realizar los cortes. Posteriormente se realizaron cortes por congelación de 50  $\mu\text{m}$  con el uso de un criostato, con la posterior tinción de Nissl para la corroboración de la localización de las cánulas con la ayuda de un

microscopio estereoscópico. Sólo los datos de las ratas con una correcta localización de cánulas se usaron en las comparaciones estadísticas.

## **2.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

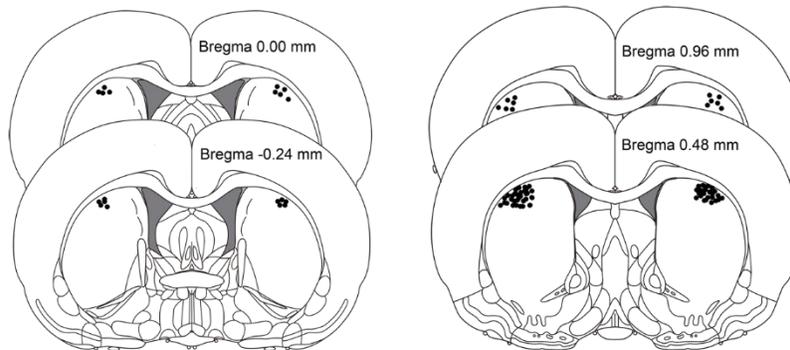
Los resultados de las latencias de escape se analizaron de manera independiente con la prueba de Friedman de medidas repetidas para determinar si existía diferencias significativas entre ensayos durante el entrenamiento. En caso de encontrar diferencias significativas se realizó una prueba de comparaciones múltiples de Dunn como prueba *post-hoc*. Dichos análisis permiten mostrar la existencia de aprendizaje de las ratas.

Las latencias de escape de los diferentes grupos durante la prueba de retención se analizaron utilizando el análisis no paramétrico de Kruskal-Wallis, en caso de encontrar diferencias significativas se realizó una prueba de comparaciones múltiples de Dunn. La comparación de las latencias de escape entre grupos de la prueba fue usada como medida de facilitación o deterioro de la consolidación de la memoria.

En adición se usó la prueba exacta de Fisher para el análisis del tipo de estrategia usada en los sujetos entrenados en la versión *dual* del laberinto. Además de una prueba de Wilcoxon de medidas repetidas para comparar el ensayo 1 del día 2 y la prueba del grupo entrenado en la versión de clave del Experimento 3.

### 3. RESULTADOS

#### Verificación de la localización de las puntas de las cánulas



**Figura 3.** Esquemas que muestran la localización de las puntas de las cánulas de los sujetos incluidos en el análisis estadístico del Experimento 1 y 2.

#### 3.11 Experimento 1. La administración de corticosterona en el estriado dorsolateral no facilitó la consolidación del entrenamiento en el laberinto acuático en su versión *con clave*

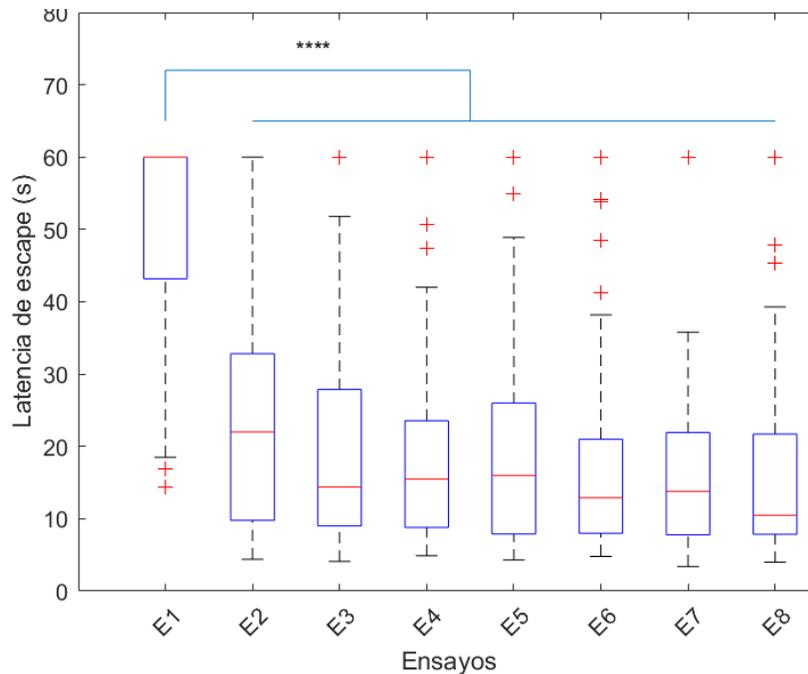
Para investigar si la corticosterona administrada en el estriado dorsolateral facilita la consolidación en la tarea del LA en su versión *con clave*, se administraron diferentes concentraciones de CORT (3, 5, 10 o 20 ng) o vehículo directamente en el estriado dorsolateral inmediatamente después del entrenamiento, y se evaluó la retención de la tarea 48 h después.

##### a) Entrenamiento

Se registró la latencia de escape medida en segundos de 69 sujetos en cada uno de los ocho ensayos del entrenamiento.

Se analizó mediante la prueba de Friedman de medidas repetidas las latencias de escape de los ocho ensayos del entrenamiento de un solo grupo pretratamiento (Figura 4), se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ensayos ( $Q=136.6$ ,  $p<0.0001$ ). La prueba *post-hoc* de Dunn mostró diferencias significativas

del ensayo 1 con el resto de los ensayos ( $p < 0.0001$ ). Además, diferencias significativas del ensayo dos con el último ensayo ( $p = 0.344$ ). Posteriormente los sujetos fueron asignados a uno de 5 grupos, (Vehículo  $n = 17$ ), (CORT 3 ng,  $n = 8$ ), (CORT 5 ng,  $n = 15$ ), (CORT 10 ng,  $n = 15$ ) y (CORT 20 ng,  $n = 14$ ).

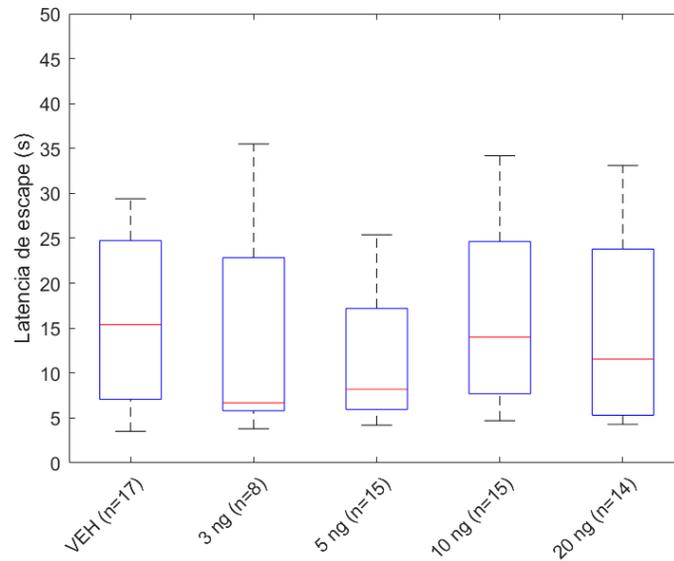


**Figura 4.** Se muestra el desempeño medido en segundos durante los ocho ensayos del grupo pretratamiento ( $n=69$ ). Se encontraron diferencias significativas del primer ensayo con el resto de los ensayos durante el entrenamiento. La mediana se representa con la línea roja, el cuartil uno está representado con el borde inferior de la caja azul mientras que el cuartil tres por el borde superior de la caja, los bigotes se generan a partir de 1.5 veces el rango intercuartil, las cruces rojas representan los datos extremos que salen de los bigotes. \*\*\*\*  $p < 0.0001$

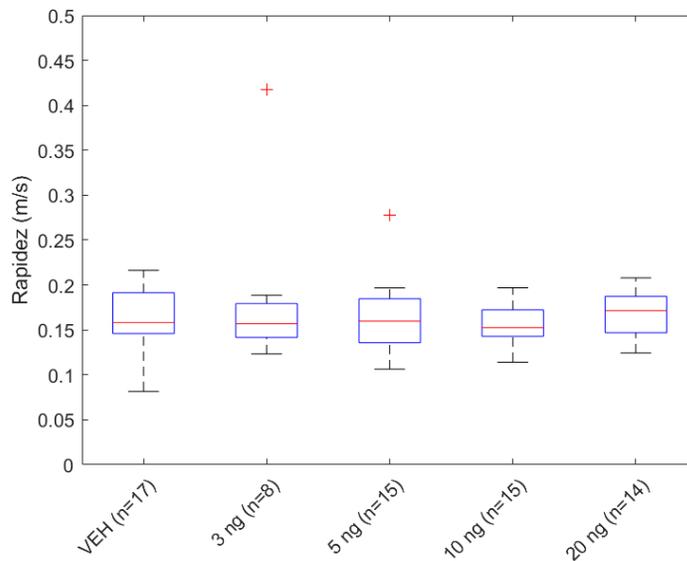
### b) Prueba

Se comparó las latencias de escape medida en segundos 48 h después del entrenamiento entre los diferentes grupos. Adicionalmente se comparó la rapidez de nado durante la prueba entre los grupos con el objetivo de descartar efectos motores. La prueba Kruskal-Wallis no mostró diferencias significativas en las latencias de escape de la prueba entre los diferentes grupos ( $H = 3.267$ ,  $p = 0.5141$ )

(Figura 5). De igual forma no se observaron diferencias significativas en la rapidez durante la prueba entre los grupos. Kruskal-Wallis ( $H = 1.733$ ,  $p=0.7847$ ) (Figura 6).



**Figura 5.** Se muestran los grupos experimentales durante la prueba. No se encontraron diferencias significativas en la latencia de escape medida en segundos entre los grupos.



**Figura 6.** Se muestra la rapidez medida en m/s de la prueba de los diferentes grupos. No se encontraron diferencias significativas en la rapidez de nado durante la prueba.

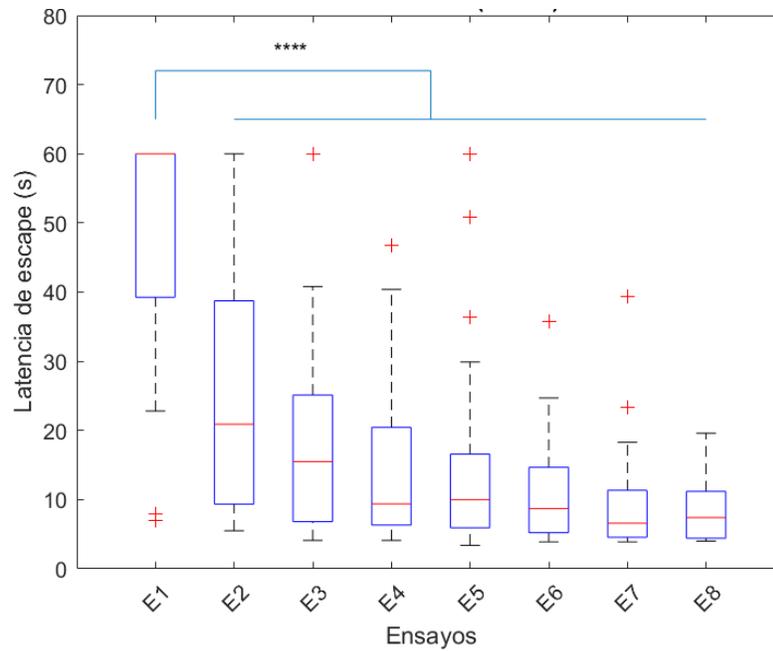
### **3.12 Experimento 2. La administración de corticosterona en diferentes concentraciones en el estriado dorsolateral en el laberinto acuático *dual* no facilitó la estrategia de respuesta**

Para investigar si la corticosterona administrada en el estriado dorsolateral puede facilitar la consolidación en la tarea del LA *dual* se administró diferentes concentraciones de CORT (3, 5 o 10 ng) o vehículo inmediatamente después de un entrenamiento de ocho ensayos y se evaluó la retención de la tarea 48 h después del entrenamiento. Adicionalmente se clasificó a los sujetos en aprendices de lugar o de respuesta en relación a la estrategia usada para resolver el laberinto y el tiempo de permanencia en el cuadrante objetivo. Medidas que fueron utilizadas para determinar el tipo de estrategia usada durante la prueba.

#### **a) Entrenamiento**

Se registró la latencia de escape medida en segundos de 39 sujetos en cada uno de los ocho ensayos del entrenamiento.

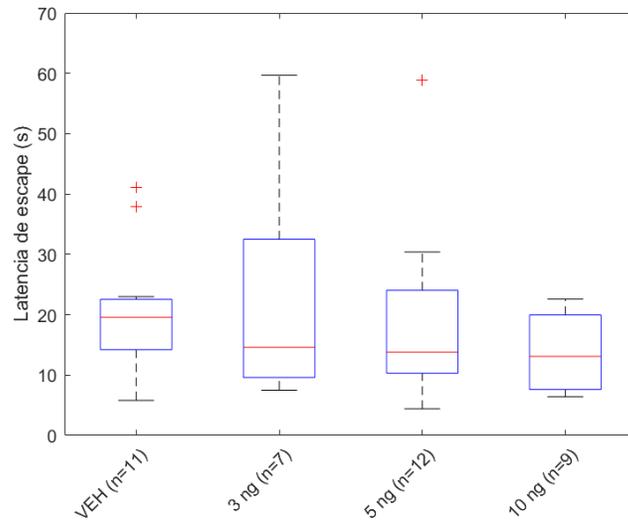
Se analizó mediante el estadístico de Friedman de medidas repetidas las latencias de escape de los ocho ensayos del entrenamiento de un solo grupo pretratamiento (Figura 7), el estadístico mostró diferencias significativas entre ensayos ( $Q=98.69$ ,  $p<0.0001$ ) al realizar como prueba *post-hoc* el estadístico de Dunn se encontraron diferencias significativas del ensayo 1 con el resto de los ensayos ( $p<0.0001$ ) además de diferencias significativas del ensayo dos con el ensayo seis, siete y último ( $p<0.005$ ). Posteriormente los 39 sujetos se asignaron a uno de 4 grupos, los cuales recibieron diferentes tratamientos inmediatamente después del último ensayo: Vehículo  $n = 11$ ), (CORT 3 ng,  $n = 7$ ), (CORT 5 ng,  $n = 12$ ) y (CORT 10, ng  $n = 9$ )



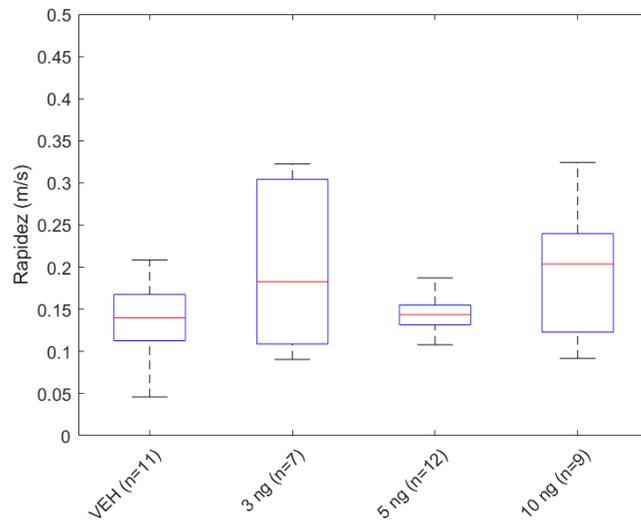
**Figura 7.** Se muestra el desempeño medido en segundos durante los ocho ensayos del grupo pretratamiento (n=39). Se encontraron diferencias significativas del ensayo uno con el resto de los ensayos del entrenamiento. \*\*\*\* p<0.0001

### b) Prueba

La prueba Kruskal-Wallis no mostró diferencias significativas en las latencias de escape de la prueba 48 horas después del entrenamiento entre los diferentes grupos ( $H = 2.843$ ,  $p=0.4164$ ) (Figura 8). Con la prueba de Kruskal-Wallis se analizó la rapidez de nado de los diferentes grupos durante la prueba la cual no mostró diferencias significativas ( $H = 3.03$ ,  $p=0.3870$ ) (Figura 9).



**Figura 8.** Se muestran los grupos experimentales durante la prueba. No se encontraron diferencias significativas en la latencia de escape medida en segundos entre los grupos.

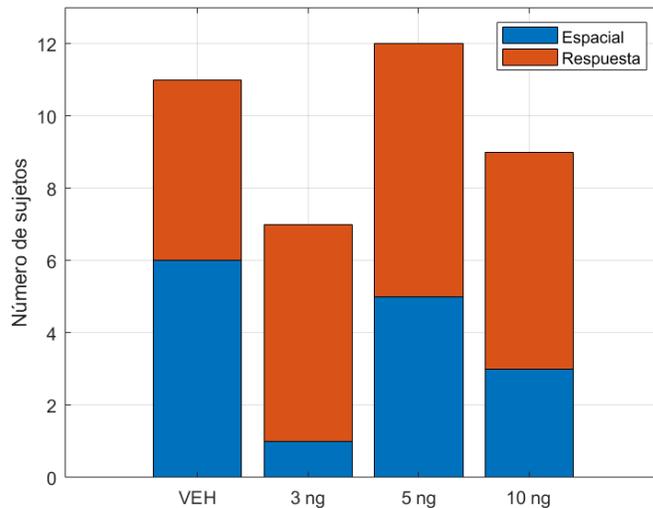


**Figura 9.** Se muestra la rapidez medida en m/s de la prueba de los grupos. No se encontraron diferencias significativas en la rapidez de nado durante la prueba.

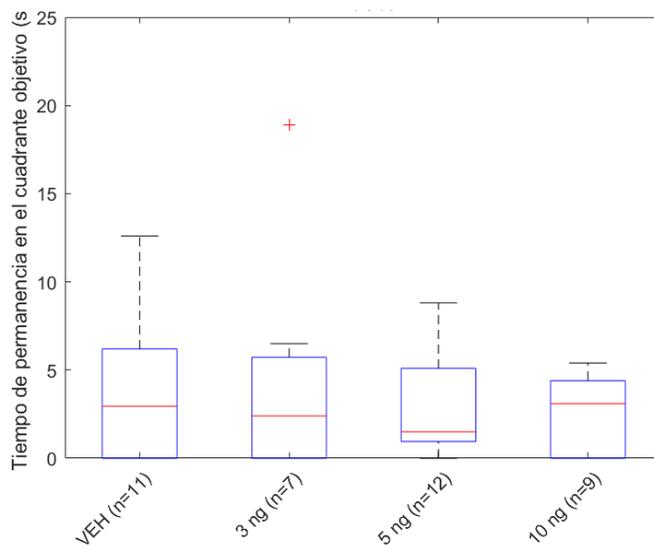
### a) Estrategia durante la prueba

Al analizar el tipo de estrategia utilizada durante la prueba de los diferentes grupos mediante la prueba de exacta de Fisher no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $p > 0.05$ ) (Figura 10).

Adicionalmente la prueba de Kruskal-Wallis no mostró diferencias significativas en el tiempo de permanencia en el cuadrante objetivo durante la prueba ( $H = 0.2093$ ,  $p=0.9761$ ). (Figura 11).



**Figura 10.** Se muestra la frecuencia de estrategias utilizadas por los diferentes grupos durante la prueba. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos



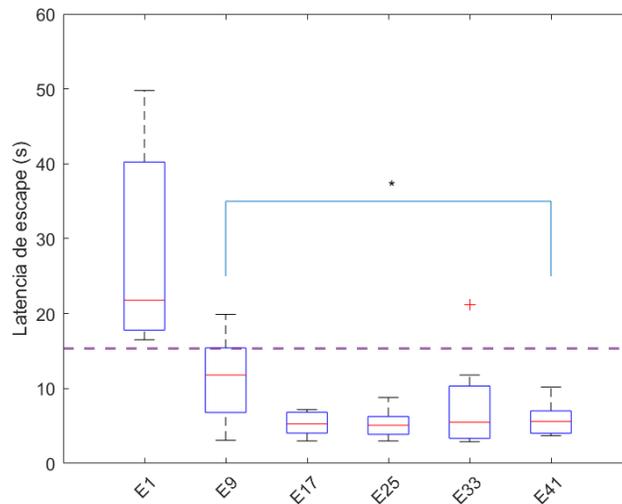
**Figura 11.** Se muestra el tiempo de permanencia en el cuadrante objetivo de los grupos del Experimento 2. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

### **3.13 Experimento 3. Los sujetos entrenados por cinco días en diferentes versiones del laberinto acuático validaron los resultados obtenidos del Experimento 1 y el Experimento 2**

Debido a la posibilidad de que los resultados negativos del Experimento 1 se debieran a un efecto de piso en el desempeño de la prueba. Se decidió investigar si existe la posibilidad de mejora en el desempeño de la prueba después de un entrenamiento prolongado en la versión *con clave* del LA. Por lo que se entrenó a un grupo de ratas sin cánulas en la versión *con clave* del LA durante cinco días. La prueba se realizó 24 horas después del último día del entrenamiento, encontrándose un mejor desempeño dependiente del tiempo y número de ensayos del entrenamiento. Adicionalmente, para aclarar si la CORT en el estriado dorsolateral puede acelerar la formación de la memoria de procedimiento que de forma natural se originaría después de un entrenamiento prolongado, se entrenaron dos grupos independientes de ratas en la versión *dual* y *espacial* del LA, con el objetivo de contrastar las características conductuales de la versión *con clave* y las versiones *dual* y *espacial* del LA en las pruebas de conflicto (prueba en donde la plataforma es reubicada en el centro de un cuadrante diferente al del entrenamiento). Los resultados mostraron que las latencias de escape y tiempo en el cuadrante objetivo son medidas adecuadas para valorar el desempeño durante la prueba, sin embargo, la clasificación de la estrategia descrita por Devan y White (1999) no mostró diferencias en el análisis.

#### **a) Laberinto acuático con clave (sólo-clave)**

Se analizó mediante la prueba de Wilcoxon las latencias de escape durante el primer ensayo del día dos (E9) con el primer ensayo del día de la prueba (E41) donde se encontraron diferencias significativas entre ensayos ( $p=0.0313$ ) (Figura 12).



**Figura 12.** Contraste en el desempeño del grupo vehículo del Experimento 1 y el grupo *con clave* entrenado de manera prolongada. Se muestra en el eje de las X el primer ensayo de cada uno de los 5 días de entrenamiento y la prueba (n=7), se encontraron diferencias significativas al comparar el E9 con el E41 (prueba). La línea punteada representa la mediana del grupo vehículo del Experimento 1 durante la prueba. \*p=0.0313

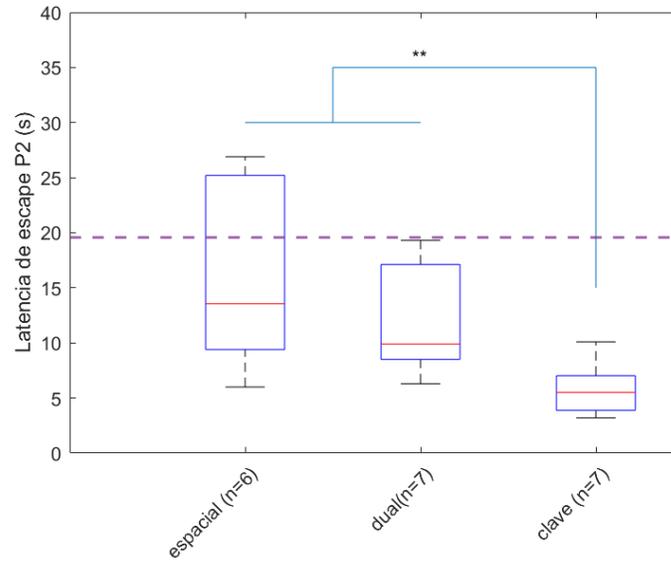
### a) Laberinto acuático con clave, dual y espacial

La prueba de Kruskal-Wallis mostró diferencias significativas en la prueba 2 (P2) entre los grupos ( $H = 8.993$ ,  $p=0.0060$ ) al realizar el estadístico de Dunn como prueba *post-hoc* se encontraron diferencias del grupo *con clave* (mismos sujetos del Experimento 3) con los grupos *dual* y *espacial* ( $p<0.05$ ). Encontrándose menores latencias del grupo *con clave* (Figura 13)

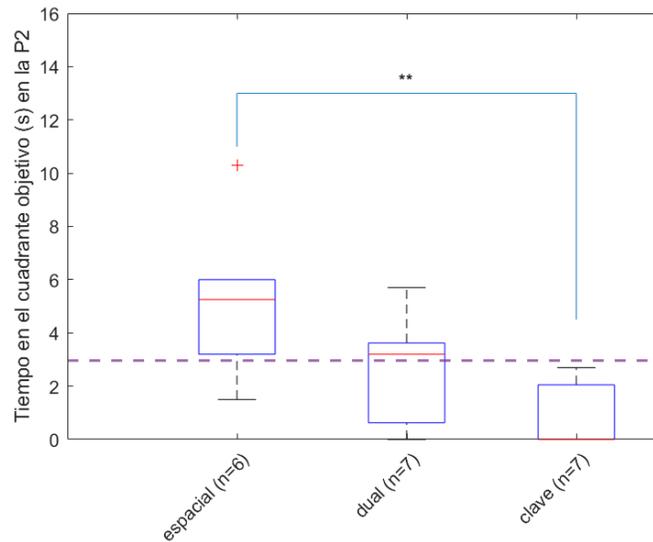
De forma similar se encontraron diferencias significativas entre grupos al comparar el tiempo de permanencia en el cuadrante objetivo de la prueba 2 Kruskal-Wallis ( $H = 8.931$ ,  $p=0.0067$ ), el estadístico de Dunn como prueba *post-hoc* mostró un mayor tiempo en el cuadrante objetivo del grupo *espacial* comparado con el grupo *con clave* ( $p<0.05$ ). No se encontraron diferencias del grupo *dual* con ninguno de los grupos (Figura 14).

Al analizar el tipo de estrategia utilizada durante la prueba dos, de los diferentes grupos mediante la prueba exacta de Fisher no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $p > 0.05$ ) (Figura 15).

No se encontraron diferencias significativas mediante el estadístico de Kruskal-Wallis en la rapidez de nado durante la prueba 2, entre los grupos ( $H=2.862$ ,  $p=0.2476$ ) (Figura 16)

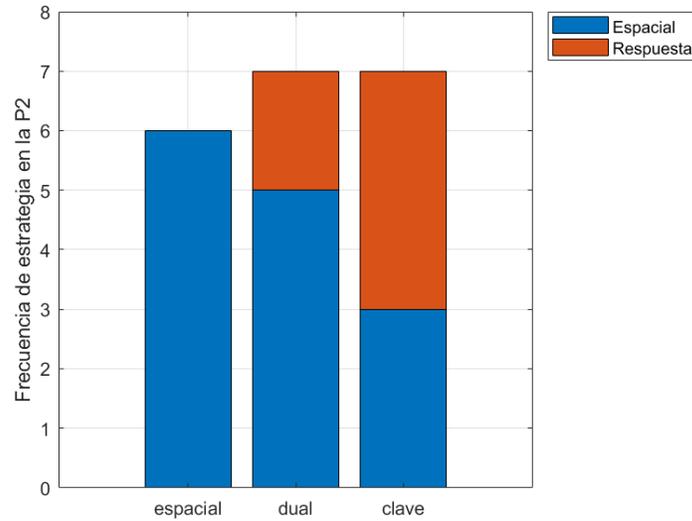


**Figura 13.** Se muestra el desempeño medido en segundos de la prueba 2. El grupo con clave muestra menores latencias de escape durante la P2 en comparación con los otros grupos. La línea punteada representa la mediana del grupo vehículo del Experimento 2 durante la prueba. \*  $p=0.0060$

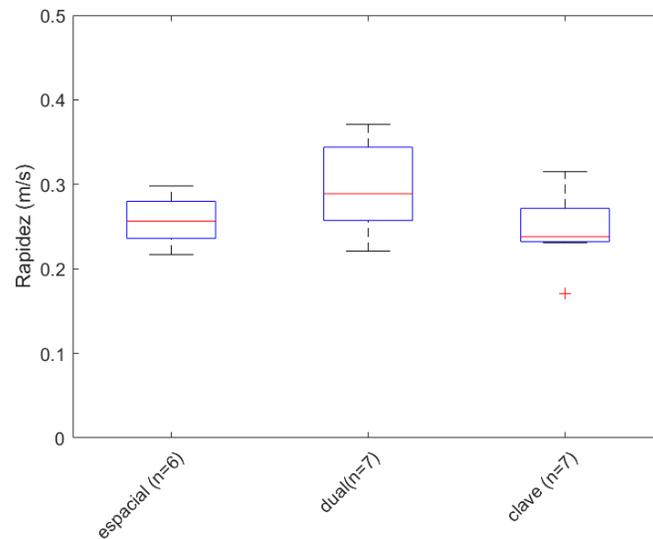


**Figura 14.** Contraste en el desempeño del grupo vehículo del Experimento 2 y los diferentes grupos entrenados de manera prolongada. Se muestra el tiempo de permanencia en el cuadrante objetivo medido en segundos de los diferentes grupos. Se encontraron diferencias significativas entre el grupo *espacial* y *con clave*. Con un mayor tiempo de permanencia en el cuadrante objetivo el grupo

*espacial* en comparación con el grupo *con clave*. La línea punteada representa la media del grupo vehículo del Experimento 2 durante la prueba.  $**p<0.05$



**Figura 15.** Se muestra la frecuencia de estrategias utilizadas por los diferentes grupos experimentales durante la prueba. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.



**Figura 16.** No se encontraron diferencias significativas en la rapidez entre los grupos durante la prueba 2.

#### 4. DISCUSIÓN

Evidencia demuestra que la administración de corticosterona sistémica ([Goodman et al., 2015](#)) o directamente en el estriado dorsal ([Quirarte et al., 2009](#)) facilita la consolidación de la memoria originada del LA en su versión de *clave* además de acelerar el cambio de una estrategia espacial a una estrategia de respuesta en el laberinto en T ([Siller-Pérez et al., 2017](#)). En el presente trabajo se investigó si la administración de corticosterona en el estriado dorsolateral facilita la consolidación de una memoria originada del entrenamiento en la versión de clave del LA. Los resultados mostraron que la administración directa de corticosterona en el estriado dorsolateral no facilitó la consolidación de la versión *de clave* del LA (Figura 5). Una posibilidad a los resultados negativos del Experimento 1 es un efecto de piso en el desempeño, y al no existir margen de mejora la CORT no mostraría el efecto facilitador. Sin embargo, como lo muestra los resultados del Experimento 3 (Figura 12) es posible físicamente obtener un mejor desempeño dependiente del tiempo de entrenamiento. Por otro lado, los trabajos que han estudiado el papel funcional del estriado dorsal en relación con el aprendizaje del LA en la versión de clave son escasos. Algunos trabajos mediante la medición de genes de expresión temprana no han encontrado evidencia concluyente sobre la participación del estriado en esta tarea ([Teather et al., 2005](#); [Vanelzakker et al., 2011](#)). Adicionalmente, ya que las lesiones del estriado no imposibilitan la adquisición de la tarea en su versión *de clave* ([Devan & White, 1999](#); [McDonald & White, 1994](#)), el papel del estriado en la versión *de clave* aún no queda esclarecida.

Adicionalmente existe evidencia en donde la administración de CORT en el estriado dorsolateral acelera el cambio de estrategia en el laberinto en T en un protocolo de entrenamiento de 5 días ([Siller-Pérez et al., 2017](#)), por lo que se investigó si la administración de corticosterona en el estriado dorsolateral favorecería la selección de la estrategia de respuesta en lugar de la estrategia espacial en el LA. Los resultados del Experimento 2 mostraron que la corticosterona administrada en el estriado dorsolateral no facilita la consolidación de la estrategia de respuesta durante la prueba en la versión *dual* del LA. Es probable que debido al protocolo de

entrenamiento corto de este proyecto el papel del estriado dorsolateral no sea tan fundamental ya que este parece reclutarse en estadios más tardíos de entrenamiento ([Yin et al., 2009](#)). Adicionalmente existe evidencia que muestra que la corticosterona puede facilitar procesos plásticos como la potenciación a largo plazo en CA1 siempre y cuando exista una convergencia de actividad de la región con la corticosterona ([Wiegert et al., 2006](#)), por lo que es probable que la administración de corticosterona en el estriado dorsolateral en un punto en el cual probablemente no tiene un papel fundamental no muestre los efectos facilitadores de la CORT.

Adicionalmente debido a que la tarea de clave del LA realizada en este proyecto se llevó a cabo en un protocolo de entrenamiento corto (de ocho ensayos) en donde es probable que el papel del estriado dorsomedial sea más relevante ([Yin et al., 2009](#)), además de que los trabajos que han estudiado las conductas “estímulo-respuesta” del LA con clave no han llevado a devaluación o degradación de la contingencia, no se puede descartar la idea de que la conducta originada del entrenamiento de ocho ensayos en el LA con clave sea un aprendizaje estímulo-resultado más que un aprendizaje estímulo-respuesta. Esto es importante ya que los elementos cerebrales asociados a estos dos tipos de aprendizajes son diferentes, en donde el núcleo accumbens está más relacionado al primero y el estriado dorsal al segundo ([O'Doherty et al., 2004](#)). Esto podría ser evaluado conductualmente mediante el uso de una plataforma con clave la cual se hunda y no permita el escape del agua en sujetos previamente entrenados en protocolos cortos y largos en el LA con *clave*, en donde la conducta de aproximación a la clave que ahora no permite el escape del agua podría mantenerse en sujetos que han desarrollado un hábito, mientras que en los sujetos A-O la aproximación a la clave disminuiría más rápido. Adicionalmente es importante el análisis de las trayectorias de nado ([Vouros et al., 2018](#)). Ya que permitirían asociar un patrón conductual preferente dependiente de las sesiones de entrenamiento, y debido a que las trayectorias se vuelven más cortas conforme avanzan los entrenamientos, estudiar si existe una relación entre la velocidad y un segmento en particular de la trayectoria, lo cual definiría un procedimiento.

## 5. CONCLUSIONES

Por todo lo anterior podemos concluir que la administración de corticosterona en el estriado dorsolateral inmediatamente después de un entrenamiento de ocho ensayos en la versión *de clave* y *dual* no facilitó la consolidación de la memoria ni la selección de la estrategia de respuesta, siendo que se determinó que hay margen físico de mejora en el desempeño en la tarea. Actualmente conocemos el papel fundamental del hipocampo en la memoria espacial del LA, sin embargo, la participación del estriado dorsal en la memoria originada del entrenamiento en el LA con clave parece ser menos fundamental. Por lo tanto, determinar cuáles son las limitaciones y la contribución exacta del estriado, en particular el estriado dorsolateral, en la consolidación de la memoria de procedimiento en la versión *de clave* del LA aún necesita más investigación, en donde el análisis de las trayectorias de nado además de protocolos de degradación de la contingencia podrían tanto en protocolos de entrenamiento corto como largos ser el primer paso a realizar para poder someter a prueba el papel de la CORT y la tarea del LA en sus versiones de clave.



## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akirav, I., Kozenicky, M., Tal, D., Sandi, C., Venero, C., & Richter-Levin, G. (2004). A facilitative role for corticosterone in the acquisition of a spatial task under moderate stress. *Learning & Memory*, 11(2), 188-195. doi:10.1101/lm.61704
- Asok, A., Leroy, F., Rayman, J. B., & Kandel, E. R. (2019). Molecular Mechanisms of the Memory Trace. *Trends in Neurosciences*, 42(1), 14-22. doi:10.1016/j.tins.2018.10.005
- Bolam, J. P., Wainer, B. H., & Smith, A. D. (1984). Characterization of cholinergic neurons in the rat neostriatum. A combination of choline acetyltransferase immunocytochemistry, Golgi-impregnation and electron microscopy. *Neuroscience*, 12(3), 711-718. doi:10.1016/0306-4522(84)90165-9
- Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (2016). *Medical Physiology*: Elsevier.
- Balleine, B. W., Delgado, M. R., & Hikosaka, O. (2007). The Role of the Dorsal Striatum in Reward and Decision-Making. 27(31), 8161-8165. doi:10.1523/JNEUROSCI.1554-07.2007 %J The Journal of Neuroscience
- Balleine, B. W., Liljeholm, M., & Ostlund, S. B. (2009). The integrative function of the basal ganglia in instrumental conditioning. *Behavioural Brain Research*, 199(1), 43-52. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.10.034>
- Botreau, F., & Gisquet-Verrier, P. (2010). Re-thinking the role of the dorsal striatum in egocentric/response strategy. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 4(7). doi:10.3389/fnbeh.2010.00007
- Citri, A., & Malenka, R. C. (2008). Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 18-41. doi:10.1038/sj.npp.1301559
- Cole, M. R., Clipperton, A., & Walt, C. (2007). Place versus response learning in rats. *Learning & Behavior*, 35(4), 214-224. doi:10.3758/bf03206427
- Colombo, D., Serino, S., Tuena, C., Pedrolì, E., Dakanalis, A., Cipresso, P., & Riva, G. (2017). Egocentric and allocentric spatial reference frames in aging: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 80, 605-621. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.07.012
- Coon, D., Mitterer, J. O., Sacristán, P. M., & Azuara, S. D. (2010). *Introducción a la psicología: el acceso a la mente y la conducta*: Cengage Learning.
- Correa, M. (2007). [Functional neuroanatomy of implicit learning: associative, motor and habit]. *Revista de Neurología*, 44(4), 234-242.
- Cox, J., & Witten, I. B. (2019). Striatal circuits for reward learning and decision-making. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(8), 482-494. doi:10.1038/s41583-019-0189-2
- de Kloet, E. R., Oitzl, M. S., & Joëls, M. (1999). Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends in Neurosciences*, 22(10), 422-426. doi:10.1016/S0166-2236(99)01438-1
- de Quervain, D. J., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, 394(6695), 787-790. doi:10.1038/29542

- Devan, B. D., & White, N. M. (1999). Parallel information processing in the dorsal striatum: relation to hippocampal function. *The Journal of Neuroscience* 19(7), 2789-2798. doi:10.1523/JNEUROSCI.19-07-02789.1999
- DiFiglia, M., Pasik, P., & Pasik, T. (1976). A Golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkeys. *Brain Research*, 114(2), 245-256. doi:10.1016/0006-8993(76)90669-7
- Dudai, Y. (2004). The Neurobiology of Consolidations, Or, How Stable is the Engram? *Annual Review of Psychology*, 55(1), 51-86. doi:10.1146/annurev.psych.55.090902.142050
- Federative International Programme on Anatomical Terminology. (2011). *Terminologia Anatomica: International Anatomical Terminology* (2nd ed.). Stuttgart; New York: Thieme.
- Ferbinteanu, J. (2019). Memory systems 2018 – Towards a new paradigm. *Neurobiology of Learning and Memory*, 157, 61-78. doi:10.1016/j.nlm.2018.11.005
- Fischer, A., Sananbenesi, F., Wang, X., Dobbin, M., & Tsai, L. H. (2007). Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature*, 447(7141), 178-182. doi:10.1038/nature05772
- Fouquet, C., Babayan, B. M., Watilliaux, A., Bontempi, B., Tobin, C., & Rondi-Reig, L. (2013). Complementary Roles of the Hippocampus and the Dorsomedial Striatum during Spatial and Sequence-Based Navigation Behavior. *PLOS ONE*, 8(6), e67232. doi:10.1371/journal.pone.0067232
- Gerfen, C. R., & Surmeier, D. J. (2011). Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annual Review of Neuroscience*, 34(1), 441-466. doi:10.1146/annurev-neuro-061010-113641
- Goodman, J., Leong, K. C., & Packard, M. G. (2015). Glucocorticoid enhancement of dorsolateral striatum-dependent habit memory requires concurrent noradrenergic activity. *Neuroscience*, 311, 1-8. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.10.014
- Hawkins, R. D., Kandel, E. R., & Bailey, C. H. (2006). Molecular mechanisms of memory storage in Aplysia. *The Biological Bulletin*, 210(3), 174-191. doi:10.2307/4134556
- Heimer, L., Alheid, G. F., deOlmos, J. S., Groenewegen, H. J., Haber, S. N., Harlan, R. E., & Zahm, D. S. (1997). The accumbens: Beyond the core-shell dichotomy. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(3), 354-381. doi:10.1176/jnp.9.3.354
- Hilgard, E. R., & Bower, G. H. (1987). *Teorías del aprendizaje* (10<sup>ma</sup> ed.). México: Trillas.
- Hitchcock, J. M., & Davis, M. (1987). Fear-potentiated startle using an auditory conditioned stimulus: Effect of lesions of the amygdala. *Physiology & Behavior*, 39(3), 403-408. doi:10.1016/0031-9384(87)90242-3
- Joëls, M., & Baram, T. Z. (2009). The neuro-symphony of stress. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(6), 459-466. doi:10.1038/nrn2632
- Joëls, M., Pu, Z., Wiegert, O., Oitzl, M. S., & Krugers, H. J. (2006). Learning under stress: how does it work? *Trends in Cognitive Sciences*, 10(4), 152-158. doi:10.1016/j.tics.2006.02.002

- Josselyn, S. A., Kohler, S., & Frankland, P. W. (2015). Finding the engram. *Nature Reviews. Neuroscience*, 16(9), 521-534. doi:10.1038/nrn4000
- Josselyn, S. A., & Tonegawa, S. (2020). Memory engrams: Recalling the past and imagining the future. *Science*, 367(6473), eaaw4325. doi:10.1126/science.aaw4325
- Katsuki, H., Izumi, Y., & Zorumski, C. F. (1997). Noradrenergic Regulation of Synaptic Plasticity in the Hippocampal CA1 Region. *Journal of Neurophysiology*, 77(6), 3013-3020. doi:10.1152/jn.1997.77.6.3013
- Kim, J., & Fanselow, M. (1992). Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science*, 256(5057), 675-677. doi:10.1126/science.1585183
- Kim, J. J., Lee, H. J., Han, J. S., & Packard, M. G. (2001). Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal long-term potentiation and learning. *The Journal of Neuroscience* 21(14), 5222-5228. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-14-05222.2001
- Kita, H. (1993). GABAergic circuits of the striatum. In G. W. Arbuthnott & P. C. Emson (Eds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 99, pp. 51-72): Elsevier.
- Kitamura, T., Ogawa, S. K., Roy, D. S., Okuyama, T., Morrissey, M. D., Smith, L. M., . . . Tonegawa, S. (2017). Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science*, 356(6333), 73-78. doi:10.1126/science.aam6808
- Knowlton, B. J., Siegel, A. L. M., & Moody, T. D. (2017). 3.17 - Procedural Learning in Humans. In J. H. Byrne (Ed.), *Learning and Memory: A Comprehensive Reference* (2nd ed., pp. 295-312). Oxford: Academic Press.
- Kubota, Y., & Kawaguchi, Y. (1993). Spatial distributions of chemically identified intrinsic neurons in relation to patch and matrix compartments of rat neostriatum. *Journal of Comparative Neurology*, 332(4), 499-513. doi:10.1002/cne.903320409
- Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(12), a009621-a009621. doi:10.1101/cshperspect.a009621
- Lechner, H. A., Squire, L. R., & Byrne, J. H. (1999). 100 years of consolidation--remembering Muller and Pilzecker. *Learning & Memory*, 6(2), 77-87.
- López, J., Gómez, Y., Rodríguez, F., Broglio, C., Vargas, J., & Salas, C. (2001). Spatial learning in turtles. *Animal Cognition*, 4(1), 49-59. doi:10.1007/s100710100091
- Lozano, Y. R., Serafín, N., Prado-Alcalá, R. A., Roozendaal, B., & Quirarte, G. L. (2013). Glucocorticoids in the dorsomedial striatum modulate the consolidation of spatial but not procedural memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 101, 55-64. doi:10.1016/j.nlm.2013.01.001
- Margulies, C., Tully, T., & Dubnau, J. (2005). Deconstructing memory in *Drosophila*. *Current Biology: CB*, 15(17), R700-R713. doi:10.1016/j.cub.2005.08.024
- McAroe, C. L., Craig, C. M., & Holland, R. A. (2016). Place versus response learning in fish: a comparison between species. *Animal Cognition*, 19(1), 153-161. doi:10.1007/s10071-015-0922-9
- McDonald, R. J., & White, N. M. (1994). Parallel information processing in the water maze: Evidence for independent memory systems involving dorsal

- striatum and hippocampus. *Behavioral and Neural Biology*, 61(3), 260-270. doi:10.1016/S0163-1047(05)80009-3
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873-904. doi:10.1152/physrev.00041.2006
- McHaffie, J. G., Stanford, T. R., Stein, B. E., Coizet, V., & Redgrave, P. (2005). Subcortical loops through the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 28(8), 401-407. doi:10.1016/j.tins.2005.06.006
- Milner, B., Squire, L. R., & Kandel, E. R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20(3), 445-468. doi:10.1016/S0896-6273(00)80987-3
- Miyachi, S., Hikosaka, O., & Lu, X. (2002). Differential activation of monkey striatal neurons in the early and late stages of procedural learning. *Experimental Brain Research*, 146(1), 122-126. doi:10.1007/s00221-002-1213-7
- Morris, R. G. M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, 12(2), 239-260. doi:10.1016/0023-9690(81)90020-5
- Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297(5868), 681-683. doi:10.1038/297681a0
- Myers, B., McKlveen, J. M., & Herman, J. P. (2012). Neural Regulation of the Stress Response: The Many Faces of Feedback. *Cellular and Molecular Neurobiology*. doi:10.1007/s10571-012-9801-y
- National Research Council. (2011). *Guide for the care and use of laboratory animals* (8th ed.). Washington, DC: National Academy of Sciences.
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2005). *Lehninger Principles of Biochemistry*. W. H. Freeman.
- Nguyen, P. V., Abel, T., & Kandel, E. R. (1994). Requirement of a critical period of transcription for induction of a late phase of LTP. *Science*, 265(5175), 1104-1107. doi:10.1126/science.8066450
- NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. (2001). Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. In (pp. 65). México: SENASICA.
- Norris, D. O. (2007). *Vertebrate Endocrinology*. Elsevier Science.
- O'Doherty, J., Dayan, P., Schultz, J., Deichmann, R., Friston, K., & Dolan, R. J. (2004). Dissociable Roles of Ventral and Dorsal Striatum in Instrumental Conditioning. *Science*, 304(5669), 452-454. doi:10.1126/science.1094285
- Oitzl, M. S., & de Kloet, E. R. (1992). Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behavioral Neuroscience*, 106(1), 62-71. doi:10.1037/0735-7044.106.1.62
- Packard, M., & McGaugh, J. (1992). *Double Dissociation of Fornix and Caudate Nucleus Lesions on Acquisition of Two Water Maze Tasks: Further Evidence for Multiple Memory Systems* (Vol. 106).
- Packard, M. G. (2009). Procedural Learning in Animals. In L. R. Squire (Ed.), *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 1077-1081). Oxford: Academic Press.

- Packard, M. G., Hirsh, R., & White, N. M. (1989). Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems. *The Journal of Neuroscience*, *9*(5), 1465-1472.
- Packard, M. G., & McGaugh, J. L. (1992). Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: Further evidence for multiple memory systems. *Behavioral Neuroscience*, *106*(3), 439-446. doi:10.1037//0735-7044.106.3.439
- Packard, M. G., & McGaugh, J. L. (1996). Inactivation of Hippocampus or Caudate Nucleus with Lidocaine Differentially Affects Expression of Place and Response Learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, *65*(1), 65-72. doi:10.1006/nlme.1996.0007
- Packard, M. G., & Teather, L. A. (1997). Double dissociation of hippocampal and dorsal-striatal memory systems by posttraining intracerebral injections of 2-amino-5-phosphonopentanoic acid. *Behavioral Neuroscience*, *111*(3), 543-551. doi:10.1037//0735-7044.111.3.543
- Paxinos, G., & Watson, C. (2007). *The rat brain in stereotaxic coordinates* (6th ed.). Burlington, MA: Academic Press.
- Payne, J., Jackson, E., Ryan, L., Hoscheidt, S., Jacobs, J., & Nadel, L. (2006). The impact of stress on neutral and emotional aspects of episodic memory. *Memory*, *14*(1), 1-16. doi:10.1080/09658210500139176
- Pinsker, H., Kupfermann, I., Castellucci, V., & Kandel, E. (1970). Habituation and Dishabituation of the GM-Withdrawal Reflex in *Aplysia*. *Science*, *167*(3926), 1740-1742. doi:10.1126/science.167.3926.1740
- Ponce-Lina, R., Serafín, N., Carranza, M., Arámburo, C., Prado-Alcalá, R., Luna, M., & Quirarte, G. (2020). Differential Phosphorylation of the Glucocorticoid Receptor in Hippocampal Subregions Induced by Contextual Fear Conditioning Training. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *14*. doi:10.3389/fnbeh.2020.00012
- Poo, M. M., Pignatelli, M., Ryan, T. J., Tonegawa, S., Bonhoeffer, T., Martin, K. C., . . . Stevens, C. (2016). What is memory? The present state of the engram. *BMC Biology*, *14*, 40. doi:10.1186/s12915-016-0261-6
- Quirarte, G. L., de la Teja, I. S., Casillas, M., Serafín, N., Prado-Alcalá, R. A., & Roozendaal, B. (2009). Corticosterone infused into the dorsal striatum selectively enhances memory consolidation of cued water-maze training. *Learning & Memory* *16*(10), 586-589. doi:10.1101/lm.1493609
- Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., Rodriguez-Oroz, M. C., Lehericy, S., Bergman, H., . . . Obeso, J. A. (2010). Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(11), 760-772. doi:10.1038/nrn2915
- Reiner, A., Jiao, Y., Del Mar, N., Laverghetta, A. V., & Lei, W. L. (2003). Differential morphology of pyramidal tract-type and intratelencephalically projecting-type corticostriatal neurons and their intrastriatal terminals in rats. *Journal of Comparative Neurology*, *457*(4), 420-440. doi:10.1002/cne.10541
- Reul, J. M., & de Kloet, E. R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, *117*(6), 2505-2511. doi:10.1210/endo-117-6-2505

- Robel, P., & Baulieu, E.-E. (1994). Neurosteroids: Biosynthesis and function. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 5(1), 1-8. doi:10.1016/1043-2760(94)90114-7
- Rooszendaal, B. (2000). Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, 25(3), 213-238. doi:10.1016/S0306-4530(99)00058-X
- Roy, D. S., Muralidhar, S., Smith, L. M., & Tonegawa, S. (2017). Silent memory engrams as the basis for retrograde amnesia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(46), E9972-e9979. doi:10.1073/pnas.1714248114
- Sandi, C., Loscertales, M., & Guaza, C. (1997). Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *European Journal of Neuroscience*, 9(4), 637-642. doi:10.1111/j.1460-9568.1997.tb01412.x
- Sarikcioglu, L., Altun, U., Suzen, B., & Oguz, N. (2008). The evolution of the terminology of the basal ganglia, or are they nuclei? *Journal of the History of the Neurosciences*, 17(2), 226-229. doi:10.1080/09647040701236586
- Schwabe, L., Schächinger, H., Kloet, E. R. d., & Oitzl, M. S. (2010). Corticosteroids Operate as a Switch between Memory Systems. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(7), 1362-1372. doi:10.1162/jocn.2009.21278 %M 19445601
- Schwabe, L., Wolf, O. T., & Oitzl, M. S. (2010). Memory formation under stress: Quantity and quality. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(4), 584-591. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.11.015
- Selye, H. (1941). Pharmacological Classification of Steroid Hormones. *Nature*, 148(3742), 84-85. doi:10.1038/148084c0
- Shepherd, G. M. G. (2013). Corticostriatal connectivity and its role in disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(4), 278-291. doi:10.1038/nrn3469
- Siller-Pérez, C., Serafín, N., Prado-Alcalá, R. A., Roozendaal, B., & Quirarte, G. L. (2017). Glucocorticoid administration into the dorsolateral but not dorsomedial striatum accelerates the shift from a spatial toward procedural memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 141, 124-133. doi:10.1016/j.nlm.2017.03.020
- Sutherland, R. J., & Rudy, J. W. (1988). Place learning in the Morris place navigation task is impaired by damage to the hippocampal formation even if the temporal demands are reduced. *Psychobiology*, 16(2), 157-163. doi:10.3758/bf03333120
- Swanson, L. W. (2000). What is the brain? *Trends in Neurosciences*, 23(11), 519-527. doi:10.1016/S0166-2236(00)01639-8
- Szabo, S., Tache, Y., & Somogyi, A. (2012). The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief "letter" to the editor# of nature. *Stress*, 15(5), 472-478. doi:10.3109/10253890.2012.710919
- Teather, L. A., Packard, M. G., Smith, D. E., Ellis-Behnke, R. G., & Bazan, N. G. (2005). Differential induction of c-Jun and Fos-like proteins in rat hippocampus and dorsal striatum after training in two water maze tasks.

- Neurobiology of Learning and Memory*, 84(2), 75-84.  
doi:10.1016/j.nlm.2005.03.006
- Thompson, R. F., & Spencer, W. A. (1966). Habituation: A model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychological Review*, 73(1), 16-43.
- Tonegawa, S., Morrissey, M. D., & Kitamura, T. (2018). The role of engram cells in the systems consolidation of memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(8), 485-498. doi:10.1038/s41583-018-0031-2
- Ungerleider, L. G., Doyon, J., & Karni, A. (2002). Imaging Brain Plasticity during Motor Skill Learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78(3), 553-564. doi:10.1006/nlme.2002.4091
- Vanelzakker, M. B., Zoladz, P. R., Thompson, V. M., Park, C. R., Halonen, J. D., Spencer, R. L., & Diamond, D. M. (2011). Influence of Pre-Training Predator Stress on the Expression of c-fos mRNA in the Hippocampus, Amygdala, and Striatum Following Long-Term Spatial Memory Retrieval. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5, 30-30. doi:10.3389/fnbeh.2011.00030
- Voorn, P., Vanderschuren, L. J., Groenewegen, H. J., Robbins, T. W., & Pennartz, C. M. (2004). Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends in Neurosciences*, 27(8), 468-474. doi:10.1016/j.tins.2004.06.006
- Vouros, A., Gehring, T. V., Szydlowska, K., Janusz, A., Tu, Z., Croucher, M., . . . Vasilaki, E. (2018). A generalised framework for detailed classification of swimming paths inside the Morris Water Maze. *Scientific Reports*, 8(1), 15089. doi:10.1038/s41598-018-33456-1
- Watanabe, S., & Shinozuka, K. (2020). Spatial learning in Japanese eels (*Anguilla japonica*). *Animal Cognition*, 23(1), 233-236. doi:10.1007/s10071-019-01320-y
- Whishaw, I. Q., Mittleman, G., Bunch, S. T., & Dunnett, S. B. (1987). Impairments in the acquisition, retention and selection of spatial navigation strategies after medial caudate-putamen lesions in rats. *Behav Brain Res*, 24(2), 125-138. doi:10.1016/0166-4328(87)90250-6
- White, N. M., & Bohbot, V. D. (2017). *Multiple memory systems in humans and rodents*: Elsevier.
- White, N. M., & McDonald, R. J. (2002). Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 77(2), 125-184. doi:10.1006/nlme.2001.4008
- Wiegert, O., Joëls, M., & Krugers, H. (2006). Timing is essential for rapid effects of corticosterone on synaptic potentiation in the mouse hippocampus. *Learning & Memory*, 13(2), 110-113. doi:10.1101/lm.87706
- Willis, T. (1664). *Cerebri Anatome: cui accessit nervorum descriptio et usus*. London.
- Willuhn, I., Sun, W., & Steiner, H. (2003). Topography of cocaine-induced gene regulation in the rat striatum: relationship to cortical inputs and role of behavioural context. *European Journal of Neuroscience*, 17(5), 1053-1066. doi:10.1046/j.1460-9568.2003.02525.x
- Xu, Z. C., Wilson, C. J., & Emson, P. C. (1989). Restoration of the corticostriatal projection in rat neostriatal grafts: electron microscopic analysis. *Neuroscience*, 29(3), 539-550. doi:10.1016/0306-4522(89)90129-2

- Yin, H. H., & Knowlton, B. J. (2006). The role of the basal ganglia in habit formation. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(6), 464-476. doi:10.1038/nrn1919
- Yin, H. H., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2004). Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning. *European Journal of Neuroscience*, 19(1), 181-189. doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03095.x
- Yin, H. H., Mulcare, S. P., Hilário, M. R. F., Clouse, E., Holloway, T., Davis, M. I., . . . Costa, R. M. (2009). Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill. *Nature Neuroscience*, 12(3), 333-341. doi:10.1038/nn.2261
- Akirav, I., Kozenicky, M., Tal, D., Sandi, C., Venero, C., & Richter-Levin, G. (2004). A facilitative role for corticosterone in the acquisition of a spatial task under moderate stress. *Learning & Memory*, 11(2), 188-195. doi:10.1101/lm.61704
- Asok, A., Leroy, F., Rayman, J. B., & Kandel, E. R. (2019). Molecular Mechanisms of the Memory Trace. *Trends in Neurosciences*, 42(1), 14-22. doi:10.1016/j.tins.2018.10.005
- Balleine, B. W., Delgado, M. R., & Hikosaka, O. (2007). The Role of the Dorsal Striatum in Reward and Decision-Making. 27(31), 8161-8165. doi:10.1523/JNEUROSCI.1554-07.2007 %J The Journal of Neuroscience
- Balleine, B. W., Liljeholm, M., & Ostlund, S. B. (2009). The integrative function of the basal ganglia in instrumental conditioning. *Behavioural Brain Research*, 199(1), 43-52. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.10.034>
- Bolam, J. P., Wainer, B. H., & Smith, A. D. (1984). Characterization of cholinergic neurons in the rat neostriatum. A combination of choline acetyltransferase immunocytochemistry, Golgi-impregnation and electron microscopy. *Neuroscience*, 12(3), 711-718. doi:10.1016/0306-4522(84)90165-9
- Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (2016). *Medical Physiology*: Elsevier.
- Botreau, F., & Gisquet-Verrier, P. (2010). Re-thinking the role of the dorsal striatum in egocentric/response strategy. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 4(7). doi:10.3389/fnbeh.2010.00007
- Citri, A., & Malenka, R. C. (2008). Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 18-41. doi:10.1038/sj.npp.1301559
- Cole, M. R., Clipperton, A., & Walt, C. (2007). Place versus response learning in rats. *Learning & Behavior*, 35(4), 214-224. doi:10.3758/bf03206427
- Colombo, D., Serino, S., Tuena, C., Pedrolì, E., Dakanalis, A., Cipresso, P., & Riva, G. (2017). Egocentric and allocentric spatial reference frames in aging: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 80, 605-621. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.07.012
- Coon, D., Mitterer, J. O., Sacristán, P. M., & Azuara, S. D. (2010). *Introducción a la psicología: el acceso a la mente y la conducta*: Cengage Learning.
- Correa, M. (2007). [Functional neuroanatomy of implicit learning: associative, motor and habit]. *Revista de Neurología*, 44(4), 234-242.
- Cox, J., & Witten, I. B. (2019). Striatal circuits for reward learning and decision-making. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(8), 482-494. doi:10.1038/s41583-019-0189-2

- de Kloet, E. R., Oitzl, M. S., & Joëls, M. (1999). Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends in Neurosciences*, 22(10), 422-426. doi:10.1016/S0166-2236(99)01438-1
- de Quervain, D. J., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, 394(6695), 787-790. doi:10.1038/29542
- Devan, B. D., & White, N. M. (1999). Parallel information processing in the dorsal striatum: relation to hippocampal function. *The Journal of Neuroscience* 19(7), 2789-2798. doi:10.1523/JNEUROSCI.19-07-02789.1999
- Di, S., Malcher-Lopes, R., Halmos, K. C., & Tasker, J. G. (2003). Nongenomic Glucocorticoid Inhibition via Endocannabinoid Release in the Hypothalamus: A Fast Feedback Mechanism. 23(12), 4850-4857. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-12-04850.2003 %J The Journal of Neuroscience
- DiFiglia, M., Pasik, P., & Pasik, T. (1976). A Golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkeys. *Brain Research*, 114(2), 245-256. doi:10.1016/0006-8993(76)90669-7
- Dudai, Y. (2004). The Neurobiology of Consolidations, Or, How Stable is the Engram? *Annual Review of Psychology*, 55(1), 51-86. doi:10.1146/annurev.psych.55.090902.142050
- Federative International Programme on Anatomical Terminology. (2011). *Terminologia Anatomica: International Anatomical Terminology* (2nd ed.). Stuttgart; New York: Thieme.
- Ferbinteanu, J. (2019). Memory systems 2018 – Towards a new paradigm. *Neurobiology of Learning and Memory*, 157, 61-78. doi:10.1016/j.nlm.2018.11.005
- Fischer, A., Sananbenesi, F., Wang, X., Dobbin, M., & Tsai, L. H. (2007). Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature*, 447(7141), 178-182. doi:10.1038/nature05772
- Fouquet, C., Babayan, B. M., Watilliaux, A., Bontempi, B., Tobin, C., & Rondi-Reig, L. (2013). Complementary Roles of the Hippocampus and the Dorsomedial Striatum during Spatial and Sequence-Based Navigation Behavior. *PLOS ONE*, 8(6), e67232. doi:10.1371/journal.pone.0067232
- Gerfen, C. R., & Surmeier, D. J. (2011). Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annual Review of Neuroscience*, 34(1), 441-466. doi:10.1146/annurev-neuro-061010-113641
- Goodman, J., Leong, K. C., & Packard, M. G. (2015). Glucocorticoid enhancement of dorsolateral striatum-dependent habit memory requires concurrent noradrenergic activity. *Neuroscience*, 311, 1-8. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.10.014
- Hawkins, R. D., Kandel, E. R., & Bailey, C. H. (2006). Molecular mechanisms of memory storage in *Aplysia*. *The Biological Bulletin*, 210(3), 174-191. doi:10.2307/4134556
- Hilgard, E. R., & Bower, G. H. (1987). *Teorías del aprendizaje* (10<sup>ma</sup> ed.). México: Trillas.

- Hitchcock, J. M., & Davis, M. (1987). Fear-potentiated startle using an auditory conditioned stimulus: Effect of lesions of the amygdala. *Physiology & Behavior*, 39(3), 403-408. doi:10.1016/0031-9384(87)90242-3
- Joëls, M., & Baram, T. Z. (2009). The neuro-symphony of stress. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(6), 459-466. doi:10.1038/nrn2632
- Joëls, M., Pu, Z., Wiegert, O., Oitzl, M. S., & Krugers, H. J. (2006). Learning under stress: how does it work? *Trends in Cognitive Sciences*, 10(4), 152-158. doi:10.1016/j.tics.2006.02.002
- Josselyn, S. A., Kohler, S., & Frankland, P. W. (2015). Finding the engram. *Nature Reviews. Neuroscience*, 16(9), 521-534. doi:10.1038/nrn4000
- Josselyn, S. A., & Tonegawa, S. (2020). Memory engrams: Recalling the past and imagining the future. *Science*, 367(6473), eaaw4325. doi:10.1126/science.aaw4325
- Katsuki, H., Izumi, Y., & Zorumski, C. F. (1997). Noradrenergic Regulation of Synaptic Plasticity in the Hippocampal CA1 Region. *Journal of Neurophysiology*, 77(6), 3013-3020. doi:10.1152/jn.1997.77.6.3013
- Kim, J., & Fanselow, M. (1992). Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science*, 256(5057), 675-677. doi:10.1126/science.1585183
- Kim, J. J., Lee, H. J., Han, J. S., & Packard, M. G. (2001). Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal long-term potentiation and learning. *The Journal of Neuroscience* 21(14), 5222-5228. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-14-05222.2001
- Kita, H. (1993). GABAergic circuits of the striatum. In G. W. Arbuthnott & P. C. Emson (Eds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 99, pp. 51-72): Elsevier.
- Kitamura, T., Ogawa, S. K., Roy, D. S., Okuyama, T., Morrissey, M. D., Smith, L. M., . . . Tonegawa, S. (2017). Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science*, 356(6333), 73-78. doi:10.1126/science.aam6808
- Knowlton, B. J., Siegel, A. L. M., & Moody, T. D. (2017). 3.17 - Procedural Learning in Humans. In J. H. Byrne (Ed.), *Learning and Memory: A Comprehensive Reference* (2nd ed., pp. 295-312). Oxford: Academic Press.
- Kubota, Y., & Kawaguchi, Y. (1993). Spatial distributions of chemically identified intrinsic neurons in relation to patch and matrix compartments of rat neostriatum. *Journal of Comparative Neurology*, 332(4), 499-513. doi:10.1002/cne.903320409
- Lechner, H. A., Squire, L. R., & Byrne, J. H. (1999). 100 years of consolidation--remembering Muller and Pilzecker. *Learning & Memory*, 6(2), 77-87.
- López, J., Gómez, Y., Rodríguez, F., Broglio, C., Vargas, J., & Salas, C. (2001). Spatial learning in turtles. *Animal Cognition*, 4(1), 49-59. doi:10.1007/s100710100091
- Lozano, Y. R., Serafín, N., Prado-Alcalá, R. A., Roozendaal, B., & Quirarte, G. L. (2013). Glucocorticoids in the dorsomedial striatum modulate the consolidation of spatial but not procedural memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 101, 55-64. doi:10.1016/j.nlm.2013.01.001
- Margulies, C., Tully, T., & Dubnau, J. (2005). Deconstructing memory in *Drosophila*. *Current Biology: CB*, 15(17), R700-R713. doi:10.1016/j.cub.2005.08.024

- McAroe, C. L., Craig, C. M., & Holland, R. A. (2016). Place versus response learning in fish: a comparison between species. *Animal Cognition*, 19(1), 153-161. doi:10.1007/s10071-015-0922-9
- McDonald, R. J., & White, N. M. (1994). Parallel information processing in the water maze: Evidence for independent memory systems involving dorsal striatum and hippocampus. *Behavioral and Neural Biology*, 61(3), 260-270. doi:10.1016/S0163-1047(05)80009-3
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873-904. doi:10.1152/physrev.00041.2006
- McEwen, B. S., & Akil, H. (2020). Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. *J Neurosci*, 40(1), 12-21. doi:10.1523/jneurosci.0733-19.2019
- McHaffie, J. G., Stanford, T. R., Stein, B. E., Coizet, V., & Redgrave, P. (2005). Subcortical loops through the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 28(8), 401-407. doi:10.1016/j.tins.2005.06.006
- Milner, B., Squire, L. R., & Kandel, E. R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20(3), 445-468. doi:10.1016/S0896-6273(00)80987-3
- Miyachi, S., Hikosaka, O., & Lu, X. (2002). Differential activation of monkey striatal neurons in the early and late stages of procedural learning. *Experimental Brain Research*, 146(1), 122-126. doi:10.1007/s00221-002-1213-7
- Morris, R. G. M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, 12(2), 239-260. doi:10.1016/0023-9690(81)90020-5
- Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297(5868), 681-683. doi:10.1038/297681a0
- Myers, B., McKlveen, J. M., & Herman, J. P. (2012). Neural Regulation of the Stress Response: The Many Faces of Feedback. *Cellular and Molecular Neurobiology*. doi:10.1007/s10571-012-9801-y
- National Research Council. (2011). *Guide for the care and use of laboratory animals* (8th ed.). Washington, DC: National Academy of Sciences.
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2005). *Lehninger Principles of Biochemistry*. W. H. Freeman.
- Nguyen, P. V., Abel, T., & Kandel, E. R. (1994). Requirement of a critical period of transcription for induction of a late phase of LTP. *Science*, 265(5175), 1104-1107. doi:10.1126/science.8066450
- NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. (2001). Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. In (pp. 65). México: SENASICA.
- Norris, D. O. (2007). *Vertebrate Endocrinology*: Elsevier Science.
- O'Doherty, J., Dayan, P., Schultz, J., Deichmann, R., Friston, K., & Dolan, R. J. (2004). Dissociable Roles of Ventral and Dorsal Striatum in Instrumental Conditioning. *Science*, 304(5669), 452-454. doi:10.1126/science.1094285

- Oitzl, M. S., & de Kloet, E. R. (1992). Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning. *Behavioral Neuroscience*, *106*(1), 62-71. doi:10.1037/0735-7044.106.1.62
- Packard, M., & McGaugh, J. (1992). *Double Dissociation of Fornix and Caudate Nucleus Lesions on Acquisition of Two Water Maze Tasks: Further Evidence for Multiple Memory Systems* (Vol. 106).
- Packard, M. G. (2009). Procedural Learning in Animals. In L. R. Squire (Ed.), *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 1077-1081). Oxford: Academic Press.
- Packard, M. G., Hirsh, R., & White, N. M. (1989). Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems. *The Journal of Neuroscience*, *9*(5), 1465-1472.
- Packard, M. G., & McGaugh, J. L. (1992). Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: Further evidence for multiple memory systems. *Behavioral Neuroscience*, *106*(3), 439-446. doi:10.1037//0735-7044.106.3.439
- Packard, M. G., & McGaugh, J. L. (1996). Inactivation of Hippocampus or Caudate Nucleus with Lidocaine Differentially Affects Expression of Place and Response Learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, *65*(1), 65-72. doi:10.1006/nlme.1996.0007
- Packard, M. G., & Teather, L. A. (1997). Double dissociation of hippocampal and dorsal-striatal memory systems by posttraining intracerebral injections of 2-amino-5-phosphonopentanoic acid. *Behavioral Neuroscience*, *111*(3), 543-551. doi:10.1037//0735-7044.111.3.543
- Paxinos, G., & Watson, C. (2007). *The rat brain in stereotaxic coordinates* (6th ed.). Burlington, MA: Academic Press.
- Payne, J., Jackson, E., Ryan, L., Hoscheidt, S., Jacobs, J., & Nadel, L. (2006). The impact of stress on neutral and emotional aspects of episodic memory. *Memory*, *14*(1), 1-16. doi:10.1080/09658210500139176
- Pinsker, H., Kupfermann, I., Castellucci, V., & Kandel, E. (1970). Habituation and Dishabituation of the GM-Withdrawal Reflex in *Aplysia*. *Science*, *167*(3926), 1740-1742. doi:10.1126/science.167.3926.1740
- Ponce-Lina, R., Serafín, N., Carranza, M., Arámburo, C., Prado-Alcalá, R., Luna, M., & Quirarte, G. (2020). Differential Phosphorylation of the Glucocorticoid Receptor in Hippocampal Subregions Induced by Contextual Fear Conditioning Training. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *14*. doi:10.3389/fnbeh.2020.00012
- Poo, M. M., Pignatelli, M., Ryan, T. J., Tonegawa, S., Bonhoeffer, T., Martin, K. C., . . . Stevens, C. (2016). What is memory? The present state of the engram. *BMC Biology*, *14*, 40. doi:10.1186/s12915-016-0261-6
- Quirarte, G. L., de la Teja, I. S., Casillas, M., Serafín, N., Prado-Alcalá, R. A., & Roozendaal, B. (2009). Corticosterone infused into the dorsal striatum selectively enhances memory consolidation of cued water-maze training. *Learning & Memory* *16*(10), 586-589. doi:10.1101/lm.1493609
- Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., Rodriguez-Oroz, M. C., Lehericy, S., Bergman, H., . . . Obeso, J. A. (2010). Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(11), 760-772. doi:10.1038/nrn2915

- Reiner, A., Jiao, Y., Del Mar, N., Laverghetta, A. V., & Lei, W. L. (2003). Differential morphology of pyramidal tract-type and intratelencephalically projecting-type corticostriatal neurons and their intrastriatal terminals in rats. *Journal of Comparative Neurology*, *457*(4), 420-440. doi:10.1002/cne.10541
- Reul, J. M., & de Kloet, E. R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, *117*(6), 2505-2511. doi:10.1210/endo-117-6-2505
- Robel, P., & Baulieu, E.-E. (1994). Neurosteroids: Biosynthesis and function. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *5*(1), 1-8. doi:10.1016/1043-2760(94)90114-7
- Roosendaal, B. (2000). Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, *25*(3), 213-238. doi:10.1016/S0306-4530(99)00058-X
- Roy, D. S., Muralidhar, S., Smith, L. M., & Tonegawa, S. (2017). Silent memory engrams as the basis for retrograde amnesia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *114*(46), E9972-e9979. doi:10.1073/pnas.1714248114
- Sandi, C., Loscertales, M., & Guaza, C. (1997). Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *European Journal of Neuroscience*, *9*(4), 637-642. doi:10.1111/j.1460-9568.1997.tb01412.x
- Schwabe, L., Schächinger, H., Kloet, E. R. d., & Oitzl, M. S. (2010). Corticosteroids Operate as a Switch between Memory Systems. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(7), 1362-1372. doi:10.1162/jocn.2009.21278 %M 19445601
- Schwabe, L., Wolf, O. T., & Oitzl, M. S. (2010). Memory formation under stress: Quantity and quality. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34*(4), 584-591. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.11.015
- Selye, H. (1941). Pharmacological Classification of Steroid Hormones. *Nature*, *148*(3742), 84-85. doi:10.1038/148084c0
- Shepherd, G. M. G. (2013). Corticostriatal connectivity and its role in disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(4), 278-291. doi:10.1038/nrn3469
- Siller-Pérez, C., Serafín, N., Prado-Alcalá, R. A., Roosendaal, B., & Quirarte, G. L. (2017). Glucocorticoid administration into the dorsolateral but not dorsomedial striatum accelerates the shift from a spatial toward procedural memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *141*, 124-133. doi:10.1016/j.nlm.2017.03.020
- Squire, L. R. (1986). Mechanisms of memory. *Science*, *232*(4758), 1612-1619. doi:10.1126/science.3086978
- Sutherland, R. J., & Rudy, J. W. (1988). Place learning in the Morris place navigation task is impaired by damage to the hippocampal formation even if the temporal demands are reduced. *Psychobiology*, *16*(2), 157-163. doi:10.3758/bf03333120
- Szabo, S., Tache, Y., & Somogyi, A. (2012). The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief "letter" to the editor# of nature. *Stress*, *15*(5), 472-478. doi:10.3109/10253890.2012.710919

- Teather, L. A., Packard, M. G., Smith, D. E., Ellis-Behnke, R. G., & Bazan, N. G. (2005). Differential induction of c-Jun and Fos-like proteins in rat hippocampus and dorsal striatum after training in two water maze tasks. *Neurobiology of Learning and Memory*, *84*(2), 75-84. doi:10.1016/j.nlm.2005.03.006
- Thompson, R. F., & Spencer, W. A. (1966). Habituation: A model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychological Review*, *73*(1), 16-43.
- Tonegawa, S., Morrissey, M. D., & Kitamura, T. (2018). The role of engram cells in the systems consolidation of memory. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(8), 485-498. doi:10.1038/s41583-018-0031-2
- Ungerleider, L. G., Doyon, J., & Karni, A. (2002). Imaging Brain Plasticity during Motor Skill Learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, *78*(3), 553-564. doi:10.1006/nlme.2002.4091
- Vanelzakker, M. B., Zoladz, P. R., Thompson, V. M., Park, C. R., Halonen, J. D., Spencer, R. L., & Diamond, D. M. (2011). Influence of Pre-Training Predator Stress on the Expression of c-fos mRNA in the Hippocampus, Amygdala, and Striatum Following Long-Term Spatial Memory Retrieval. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *5*, 30-30. doi:10.3389/fnbeh.2011.00030
- Voorn, P., Vanderschuren, L. J., Groenewegen, H. J., Robbins, T. W., & Pennartz, C. M. (2004). Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends in Neurosciences*, *27*(8), 468-474. doi:10.1016/j.tins.2004.06.006
- Vouros, A., Gehring, T. V., Szydlowska, K., Janusz, A., Tu, Z., Croucher, M., . . . Vasilaki, E. (2018). A generalised framework for detailed classification of swimming paths inside the Morris Water Maze. *Scientific Reports*, *8*(1), 15089. doi:10.1038/s41598-018-33456-1
- Watanabe, S., & Shinozuka, K. (2020). Spatial learning in Japanese eels (*Anguilla japonica*). *Animal Cognition*, *23*(1), 233-236. doi:10.1007/s10071-019-01320-y
- Whishaw, I. Q., Mittleman, G., Bunch, S. T., & Dunnett, S. B. (1987). Impairments in the acquisition, retention and selection of spatial navigation strategies after medial caudate-putamen lesions in rats. *Behav Brain Res*, *24*(2), 125-138. doi:10.1016/0166-4328(87)90250-6
- White, N. M., & Bohbot, V. D. (2017a). *Multiple memory systems in humans and rodents*: Elsevier.
- White, N. M., & Bohbot, V. D. (2017b). Multiple Memory Systems in Humans and Rodents☆. In *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*: Elsevier.
- White, N. M., & McDonald, R. J. (2002). Multiple parallel memory systems in the brain of the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, *77*(2), 125-184. doi:10.1006/nlme.2001.4008
- Wiegert, O., Joëls, M., & Krugers, H. (2006). Timing is essential for rapid effects of corticosterone on synaptic potentiation in the mouse hippocampus. *Learning & Memory*, *13*(2), 110-113. doi:10.1101/lm.87706
- Willuhn, I., Sun, W., & Steiner, H. (2003). Topography of cocaine-induced gene regulation in the rat striatum: relationship to cortical inputs and role of

- behavioural context. *European Journal of Neuroscience*, 17(5), 1053-1066.  
doi:10.1046/j.1460-9568.2003.02525.x
- Xu, Z. C., Wilson, C. J., & Emson, P. C. (1989). Restoration of the corticostriatal projection in rat neostriatal grafts: electron microscopic analysis. *Neuroscience*, 29(3), 539-550. doi:10.1016/0306-4522(89)90129-2
- Yin, H. H., & Knowlton, B. J. (2006). The role of the basal ganglia in habit formation. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(6), 464-476.  
doi:10.1038/nrn1919
- Yin, H. H., Mulcare, S. P., Hilário, M. R. F., Clouse, E., Holloway, T., Davis, M. I., . . . Costa, R. M. (2009). Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill. *Nature Neuroscience*, 12(3), 333-341. doi:10.1038/nn.2261
- Zhang, R., Packard, B. A., Tauchi, M., D'Alessio, D. A., & Herman, J. P. (2009). Glucocorticoid regulation of preproglucagon transcription and RNA stability during stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(14), 5913-5918.  
doi:10.1073/pnas.0808716106