



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

La Oxitocina y su receptor en la regulación de la conducta  
paterna del gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*).

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

BIÓLOGA

PRESENTA:

ALEJANDRA MIRAMONTES PALOMO

DIRECTOR DE TESIS

DR. LUIS OSCAR ROMERO MORALES



Facultad de Estudios Superiores  
**IZTACALA**

Los Reyes Iztacala, Edo de México, julio de 2023.



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.

## **Agradecimientos**

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por abrirme sus puertas y por la oportunidad de poder estudiar la carrera de Biología.

Agradezco a la Facultad de Estudios Superiores Iztacala por abrirme las puertas desde el momento en que aprobé mi examen de selección, donde conocí a increíbles personas como mis profesores, siempre estuvieron dispuestos a compartir un poco más de lo necesario durante todo este tiempo.

Esta investigación fue financiada por el Programa de Apoyo a Proyectos de Innovación Tecnológica (PAPIIT) IA 205721.

**Agradezco a mi director de tesis:** Dr. Luis Oscar Romero Morales

**Agradezco a mis sinodales:**

Dra. Juana Alba Luis Díaz

M. en C. Brenda Magaly García Saucedo

M. en C. Carmen Álvarez Rodríguez

Dr. Rodolfo Cárdenas Reygadas

## **Dedicatoria**

**Josefina Palomo:** Si dijera todo haría otra tesis, gracias por tanto y por todo, porque me enseñaste a no rendirme nunca con la famosa frase “¿y qué no puedes?” ... la cual fue el inicio de muchos retos en mi existencia, donde siempre estuviste respaldándome, gracias por aceptar mis loqueras y gustos raros, por ser mi madre en todo sentido, por apoyar cada gusto, cada actividad, cada decisión, gracias por ser inspiración y cuidarme siempre. TE AMO JOSEFINA

**Ricardo Parra:** Tu llegaste a mi vida de una forma tan especial y le diste un cambio de 360°, del cual estoy agradecida. Gracias por tantas experiencias juntos, por cuidarme, por dejarte cuidar, por ser tú, con el que me dicen “se ven super bonitos juntos”, por ser mi amigo, mi esposo y mi amante, por ser paciente y apoyarme en todo momento, por las peleas que nos han hecho más fuertes y nos han dejado más aprendizajes, por enseñarme a vivir de una forma más loca y divertida y sacar de mi la verdadera personalidad dormida, TE AMO, gracias por ese “¿Te invito un café?”, que se convirtió en una historia de amor que lleva 10 años y todos los que faltan. Siempre SEREMOS BRIGADA porque ALGO COMO LO NUESTRO NO EXISTE, en esta vida y en las que siguen.

**Alejandro Miramontes:** Siempre estuviste conmigo, a pesar de pelear tanto por ser tan iguales, fomentaste mi amor por la UNAM y hoy puedes decir que tienes una hija egresada de ¡la UNAM!.

**Antonia Palomo:** La tía que siempre confió en mí y nunca dudo de lo que puedo lograr, que me defendía y siempre dijo que yo era su única sobrina.

**Paola Jiménez (La jota):** Gracias por la paciencia en las horas, días, meses en los cuales me leías y escuchabas, motivándome a terminar esto y a siempre ser mejor en todo. Te adoro.

**Misael Soteno:** Por siempre estar, en cada momento, por aguantar a mi morra de los pulmones de 4° semestre y que de ahí no nos soltamos.

**Miguel Alvarado:** Hermanito gracias por estar, hasta cuando las cosas se pusieron super extremas, gracias por cuidarme en cada operativo y gracias por todos los “sorbitos”.

**Orlando Hernández:** Chaparrito de sol, gracias por las llamadas de mil horas a cualquier hora y en cualquier momento y siempre estar, te adoro.

**Omar Ortega:** Por ser el morrito que no me mandó al diablo cuando lo regañé para que terminara el CCH y estar siempre presente en todos los momentos de mi existir, buenos, malos, etc.

**Ricardo Belmont:** Tú sabes la razón, mil mil gracias por darle euforia a mi existir.

**Cofradía señor conejito:** Por TODAS las horas y horas y horas de pláticas, donde pude expresarme de manera libre y en confianza.

**Ernesto Márquez:** Por siempre estar apoyando en todo y darme la confianza de que todo es posible.

**Enrique Martínez:** Que siempre me motivó a entrar a UNAM desde que me conoció y que ha sido el mejor veterinario que mis enanos pueden tener.

**Ricardo Medina Ortiz:** Ha sido mi profesor, mi amigo, siempre me motivó a ser mejor y no caer en ningún aspecto (emocional y académico) y por confiarme a la princesa más latosa, peluda y de ojazos que amo con todo mi corazón.

**Sergio Stanford:** Por ser de los mejores profesores que pude tener, que supo exigirme más y más porque confiaba en mí.

**Enrique Salas:** Por cuidarme desde niña, siempre apoyarme, pintar mi avión en el piso, jugar conmigo, prepararme tortas de pierna y ser el mejor tío.

**Jaime Salas:** Mi colega, que siempre ha estado al pendiente y me adoptó como sobrina.

**Dr. Luis Romero:** Mi asesor que me adoptó en el laboratorio, fue paciente, comprensivo y siempre estuvo dispuesto a resolver todas las dudas del mundo.

**Pablo Rodríguez Gómez:** Que sin saberlo ha hecho de mí una persona más segura y que puede confiar en su talento, que sus abrazos siempre fueron tan sinceros y reparaban hasta el corazón más roto. TE ADORO MAESTRO.

**A mis niñas y niños: Emiliano, Felipe, Aurora, Caliope, Chueco, Gati (Decadencia), Tomasa, Vagabunda, Güerito:** los cuales me enseñaron el amor incondicional, se desvelaron conmigo, esperaban a que pudiera jugar con ellos después de hacer tareas y me esperaban cuando regresaba de práctica.

**Por último, gracias Reina Leona** que no te rendiste a pesar de miles de circunstancias que a veces no favorecen, por aceptar los retos y mejorar cada día, gracias porque con paciencia y amor ahora eres una mujer segura y libre que hace lo que quiere y logra lo que se propone, la mini Ale está muy feliz de esta versión renovada y libre que eres hoy.

***Nunca olvides que “Eres la p\*ta ama”***

**Mil Gracias a todos los cantantes** que estuvieron presentes en el soundtrack de mi vida mientras cursaba la Universidad, mientras reía, lloraba, gritaba, hacía tareas, me desvelaba, recolectaba, me picaban los moscos, me ahogaba, subía y bajaba cerros, me moría con mis alergias etc.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
Conducta paterna.....	2
Bases hormonales de la conducta paterna.....	3
Prolactina .....	3
Progesterona.....	4
Testosterona .....	5
Vasopresina .....	7
Oxitocina .....	8
Receptor de oxitocina.....	11
Bases neurales de la conducta paterna.....	12
Características de la especie de estudio .....	14
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>15</b>
<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>18</b>
<b>OBJETIVO</b> .....	<b>18</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>19</b>
Animales .....	19
Cuantificación de oxitocina.....	20
Inmunohistoquímica para el receptor a oxitocina.....	20
Análisis de las imágenes.....	21
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>23</b>
Conducta paterna.....	23
Concentraciones de OT .....	24
Receptor a OT.....	25
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>28</b>
Conducta paterna.....	28
Concentraciones de oxitocina en plasma .....	28
Receptor de Oxitocina.....	28
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	<b>31</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>32</b>

## RESUMEN

En los roedores biparentales, la conducta paterna juega un papel importante en la supervivencia de las crías. Sin embargo, los mecanismos neuroendocrinos que subyacen a la conducta paterna están pobremente entendidos. Entre las hormonas asociadas al inicio de los cuidados paternos se encuentran la prolactina, la testosterona, sus metabolitos, estradiol y dihidrotestosterona, y los neuropéptidos, vasopresina y oxitocina (OT). El objetivo del presente estudio fue determinar la participación de la OT y su receptor (OTR) en la regulación de la conducta paterna del gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*), a través de la asociación entre el despliegue de la conducta paterna y la concentración periférica de OT, así como la presencia de OTR en el área preóptica media (mPOA), el lecho del núcleo de la estría terminalis (BNST), la amígdala media (MeA) y el bulbo olfatorio (OB), núcleos que constituyen parte del circuito neural de la conducta parental. A través de breves exposiciones a las crías fueron seleccionados 10 machos paternos y 10 machos agresivos con las crías, todos sin experiencia sexual. Posteriormente, fueron sometidos a pruebas de conducta paterna, con crías ajenas de la especie. Inmediatamente después se obtuvieron muestras sanguíneas para cuantificar las concentraciones de OT. Enseguida cinco machos de cada grupo fueron anesteciados y perfundidos intracardialmente y se obtuvo tejido cerebral. Se realizaron las inmunohistoquímicas para OTR. Los machos paternos tuvieron significativamente más altas concentraciones de OT en plasma que los machos agresivos. Asimismo, los machos paternos tuvieron significativamente un número mayor de células inmunorreactivas (ir) a OTR en el mPOA y BNST, que los machos agresivos. Los resultados de este estudio sugieren que la OT y el OTR están involucrados en la regulación de la conducta paterna del gerbo de Mongolia.

## INTRODUCCIÓN

### Conducta paterna

Los cuidados paternos en los mamíferos no suelen ser comunes, esto es debido a que la hembra tiene el papel principal de cuidar sus crías (Maier, 2001). Sin embargo, alrededor del 5% de las especies de estos vertebrados, el macho participa significativamente en el cuidado de sus hijos (Clutton-Brook, 1991). La conducta paterna está presente en algunas especies de primates, carnívoros, perisodáctilos y roedores (Kleiman & Malcolm, 1981). La conducta paterna se define como cualquier actividad que realiza el macho en beneficio de las crías, que aumenta su supervivencia (Clutton-Brook, 1991).

Los cuidados paternos en los roedores se asocian al apareamiento monogámico; estos cuidados se clasifican en directos e indirectos (Tabla 1); los primeros se relacionan con las actividades que tienen un efecto inmediato en las crías, y los indirectos tienen un beneficio directo sobre la hembra, reduciendo el gasto energético e incrementando la sobrevivencia (Kleiman & Malcolm, 1981).

Se han realizado estudios en roedores, como el ratón de California (*Peromyscus californicus*), el hámster enano (*Phodopus campbelli*), el ratón de los volcanes (*Neotomodon alstoni*), gerbos de Mongolia (*Meriones unguiculatus*), para conocer las bases hormonales de las conductas paternas. La información generada hasta hoy sobre el estudio de la conducta paterna arroja que ésta es dependiente de la regulación hormonal (Trainor y Marler, 2001; Romero-Morales *et al.*, 2018; Martínez *et al.*, 2015).

**Tabla 1.** Cuidados directos e indirectos (según Elwood, 1983).

TIPOS DE CUIDADOS	COMPORTAMIENTO	DESCRIPCIÓN
CUIDADOS DIRECTOS	Acicalamiento	Limpieza y acicalamiento; principalmente en la región perianal.
	Abrigo	Protección a las crías y conservación del calor.
	Olfateo	Reconocimiento de las crías mediante su aroma.
	Recuperación de crías	Regresarlas al nido tomándolas por el dorso y evitar la depredación
	Sociabilización	Asistencia a las crías en la exploración de su ambiente.
CUIDADOS INDIRECTOS	Construcción y mantenimiento del nido	Construcción de madrigueras, nidos y su mantenimiento.
	Proveer alimento	Almacenamiento de alimento para la hembra y las crías.
	Vigilancia del nido	Alertar a la hembra y a las crías de depredadores.

### **Bases hormonales de la conducta paterna**

En los machos de los roedores con cuidados paternos ocurren cambios hormonales que no han sido observados en machos de especies con cuidados uniparentales, lo que indica que la conducta paterna, como la materna, es regulada por hormonas, tales como, la prolactina, la progesterona, la testosterona y sus metabolitos, así como los neuropéptidos vasopresina y oxitocina (OT) (Brown, 1985, Lonstein *et al.*, 2015; Bales y Saltzman, 2017).

### **Prolactina**

La prolactina es una hormona polipeptídica que se produce en la adenohipófisis, su secreción está regulada por el hipotálamo y su inhibición es dada por la dopamina, se transporta activamente a regiones neurales específicas las cuales van a intervenir en la conducta materna, principalmente en el área preóptica media (mPOA) (Bridges *et al.*, 1997); en algunos estudios se ha relacionado la concentración alta de prolactina con la presencia de cuidados paternos (Gubernick & Nelson, 1989).

En el gerbo de Mongolia, se han observado aumentos en la concentración de prolactina asociados a una mayor interacción entre el macho y las crías durante el postparto (Brown, 1985). En el ratón de California, las concentraciones de prolactina en plasma se elevan en machos que participan en el cuidado de las crías, especialmente en ratones que viven con su pareja desde el apareamiento y durante la gestación (Gubernick & Nelson, 1989). Sin embargo, se desconoce si el incremento de esta hormona durante la exhibición de la conducta paterna es causa o efecto.

En el hámster enano se realizó un estudio experimental, en el cual se analizó el efecto de la supresión de prolactina hipofisaria en la regulación de la conducta paterna de este roedor, mostró que la administración intramuscular de dos agonistas para los receptores dopaminérgicos, bromocriptina (agonista de los receptores D1 y D2) y cabergolina (agonista del receptor D2), ocasionaron disminución de los niveles de prolactina hipofisaria, pero no afectaron la conducta paterna, por lo cual se concluyó que la prolactina hipofisaria no participa en la regulación de la conducta paterna de este roedor (Brooks *et al.*, 2005).

### **Progesterona**

Es una hormona esteroide, precursora de los andrógenos, en machos se produce en las glándulas suprarrenales e hígado (Schneider *et al.*, 2003). En el ratón de California, los machos que se convirtieron en padres tuvieron concentraciones de esta hormona en plasma significativamente más bajas, en comparación con los machos sin experiencia sexual, indicando que esta tiene un papel inhibitorio en la exhibición de cuidados paternos; además se observó que al noquear el gen del receptor de la progesterona se reduce la conducta de infanticidio y un aumento en los cuidados paternos (Schneider *et al.*, 2003). En machos de hámster enano, se ha observado

que las concentraciones de progesterona fueron altas desde el día 7 de gestación hasta el día del nacimiento de las crías. Después del nacimiento las concentraciones de esta hormona disminuyeron significativamente, ésto refuerza la idea del papel inhibitorio de la progesterona en la conducta paterna (Schum y Wynne-Edwards, 2005).

## **Testosterona**

La testosterona es sintetizada en las células de Leydig a partir de colesterol, aunque en las glándulas suprarrenales también se producen en pequeñas cantidades. Esta hormona tiene diferentes efectos: regula la espermatogénesis, estimula la aparición de los caracteres sexuales secundarios, regula la conducta agresiva (Jara, 2001; Greenspan y Gardner, 2005), copulatoria y la conducta paterna (Monaghan y Glickman, 1992; Trainor y Marler, 2001).

Los primeros estudios que correlacionan la conducta paterna con la testosterona, indicaron que, en los roedores, como el gerbo de Mongolia, el hámster enano y el ratón de California, ocurre un incremento en las concentraciones periféricas de esta hormona durante la preñez, seguido por una disminución después del nacimiento de las crías (Brown *et al.*, 1995; Reburn y Wynne-Edwards, 1999; Gleason y Marler, 2010). Esta disminución en las concentraciones de testosterona llevó a creer que, en los mamíferos, esta hormona tiene un efecto inhibitorio en la conducta paterna.

Otro estudio señala, que las concentraciones periféricas de testosterona en los machos del gerbo de Mongolia se mantienen sin cambios significativos durante su ciclo reproductivo. Además, en los machos que permanecen con su pareja y sus crías proporcionando cuidados paternos, las concentraciones de testosterona fueron significativamente mayores que en los que permanecieron aislados, lo cual sugiere

que la testosterona podría facilitar la exhibición de cuidados paternos y no inhibirlos, como se creyó inicialmente. Los machos de este roedor exhiben altos niveles de agresión al mismo tiempo que proporcionan cuidados a sus crías (Luis *et al.*, 2010). Estos hallazgos indican, entonces, que no hay un “trade off” entre conducta paterna y agresión, y que la testosterona no solo regula la conducta agresiva y copulatoria, sino también la paternal.

En el ratón de California, se demostró que la testosterona es necesaria para la exhibición de la conducta paterna; en este ratón la castración reduce el tiempo invertido en el cuidado paterno, mientras que la administración de T a machos castrados incrementa las actividades paternas, por arriba de lo observado en machos en los que se simuló la castración. Entonces, estos resultados indican que en esta especie la testosterona tiene un papel facilitador de la conducta paterna (Trainor y Marler, 2001). Además, en el ratón de California, al colocar implantes subcutáneos de testosterona o estradiol + fadrozol (un inhibidor de la aromatasa), demostraron que la testosterona no regula de manera directa la conducta paterna, sino que lo hace a través de su conversión a estradiol (Trainor y Marler, 2002). Otro trabajo reporta que la actividad de la aromatasa, enzima que participa en la conversión de testosterona a estradiol, es significativamente más alta, en el área preóptica media (mPOA) de los machos que participan en el cuidado de sus crías, respecto a los machos apareados sin crías. Estos resultados sugieren que el incremento en la conversión de testosterona a estradiol contribuye al despliegue de la conducta paterna (Trainor *et al.*, 2003).

En el ratón de los volcanes se determinó que el incremento en las concentraciones de T, ocasionado por la administración de esta hormona, está involucrado en los

mecanismos neuroendócrinos que inhiben la agresión hacia las crías y facilitan el inicio de la conducta paterna (Luis *et al.*, 2017).

En el gerbo de Mongolia, se determinaron los efectos de la testosterona y sus metabolitos, estradiol y dihidrotestosterona, en la regulación de la conducta paterna. La administración de testosterona, estradiol y dihidrotestosterona, inhibió la conducta infanticida y facilitó la exhibición de cuidados paternos. Estos resultados sugieren que en este roedor la conducta paterna es regulada, a nivel neural, a través de las vías estrogénica y androgénica (Martínez *et al.*, 2015). Estos resultados son apoyados por el hecho, que machos paternales presentan en mPOA y BNST una mayor cantidad de receptores de estrógenos tipo alfa y de andrógenos, que los machos infanticidas (Martínez *et al.*, 2019; Romero Morales *et al.*, 2021).

### **Vasopresina**

Es una hormona peptídica, que se sintetiza en los núcleos hipotalámicos supraópticos y paraventriculares; se almacena en la neurohipófisis y su regulación va a depender de la osmolaridad, esta hormona es metabolizada en el hígado y riñón (Jara, 2011). Se ha demostrado que la vasopresina participa en el establecimiento de la pareja en especies que presentan monogamia (Wynne-Edwards, 2001).

En el ratón de la pradera, la colocación de implantes de arginina-vasopresina en el septo lateral, produce un aumento en los cuidados paternales, y que la expresión del gen de la vasopresina aumenta al momento del nacimiento de las crías (Wang *et al.*, 1994).

## Oxitocina

Es un neuropéptido formado por nueve aminoácidos: cisteína-tirosina-isoleucina-glutamina-asparagina-cisteína-prolina-leucina-glicina con un puente de azufre entre las dos cisteínas (Lee *et al.*, 2009; Fig. 1). La oxitocina (OT) es sintetizada en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo, es transportada mediante axones hasta la porción posterior de la neurohipófisis. Esta hormona ha sido conocida por ejercer funciones a nivel periférico, como contracciones uterinas y lactancia. Posteriormente se observó que, además de sus efectos periféricos, la OT intervenía a nivel central modulando comportamientos como el materno (Pedersen *et al.*, 1992), el reproductivo (Caldwell *et al.*, 1993), y en el establecimiento de vínculos sociales. Actualmente se realizan investigaciones sobre el efecto de la OT en distintos comportamientos sociales como el agresivo, el emparejamiento o conformación de pareja, el parental y el reproductivo (Lee *et al.*, 2009).

Parte de las funciones de la OT son modular los reflejos neuroendocrinos, así como el establecimiento de conductas sociales que se vinculan con la reproducción y el cuidado de la descendencia (Gimpl & Fahrenholz, 2001).

En el ratón de California se reportaron cambios en las concentraciones de OT durante el ciclo reproductivo, disminuyendo antes del parto y permaneciendo bajos en el postparto. También se demostró que las concentraciones de OT plasmática no tienen cambios significativos entre los machos agresivos y los que presentan conductas paternas (Gubernick *et al.*, 1995). Sin embargo, otros estudios realizados en el topillo de la pradera (*Microtus ochrogaster*) y en el de montaña (*Microtus montanus*), se han observado incrementos en la expresión del gen de OT al momento de convertirse en padres (Wang *et al.*, 2000).

En el topillo mandarín (*Microtus mandarinus*) machos apareados con una hembra, que son expuestos repetidamente a crías de la especie y los que se convirtieron en padres primerizos, proporcionan más cuidados paternos que los machos vírgenes. Asimismo, estos machos presentan un incremento en la expresión del RNAm de la OT y su receptor en el núcleo paraventricular y el núcleo supraóptico del hipotálamo que los machos vírgenes (Song *et al.*, 2010). Li *et al.* (2015) mostraron que en el topillo mandarín, los machos vírgenes con una respuesta paterna alta (frecuencia de lamidos y acicalamiento) tuvieron una mayor cantidad de neuronas inmunoreactivas a OT en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo, en comparación con los machos con una respuesta paterna baja. En un estudio subsecuente, del topillo mandarín se observó que los padres que son padres por segunda vez, despliegan más cuidados paternos que los padres primerizos, lo cual sugiere que la experiencia paterna influye significativamente en los niveles de la conducta paterna, y que la cantidad de cuidados paternos se asocia con la presencia del receptor de la OT, en el núcleo accumbens y MeA (Wang *et al.*, 2018). Yuan *et al.* (2019) compararon las concentraciones periféricas de OT y la expresión del receptor de este neuropéptido en la mPOA, entre padres primerizos y machos vírgenes del topillo mandarín, encontrando que los machos que son padres tienen significativamente concentraciones más altas de OT y una notable presencia de su receptor en el mPOA comparados con los machos vírgenes.



## Receptor de oxitocina

Es un polipéptido de 389 aminoácidos, presenta 7 dominios transmembrana, pertenece a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (GPCR) de la familia de la rodopsina (familia A). Este receptor tiene la capacidad de unirse a la oxitocina, vasopresina y arginina, ocasionando respuestas diferentes (Gimpl & Fahrenholz, 2001; Fig. 2).

Se ha observado la presencia de este receptor en áreas neurales, como el núcleo paraventricular, núcleo supraóptico y núcleos accesorios del hipotálamo, encontrando concentraciones de 1000 pg/mL. Estudios demostraron que elementos como zinc divalente, magnesio, níquel, manganeso y cationes de cobalto, pueden aumentar la afinidad de OTR, ya que tiene una modulación directa de su sitio de unión, y promueven un cambio de estructura de OT, lo que facilita la unión al receptor (Bussnelli & Chini, 2018).

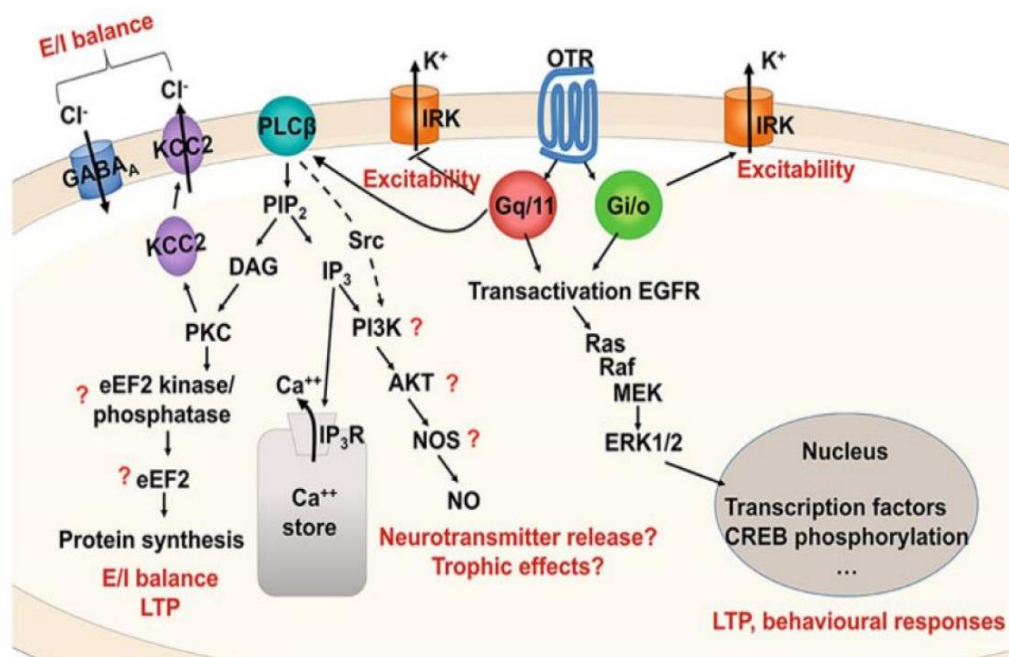


Figura 2. Receptor de oxitocina.

## **Bases neurales de la conducta paterna**

Las bases neurales del comportamiento materno en los mamíferos han sido ampliamente estudiadas, utilizando como modelo principal, a la rata de laboratorio. El conocimiento generado por estos estudios puntualiza que varias regiones del cerebro anterior participan en la regulación de la conducta materna (Factor *et al.*, 1993; Fleming *et al.*, 1980; Hansen *et al.*, 1991; Koch y Ehret, 1991; Numan e Insel, 2003). Las hembras vírgenes de la rata de laboratorio cepa Wistar, cuando son expuestas a crías de la misma especie pueden aproximarse e interaccionar maternalmente, pero también pueden evitarlas. Esta dualidad conductual de interacción maternal o evitación hacia las crías implica a varias regiones hipotalámicas: un circuito facilitador que incluye el área preóptica media (mPOA), el lecho del núcleo de la estría terminalis (BNST), y un circuito inhibitorio integrado por núcleo hipotalámico anterior, en el núcleo del hipotálamo ventromedial y el núcleo periacueductal (Numan e Insel, 2003). Tanto el circuito facilitador, como el inhibitorio de la regulación de la conducta materna, tienen múltiples conexiones con regiones anatómicas, como la amígdala (MeA), que recibe proyecciones del bulbo olfatorio (BO) (Rilling, 2013).

La utilización de lesiones electrolíticas y de marcadores de actividad neural, como c-Fos, se identificó que varias regiones que forman parte del circuito neural que regula la conducta materna, forma también parte del circuito neural que regula la conducta paterna (Lee y Brown, 2007; Kirkpatrick *et al.*, 1994; Romero-Morales *et al.*, 2018).

En el ratón de California, lesiones electrolíticas en mPOA, MeA y núcleo accumbens, ocasionan una disminución en el tiempo invertido en el acicalamiento (Lee y Brown, 2007). En el ratón de la pradera, utilizando a c-Fos como marcador de actividad neural, se encontró que la interacción con las crías activa regiones como, el mPOA,

MeA, BNST y el septo lateral (Kirkpatrick *et al.*, 1994). Recientemente, en el gerbo de Mongolia, utilizando a c-Fos como marcador de actividad neural, se observó que los machos paternos tienen una mayor presencia de marcas inmunorreactivas a c-FOS en mPOA y BNST en comparación con los machos agresivos con las crías (Romero-Morales *et al.*, 2018). Los resultados de estos estudios indican que áreas como el mPOA, BNST, BO y MeA que forman parte del circuito neural de la conducta materna, también forman parte del circuito neural de la conducta paterna.

### Características de la especie de estudio

El gerbo de Mongolia es un roedor que habita en Asia oriental, perteneciente a la familia Muridae, es un organismo miomorfo de tamaño mediano; habita en grupos dentro de túneles formando nidos. El tamaño del organismo puede ser de 95 a 180 mm sin considerar la cola, puede tener un peso de 60 a 100 gramos en machos y 50 a 55 gramos en hembras. Los gerbos de Mongolia son de color amarillo cremoso, similar al color de la arena (Waiblinger, 2010; Fig. 3). Alcanzan la madurez sexual entre los 70 a 85 días de edad, se le considera una especie monógama, en la cual el macho participa de manera activa en el cuidado de las crías (Gulotta, 1971). Ambos sexos contribuyen a la construcción del nido y el cuidado de las crías hasta el destete, permaneciendo como pareja (Batsaikhan y Tsytsulina, 2016; Waiblinger, 2010; Van Veen, 1999).

El periodo de gestación dura entre 24 y 26 días, la camada es de aproximadamente 4 a 6 crías, éstas al nacimiento tienen un peso entre 2.5 a 3.5 gramos, las crías nacen con los ojos y canales auditivos cerrados y sin pelo (Waiblinger, 2010).



**Figura 3.** Gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*)

## ANTECEDENTES

La participación de la OT y su receptor en los mecanismos neuroendocrinos implicados en el inicio de la conducta materna, particularmente en la en la rata de laboratorio (*Rattus norvegicus*), ha sido ampliamente estudiados (Numan, 2007; Bosch y Neumann 2012; Lonstein *et al.*, 2015; Yoshishara *et al.*, 2018). Sin embargo, pocos estudios se han realizado sobre la función de este neuropéptido en la regulación neuroendocrina de la conducta paterna. Estos estudios se han realizado principalmente en especies de roedores monógamos, en las cuales el macho participa en el cuidado de sus hijos (Yoshishara *et al.*, 2018). Para analizar la función de este neuropéptido en especies monógamas en la regulación de la conducta paterna se ha asociado con la concentración de OT y la presencia de su receptor en áreas neurales que participan en la regulación de la conducta paterna, como el mPOA, BNST y MeA (Perea-Rodríguez *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2018; Yuan *et al.*, 2019). En el topillo de la pradera los machos con experiencia paterna tienen mayor número de neuronas inmunoreactivas a oxitocina en el núcleo paraventricular del hipotálamo que los machos vírgenes (Kenkel *et al.*, 2014). En el ratón de California, padres primerizos tienen significativamente menor expresión del RNAm del receptor de la OT en BNST que los machos vírgenes, a pesar, que los padres mostraron latencias de inicio de la conducta paterna más cortas que los machos vírgenes. En otras áreas, como mPOA y MeA no se observaron diferencias significativas en la expresión del RNAm de la OT, entre padres y machos vírgenes (Perea-Rodríguez *et al.*, 2015). En el topillo mandarín machos apareados con una hembra, que son expuestos repetidamente a crías de la especie y padres primerizos, proporcionan más cuidados paternos que los machos vírgenes. Asimismo, estos machos presentan un incremento en la expresión del RNAm de la OT y su receptor en el núcleo paraventricular y el núcleo supraóptico del

hipotálamo que los machos vírgenes (Song *et al.*, 2010). Li *et al.* (2015) mostraron que en el topillo mandarín, machos vírgenes con una respuesta paterna alta (frecuencia de lamidos y acicalamiento) tuvieron una mayor cantidad de neuronas inmunorreactivas a OT en el núcleo paraventricular y supraóptico del hipotálamo, en comparación con los machos de una respuesta paterna baja. Un estudio subsecuente, del topillo mandarín señala que los padres, por segunda vez, despliegan más cuidados paternos que los padres por primera vez, lo cual sugiere que la experiencia paterna influye significativamente en un aumento de las concentraciones de esta hormona, y que la cantidad de cuidados paternos se asocia con la presencia del receptor de la OT, en el núcleo accumbens y MeA (Wang *et al.*, 2018). Yuan *et al.* (2019) compararon las concentraciones periféricas de OT y la expresión del receptor de este neuropéptido en la mPOA, entre padres primerizos y machos vírgenes del topillo mandarín, encontrando que los machos que son padres tienen significativamente concentraciones más altas de OT y una notable presencia de su receptor en el mPOA que los machos vírgenes. Aunque los resultados de estos estudios sugieren que la OT y su receptor están involucrados en los mecanismos neuroendocrinos que regulan la conducta paterna, la mayoría de ellos utilizan diseños experimentales, en los que realizan comparaciones entre padres primerizos o por segunda vez, y machos vírgenes. En estos diseños no se están controlando variables, como experiencia sexual y paterna, por lo que los incrementos de OT o su receptor con respecto a los machos vírgenes podrían ser causados por la experiencia sexual y/o paterna y no estar relacionada con el nivel de cuidados paternos. Por otra parte, la OT, en especies monógamas también participa en el establecimiento de la pareja, además de estar involucrada en los mecanismos neuroendocrinos que regulan la conducta copulatoria (Yoshihara *et al.*, 2018). En este contexto, en la presente tesis

se cuantificó la concentración de OT y la presencia del receptor de la OT en mPOA, BNST, MeA y bulbo olfatorio (OB), áreas neurales que forman parte del circuito neural de regulación de la conducta parental (Lonstein *et al.*, 2015; Horrel *et al.*, 2018), en machos vírgenes del gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) que despliegan cuidados paternos, utilizando como grupo de comparación a machos vírgenes agresivos con las crías de su especie.

## **HIPÓTESIS**

Si la OT y OTR participan en la regulación de la conducta paterna en el gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*), se espera que los machos vírgenes de este roedor que son paternos con las crías de su especie tengan significativamente una concentración periférica más alta de OT, así como una mayor presencia del OTR en mPOA, BNST, MeA y OB.

## **OBJETIVO**

Determinar la participación de la OT y OTR en la regulación de la conducta paterna del gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*), a través de la asociación entre el despliegue de esta conducta y la concentración periférica de OT, así como la presencia de OTR en mPOA, BNST, MeA y OB.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Animales

En este estudio se utilizaron machos vírgenes adultos del gerbo de Mongolia, con una edad de 180 a 210 días. Los animales fueron obtenidos de una colonia establecida en el Laboratorio de Biología de la Reproducción de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM. La colonia se mantuvo bajo condiciones estándar de laboratorio, con un fotoperiodo invertido de 12:12 h luz-oscuridad, a una temperatura entre 17°C y 21°C. Los gerbos fueron alimentados con nutricubos para roedores pequeños (Lab Chow 5001, Purina, México) y agua potable *ad libitum*. Se establecieron 5 parejas del gerbo de Mongolia con una edad de 180 días, de estos apareamientos se obtuvieron 20 individuos para el estudio. Cuando los gerbos alcanzaron el rango de edad antes mencionado, fueron sometidos a pruebas de conducta de escaneo para determinar su conducta hacia las crías, paternas (reconocen a las crías a través del olfato, las tocan con la nariz y acicalan) o agresivos (los machos agresivos olfatean a las crías y las pueden atacar, mordiéndolas, si éstas no son retiradas rápidamente). Para realizar las pruebas de conducta de escaneo, cada macho se colocó en una jaula de policarbonato (37 × 27 × 15 cm) con cama de aserrín limpio, después de diez minutos de adecuación, se introdujeron dos crías de la especie, con una edad de 2 a 5 días. Por este método fueron seleccionados 20 machos, 10 machos paternas y 10 machos agresivos hacia las crías. Los machos se organizaron en 2 grupos, con 10 individuos cada uno (Grupo paterno y Grupo agresivo). Después de 15 días de la realización de las pruebas de conducta de escaneo, los machos previamente seleccionados, fueron sometidos a pruebas de conducta paterna, la cual es muy similar a las pruebas de escaneo, pero en este caso

los machos paternos permanecieron 15 minutos con las crías, mientras que los machos agresivos con las crías, se les retiraron inmediatamente las crías, para evitar que las dañen.

### **Cuantificación de oxitocina**

Después de las interacciones con las crías, de cada macho se colectaron muestras de sangre (250 µl) del seno retro-orbital, usando un tubo capilar heparinizado bajo anestesia ligera (Martínez *et al.*, 2015). La toma de sangre se realizó durante un minuto entre las 11:00 y las 14:30 horas. El plasma se separó por centrifugación y se almacenó a -70°C. El análisis hormonal se realizó mediante ELISA.

Una vez finalizadas las interacciones y la colecta de muestras sanguíneas, se tomaron 5 machos de cada grupo y se procedió a anestésarlos profundamente con una dosis de 10 mg/kg de xilacina y 90 mg/kg de ketamina, para después perfundirlos intracardialmente. Se disectaron los cerebros y fueron procesados mediante la técnica histológica convencional, se realizaron cortes de 5µm. Se obtuvieron 4 cortes de las áreas de interés: mPOA, BNST, MeA y BO, estas áreas fueron identificadas utilizando el atlas estereotáxico del gerbo de Mongolia (Loskota *et al.*, 1974).

### **Inmunohistoquímica para el receptor a oxitocina**

Una vez obtenidos los cortes de las diferentes áreas neurales, se colocaron en portaobjetos gelatinizados (Gelatin Nutrient, 70151-500G-F, Sigma-Aldrich), los cortes se desparafinaron e hidrataron (gradiente de 90°, 80°, 70° de alcohol y H<sub>2</sub>O destilada). Cada uno de los siguientes pasos fue seguido por enjuagues en PBS durante 5 min: (1) una incubación de 10 min en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 3% en PBS; (2) una incubación de 20 min en suero de cabra normal al 5% (Vector Laboratories, Kit Vectastain ABC,

PK-4000) en PBS; y (3) una incubación de 16 h a 25 °C en el anticuerpo al receptor de OT (bs-1314R, Bioss antibodies). Después de dos enjuagues de 5 min en PBS, las secciones se incubaron en un anticuerpo anti-conejo de cabra biotinilado en PBS durante 90 minutos y se lavaron dos veces en PBS (Vector Laboratories, kit Vectastain ABC, PK-4000) durante 30 min, seguido por dos enjuagues más de PBS. Finalmente, la unión se visualizó usando diaminobenzidina como cromógeno (Vector Laboratories, DAB Peroxidase Substrato, SK-4100).

### **Análisis de las imágenes**

El número de células inmunorreactivas al receptor de OT, se cuantificó en microfotografías con un área de 180  $\mu\text{m}^2$ . Las microfotografías se tomaron con una cámara Nikon conectada a un microscopio Leica. Para cada animal, el número de neuronas inmunorreactivas al receptor de OT, en cada una de las áreas, se contaron a partir de dos secciones en ambos lados del cerebro. Las medias individuales para cada animal se obtuvieron contando bilateralmente neuronas positivas de cada núcleo en tres secciones del cerebro y promediando los resultados a través de cada sección.

El análisis estadístico de los datos se realizó, contrastando el número de células inmunoreactivas de cada área, de los gerbos paternos y agresivos que interaccionan con crías aplicando una U de Mann-Whitney, debido a que los datos no presentaron una distribución normal (Anderson-Darling,  $P < 0.05$ ). De igual forma se utilizó la U de Mann-Whitney para contrastar los datos obtenidos de la cuantificación de OT en plasma.

Todos los experimentos se realizaron siguiendo las normas éticas de la Guía del Instituto Nacional de Salud para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (Publicación NIH No. 8023) y las directrices éticas y especificaciones técnicas de la

Norma Oficial Mexicana para la Producción, Cuidado y uso de animales de Laboratorio NOM-062-ZOO-1999.

## RESULTADOS

### Conducta paterna

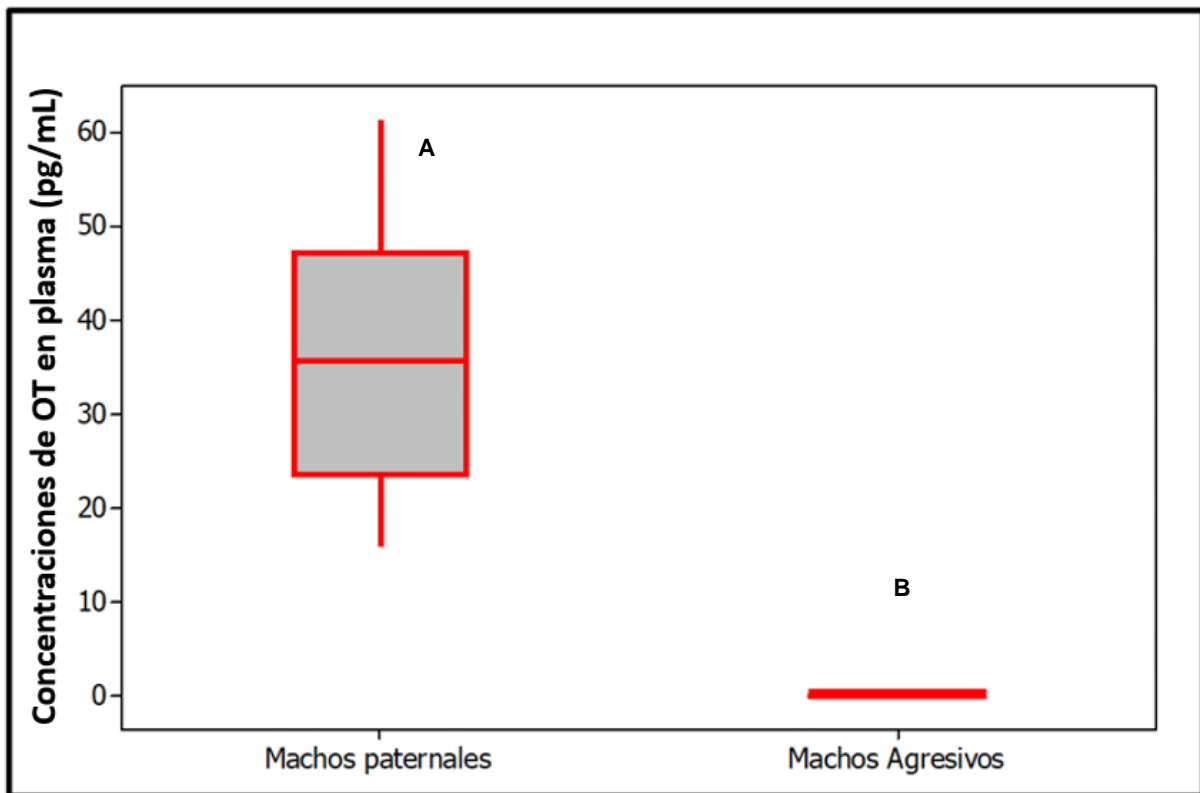
Las actividades registradas en los machos paternos fueron la latencia de inicio de la conducta paterna, el tiempo invertido en el abrigo, acicalamiento y olfateo de las crías. Para la conducta agresiva solo se cuantificó la latencia de ataque a las crías, debido a que las crías fueron retiradas inmediatamente después del primer ataque (Tabla 2).

**Tabla 2.** Conductas observadas durante las pruebas de conducta materna en el gerbo de Mongolia.

<b>Machos paternos</b>	
<b>Conducta</b>	<b>Mediana y rango (s)</b>
<b>Latencia de inicio de la conducta paterna</b>	<b>48, 33-57</b>
<b>Abrigo</b>	<b>198, 156-213</b>
<b>Acicalamiento</b>	<b>184, 145-195</b>
<b>Olfateo</b>	<b>45, 15-56</b>
<b>Machos agresivos</b>	
<b>Conducta</b>	<b>Mediana y rango (s)</b>
<b>Latencia de ataque</b>	<b>3, 1-5</b>

## Concentraciones de OT

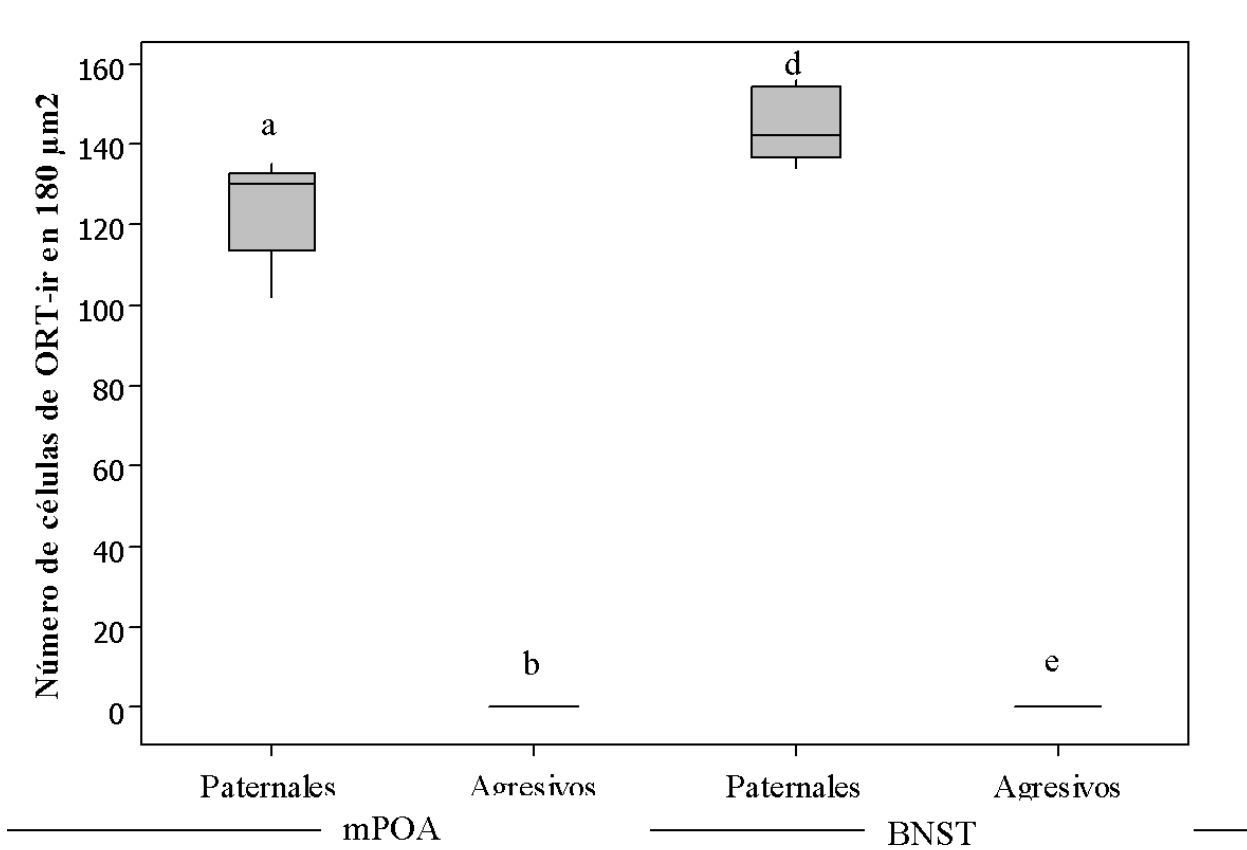
Las concentraciones de OT en plasma fueron significativamente más altas en los machos paternos (36.171 pg/ml) con respecto a los machos que presentaron conductas agresivas (0.31 pg/ml) hacia las crías ( $U = 105$ ,  $P < 0.05$ ; Fig. 4).



**Figura 4.** Los machos paternos del Gerbo de Mongolia tuvieron una mayor concentración de OT en plasma comparada con los machos agresivos. Las letras indican diferencias significativas.

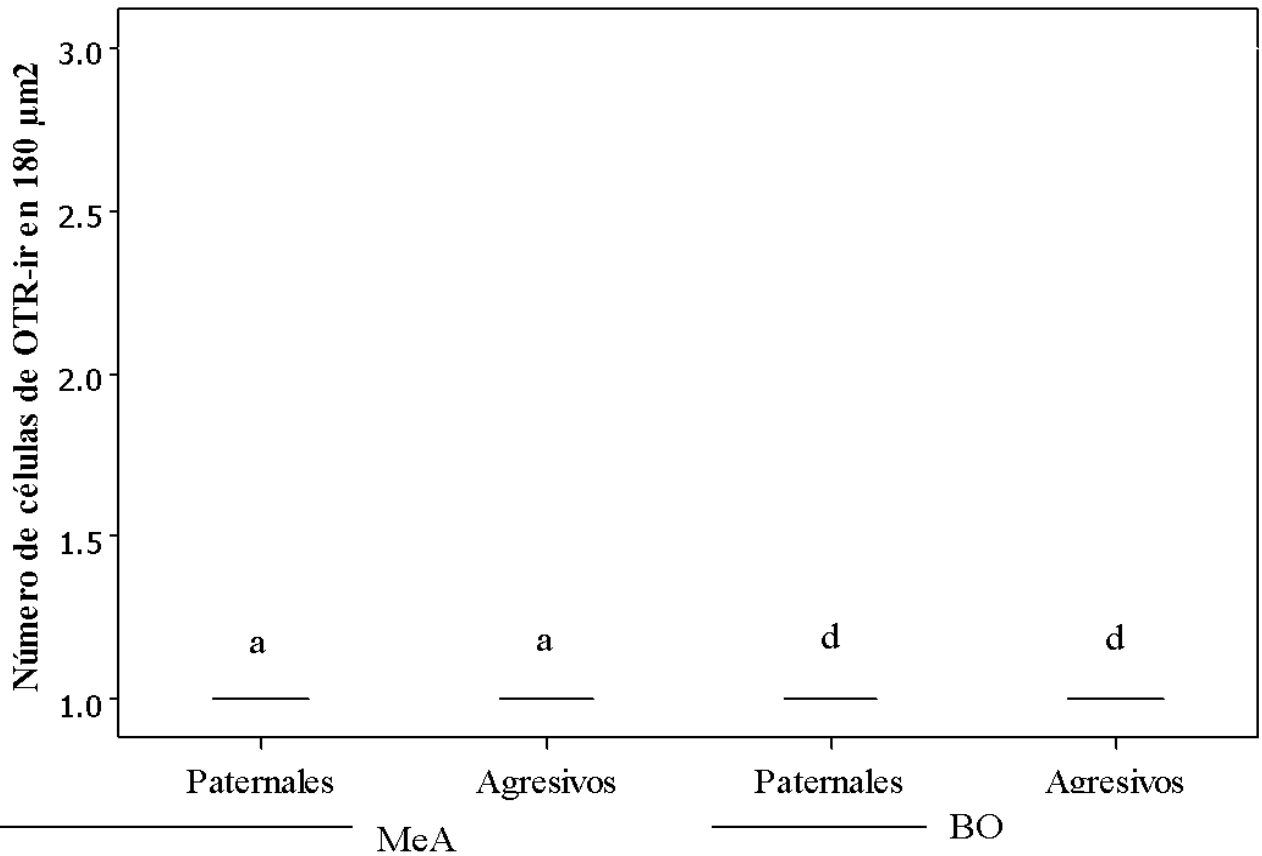
## Receptor a OT

El número de células inmunorreactivas (ir) a OTR en mPOA y BNST fue significativamente más alta en los machos paternos que en los agresivos ( $U = 40, P < 0.05$ ;  $U = 40, P < 0.05$ ; respectivamente; Figs. 5 y 7).

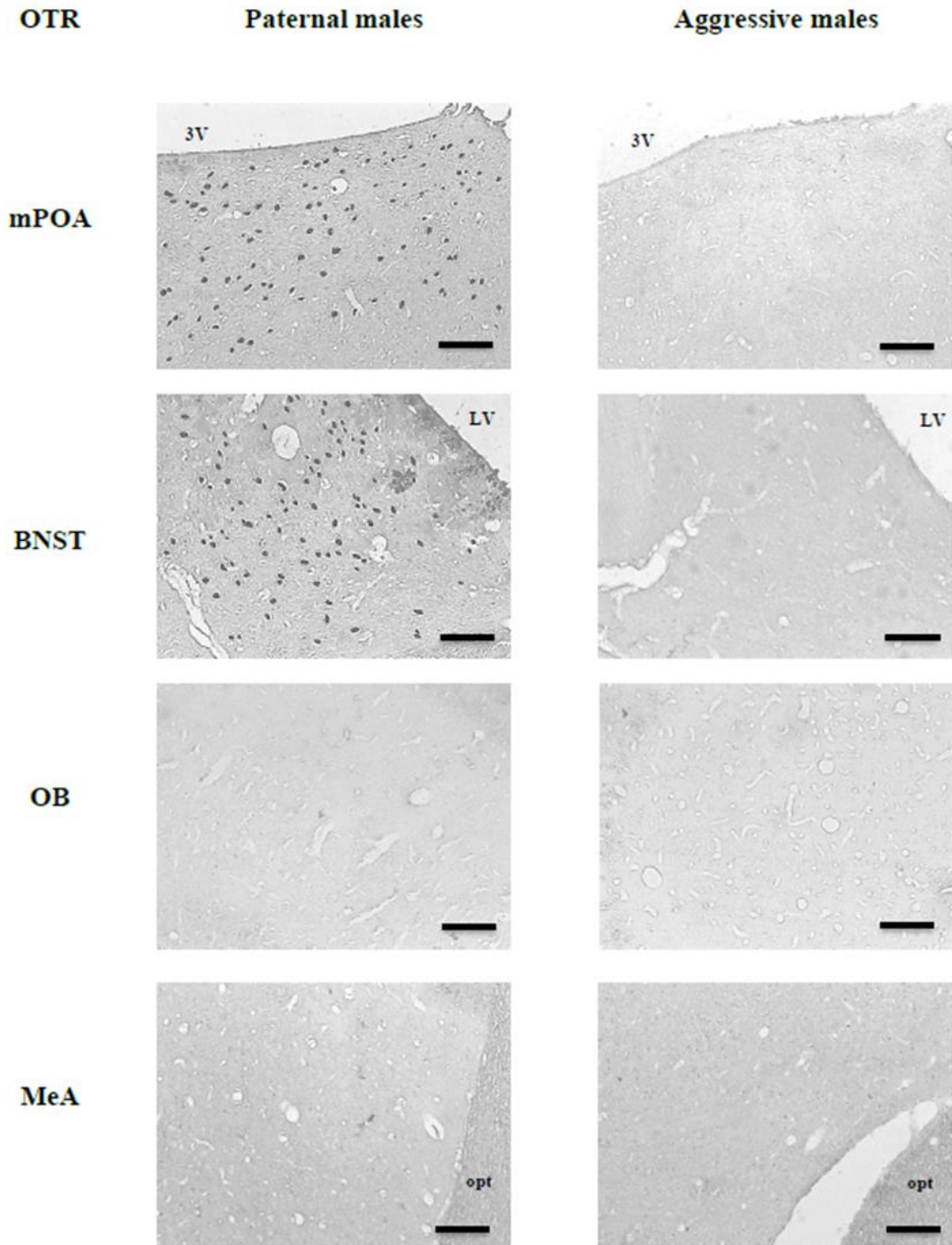


**Figura 5.** El número de células OTR-ir en mPOA y BNST fue significativamente más alto en los machos paternos que los agresivos con las crías del gerbo de Mongolia. Los datos se muestran en medianas y cuartiles. Las letras indican diferencias significativas.

El número de células OTR-ir en la MeA y BO no mostraron diferencias significativas entre machos paternos y agresivos con las crías ( $U= 27.5, P>0.05$ ;  $U= 27.5, P>0.05$ ; respectivamente; Figs. 6 y 7).



**Figura 6.** No hubo diferencias significativas en el número de células OTR-ir en MeA y BO entre los machos paternos y los agresivos con las crías. Los datos se muestran en medianas y cuartiles. Las letras indican que no existen diferencias significativas.



**Figura 7.** Microfotografías que muestran células inmunorreactivas a OT en mPOA, BNST, BO y MeA en machos paternos y agresivos con las crías. 3V = tercer ventrículo, LV = ventrículo lateral, opt = tracto óptico. Barra = 100  $\mu$ m.

## **DISCUSIÓN**

### **Conducta paterna**

Los machos paternos exhibieron abrigo, acicalamiento y olfateo, estas conductas coinciden con lo reportado en machos vírgenes para esta especie (Elwood, 1975). En el caso de los machos agresivos sólo se registró la latencia de ataque, debido a que las crías fueron retiradas inmediatamente después del primer ataque. Cuando las crías no son retiradas estas pueden ser agredidas e incluso canibalizadas (Elwood 1977).

### **Concentraciones de oxitocina en plasma**

Las concentraciones de OT periféricas obtenidas en los gerbos paternos fueron significativamente más altas que en los gerbos agresivos con las crías. Estos resultados mostraron que altas concentraciones de OT están asociadas a la exhibición de la conducta paterna en el gerbo de Mongolia, lo cual sugiere que la OT participa en la regulación de la conducta paterna. En el ratón de California, también se encontró que machos vírgenes con conducta paterna tienen mayores concentraciones de OT en plasma comparados con los machos infanticidas o aquellos que ignoran a las crías (Gubernick *et al.*, 1995). En los machos del topillo mandarín (vírgenes o padres), altas concentraciones de OT en plasma se correlacionaron con una alta exhibición de cuidados paternos (Li *et al.*, 2015).

### **Receptor de Oxitocina**

Los machos del gerbo de Mongolia que desplegaron cuidados paternos tuvieron significativamente un mayor número de células inmunorreactivas a OTR en mPOA y en BSNT comparados con los machos agresivos hacia las crías. Estos resultados

sugieren que el receptor de OT participa en la regulación neuroendocrina de la conducta paterna del gerbo de Mongolia. Cabe mencionar que este es el primer estudio que relaciona la conducta paterna con la presencia de OTR en mPOA y BNST. Este resultado es importante, debido a que ambos núcleos son esenciales en la regulación de la conducta parental (Horrell *et al.* 2018). Además, en la rata de laboratorio, en mPOA, se localizan los receptores de las hormonas y neuropéptidos implicados en la regulación de la conducta materna, entre ellos OTR (Lonstein *et al.*, 2015). Estudios en el topillo mandarín muestran que los nuevos padres tienen una alta expresión del RNAm del receptor a OT en mPOA que los machos vírgenes y agresivos con las crías (Yuan *et al.*, 2019). En el ratón de California, machos vírgenes paternos tienen una mayor expresión del RNAm de OTR en BNST, que en los machos que ya son padres, esto podría deberse a que en algunos machos el circuito neural que regula la conducta paterna se encuentra activo, a pesar de no tener experiencia sexual (Pereira *et al.*, 2015).

La presencia de OTR en MeA y BO no fue significativamente diferente entre los machos paternos y los agresivos con las crías. Esto podría deberse al hecho de que ambas áreas neurales funcionan como un puente de entrada de los estímulos olfativos proveniente de las crías. MeA tiene múltiples conexiones con áreas facilitadoras (mPOA/BNST) e inhibitoras (AHN/VMH) del circuito neural que regula la conducta parental (Horrell *et al.*, 2018). En el gerbo de Mongolia MeA y OB son activados durante interacciones paternas y agresivas con las crías de la especie (Romero-Morales *et al.*, 2018).

En este estudio, el aumento en la concentración de OT en plasma y la alta presencia de OTR en mPOA/BNST puede asociarse con la exhibición de la conducta paterna,

puesto que los gerbos utilizados en esta investigación no tenían experiencia sexual, ni paterna.

Futuros estudios podrían determinar la participación de la oxitocina y su receptor en la regulación de la conducta paterna del gerbo de Mongolia, mediante la administración de antagonistas.

## **CONCLUSIÓN**

El aumento en la concentración de oxitocina en plasma y la alta presencia del receptor de OT en mPOA y BNST, núcleos centrales en la regulación de la conducta parental, en machos paternos del gerbo de Mongolia, sugieren que la OT y su receptor participan en la regulación de la conducta paterna de este roedor.

## REFERENCIAS

Bales, L.K., Saltzman W., 2017. Fathering in rodents: Neurobiological substrates and consequences for offspring. *Hormones and Behavior*. 77, 249-259.

Batsaikhan, N. & Tsytsulina, K. 2016. *Meriones unguiculatus* (errata version published in 2017). The IUCN Red List of Threatened Species

Bridges, R.S., Robertson M.C., Shiu R.P., Sturgis J.D., Henriquez B.M., Mann P.E., 1997. Central lactogenetic regulation of maternal behavior in rats: steroid dependence, hormone specificity, and behavioral potencies o rat PRL and rat placental lactogen. *International Endocrinology*. 138: 756 763

Brooks, P.L., Vella E. T., Wynne-Edwards K.E., 2005. Dopamine agonist treatment before and after the birth reduces prolactin concentration but does not impair paternal responsiveness in Djungurian hamsters. *Hormones and Behavior*. 47: 358-366.

Brown, R.E., 1985. Hormones and paternal behavior in vertebrates. *American Zoologist*. 25: 895-910.

Busnelli Marta, Chini Bice. 2018. Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin. Springer. 35: 31-49.

Caldwell, J. D., Walker, C. H., Pedersen, C. A., & Mason, G. A. 1993. Sexual activity decreases oxytocin receptor densities in the thymus. *Life Sci.*, 52 (22), 1781 1786.

Clutton-Brock, T.H. 1991. The evolution of parental care. Princeton University Press.

Elwood, R. W. 1975. Paternal and maternal behaviour in the Mongolian gerbil. *Animal Behav.* 2 : pp.722-766.

Elwood, R. W. 1977. Changes in the responses of male and female gerbils (*Meriones unguiculatus*) towards test pups during the pregnancy of female. *Anim. Behav.* 46–51.

Elwood, R.W., 1983. Paternal care in rodents. In R. W. Elwood (eds.), *Parental Behavior of rodents*. Cichester. John Wiley. 235-257.

Factor, E.M., Mayer A.D., Rosenblatt J.S., 1993. Peripeduncular nucleus lesions in the rat: I. Effects on maternal aggression, lactation, and maternal behavior during pre-and postpartum periods. *Behavioral Neuroscience*. 107: 166-185.

Fleming, A.S., Vaccarino F., Luebke C., 1980. Amygdaloid inhibition of maternal behavior in the nulliparous female rat. *Physiology and Behavior*. 25: 731-43.

Florez Acevedo, S., & Cardenas Parra, L. F. 2017. Rol Modulador de la Oxitocina en la Interacción Social y el Estrés Social. *Universitas Psychologica*, 15(5).

García, L. I., García-Bañuelos, P., Aranda-Abreu, G. E., Herrera-Meza, G., Coria-Avila, G. A., & Manzo, J. 2015. Activación del cerebelo por estimulación olfativa en ratas macho sexualmente inexpertas. *Neurología*, 30(5), 264-269.

Gleason, E. D., & Marler, C. A. 2010. Testosterone response to courtship predicts future paternal behavior in the California mouse, *Peromyscus californicus*. *Hormones and behavior*, 57(2), 147–154.

Gimpl, G., & Fahrenholz, F. 2001. The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation. *Physiological Reviews*, 81(2), 629-683.

Greenspan F.S., Gardner D.G., 2005. *Endocrinología básica y clínica*. Editorial Manual Moderno. 6° Edición. México. 1033.

Gubernick, D. J., & Nelson, R. J. 1989. Prolactin and paternal behavior in the biparental California mouse, *Peromyscus californicus*. *Hormones and Behavior*, 23, 203-210.

Gubernick, D.J., Winslow J.T., Jensen P., Jeanotte L., Bowen J., 1995. Oxytocin changes in male over the reproductive cycle in the monogamous, biparental California mouse, *Peromyscus californicus*. *Hormones and Behavior*. 29:59-73

Gulotta, E.F., 1971. *Meriones unguiculatus*. The American Society of Mammalogists. *Mammalian Species*. 3: 1-5.

- Hansen, S., Harthoorn C., Wallin E., Lofberg L., Svensson K., 1991. Mesotelencephalic dopamine system and reproductive behavior in the female rat: effects of ventral tegmental 6-hydroxydopamine lesions on maternal and sexual responsiveness. *Behavioral Neuroscience*. 105: 588-98.
- Horrell N.D, Hickmott P.W, Saltzman W. (2018). *Neural Regulation of Paternal Behavior in Mammals: Sensory, Neuroendocrine, and Experiential Influences on the Paternal Brain*. Springer Nature
- Jara, A. A. 2001. *Endocrinología*. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España
- Kenkel WM, Suboc G, and Sue Carter C. 2014. Autonomic, behavioral and neuroendocrine correlates of paternal behavior in male prairie voles. *Physiol Behav* 128:252–9.
- Kirkpatrick, B., Kim W.J., Insel R.T., 1994. Limbic system fos expression associated with paternal behavior. *Brain Research*. 658: 112-118.
- Kleiman, D. G., & Malcolm, J. 1981. *The evolution of male parental investment in mammals*. <http://repository.si.edu/xmlui/handle/10088/4324>
- Kleiman, D.G., Malcolm J.R., 1981. The evolution of male parental investment in mammals. In D. J. Gubernick y H. Klopfer (eds), *Parental Care in Mammals*. New York, Plenum Press. 347-387.
- Koch, M., Ehret G., 1991. Parental behavior in the mouse: effects of lesions in the entorhinal / piriform cortex. *Behavioural Brain Research*. 42: 99-105.
- Lee, A.W., Brown E.R., 2007. Comparison of medial preoptic, amygdala and nucleus accumbens lesions on parental behavior in California mice (*Peromyscus californicus*). *Physiology and Behavior*. 92: 617-628.
- Lee, H. J., Macbeth, A. H., Pagani, J. H., & Scott, Y. I. 2009. Oxytocin: The great facilitator of life. *Progress in Neurobiology*, 88 (2), 127-151.
- Li, Y., Lian, Z., Wang, B., Tai, F., Wu, R., Hao, P. and Qiao, X. 2015. Natural variation in paternal behavior is associated with central estrogen receptor alpha and oxytocin levels. *J Comp Physiol A*, 201 (3): 285 - 293.

Lonstein, J.S., Pereira M., Morrell I.J., Marler A.C., 2015. Parenting behavior. In: Plant, M.T., Zeleznik J.T., Albertini F.D., Goodman L.R., Herbison E.A., McCarthy

Luis, J., Vázquez-Gaytán B., Martínez-Torres M., Carmona A., Ramos-Blancas G., Ortiz G., 2010. Neither testosterone levels nor aggression decrease when the male Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) displays paternal behavior. *Hormones and Behavior* 57: 271-275.

Luis, J., Ramos, G., Martínez-Torres, M., Carmona, A., Cedillo, B., & Delgado, J. 2017. La testosterona induce conducta paterna en machos sin experiencia sexual del ratón mexicano de los volcanes *Neotomodon alstoni* (Rodentia: Muridae). *Revista de Biología Tropical*, 65(4), 1419-1427.

Loskota, W.J., Lomax P., Verity M.A., 1974. A stereotaxic atlas of the Mongolian gerbil brain (*Meriones unguiculatus*). Ann Arbor Science, Publisher Inc. Michigan, USA.

M.M., Muglia J.L., Richards S.J. (Eds.), *The Physiology of reproduction*. Elsevier, Amsterdam. pp. 2371-2437.

Maier, R. 2001. *Comportamiento animal*. Mc Graw Hill. México. 252-275.

Martínez, A., Arteaga-Silva M., Bonilla-Jaime H., Cárdenas M., Rojas-Castañeda J., Viguera-Villaseñor R., Limón-Morales O., Luis J., 2019. Paternal behavior in the Mongolian gerbil, and its regulation by social factors, T, ER $\alpha$  and AR. *Physiology and Behavior*. 199: 351-358

Martínez, A., Ramos G., Martínez-Torres M., Nicolás L., Carmona A., Cárdenas M., Luis J., 2015. Paternal behavior in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) would be regulated by estrogenic and androgenic pathways. *Hormones and Behavior*. 71: 91-95.

Martín-López, M., Valle, T. M., & Navarro, J. F. 2017. Papel de la oxitocina en la regulación de la agresión. *Psiquiatría Biológica*, 24(1), 18-23.

Monaghan, E.P., Glickman S.E., 1992. Hormones and aggressive behavior. In: Becker, J.B., Breedlove, S.M., Crews, D. (Eds.), *Behavioral Endocrinology*. MIT Press, Cambridge, M.A. 261-285.

Numan, M., Insel T.R., 2003. The neurobiology of parental behavior. Springer-Verlag: New York, USA.

Pedersen, C. A., Caldwell, J. D., Peterson, G., Walker, C. H., & Mason, G. A. 1992. Oxytocin activation of maternal behavior in the rat. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 652 58-69.

Perea-Rodriguez, J.P., Takahashi, E.Y., Amador, T.M., Hao, R.C., Saltzman, W. and Trainor, B.C. 2015. Effects of reproductive experience on central expression of progesterone, o estrogen  $\alpha$ , oxytocin. *J. Neuroendocrinol*, 27 (4), 245 – 252.

Popik, P., & Vetulani, J. 1991. Opposite action of oxytocin and its peptide antagonists on social memory in rats. *Neuropeptides*, 18(1), 23-27.

Reburn, C.J., Wynne-Edwards K.E., 1999. Hormonal changes in males of naturally biparental and uniparental mammals. *Hormones and Behavior*. 35: 163-176.

Rilling, J.K., 2013. The neural and hormonal bases of human parental care. *Neuropsychology*. 51:731–747.

Romero-Morales, L., Cárdenas, M., Martínez-Torres, M., García-Saucedo, B., Carmona, A., Luis, J. 2018. Activación neuronal asociada con interacciones paternas y aversivas hacia las crías en los gerbos de Mongolia (*Meriones unguiculatus*). *Hormonas y comportamiento*. 105: 47-57.

Romero-Morales, L., García-Saucedo, B., Martínez-Torres, M., Cárdenas-Vázquez, R., Álvarez-Rodríguez, C., Carmona, A., & Luis, J. 2021. Paternal and infanticidal behavior in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): An approach to neuroendocrine regulation. *Behavioural Brain Research*, 415, 113520.

Schum, J.E., Wynne-Edwards K.E., 2005. Estradiol and progesterone in paternal and non-paternal hamsters (*Phodopus*) becoming fathers: conflict with hypothesized roles. *Hormones and Behavior*. 47: 410-418.

Song Z , Tai F, Yu C, Wu R, Zhang X, Broders H, He F, Guo R. 2010. Sexual or paternal experiences alter alloparental behavior and the central expression of ERalpha

and OT in male mandarin voles (*Microtus mandarinus*). Behav Brain Res 214:290–300.

Trainor, C.B., Marler A.C., 2001. Testosterone, Paternal Behavior and Aggression in the Monogamous California Mouse (*Peromyscus californicus*). Hormones and Behavior. 40: 32-42.

Trainor, C.B., Marler A.C., 2002. Testosterone promotes paternal behavior in a monogamous mammal via conversion to estrogen. The Royal Society. 269 (1463): 823-829.

Trainor, C.B., Bird I.M., Alday N.A., Shlinger B.A., Marler C.A., 2003. Variation in aromatase activity in the medial preoptic area and plasma progesterone is associated with the onset of paternal behavior. Journal Neuroendocrinology. 78: 36-44.

Van Veen, K. 1999. Mongolian Gerbil Subjects.

Waiblinger, E. 2010. The Laboratory Gerbil. The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals. pp. 327–347.

Wang, Z.X., Ferris C.F., De Vries G.J., 1994. Role of septal vasopressin innervations in paternal behavior in prairie voles (*Microtus ochrogaster*). Proceedings of the National Academy of Sciences. 91: 400-404.

Yoshihara, C., Numan, M., & Kuroda, K. O. 2018. Oxytocin and Parental Behaviors. En R. Hurlemann & V. Grinevich (Eds.), *Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin* (pp. 119-153). Springer International Publishing.

Yoshihara C., Numan M., Kuroda KO 2017. Oxitocina y comportamientos de los padres. En: Hurlemann R., Grinevich V. (eds) Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin. Temas Actuales en Neurociencias del Comportamiento, vol 35. Springer, Cham.

Yuan, W., He, Z., Hou, W., Wang, L., Li, L., Zhang, J., Yang, Y., Jia, R., Qiao, H., & Tai, F. 2019. Role of oxytocin in the medial preoptic area (MPOA) in the modulation of paternal behavior in mandarin voles. *Hormones and Behavior*, 110, 46-55.