



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Biológicas
Maestría en Ciencias Biológicas
Línea de Generación y Aplicación del Conocimiento
Estructura y Funcionamiento de los Seres Vivos

Estudio de la conducta de interacción social y de la morfología de neuronas CA1 y CA3 de hipocampo ventral y CA2 de hipocampo dorsal de ratas macho Zucker obesas

Tesis que para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Biológicas

P R E S E N T A

Biól. Alfonso de María Parra Gallegos

Directora: Dra. Adriana Berenice Silva Gómez

12/2025



DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO

Yo, **Alfonso de María Parra Gallegos**, con número de matrícula **223470519**, alumno de la **Maestría en Ciencias Biológicas** de la **Benemérita Universidad Autónoma de Puebla** y autor de la tesis titulada “**Estudio de la conducta de interacción social y de la morfología de neuronas CA1 y CA3 de hipocampo ventral y CA2 de hipocampo dorsal de ratas macho Zucker obesas**”

DECLARO QUE:

El presente trabajo de investigación, tema de tesis presentada para la obtención del grado de Maestro en Ciencias Biológicas es original, resultado de mi trabajo personal, que no ha sido copiado, que no se han utilizado ideas, formulaciones, citas completas “stricto sensu” e ilustraciones diversas sacadas de cualquier tesis, obra, artículo, memoria, etc., (en versión digital o impresa) sin mencionar de forma clara su origen o autor, tanto en el cuerpo del texto como en las figuras, cuadros, tablas u otros que tengan derechos de autor.

Que el trabajo de investigación que pongo a consideración para evaluación no se ha presentado anteriormente para obtener algún grado académico o título, ni se ha publicado en sitio alguno. En este sentido tengo plena consciencia de que el hecho de no respetar los derechos de autor y el plagiar un trabajo, son objetos de sanciones universitarias y/o legales. Por lo anterior asumo completamente cualquier responsabilidad (ante la universidad y ante terceros) que pudiera derivarse de alguna irregularidad en este trabajo de tesis, así como en los derechos de este.

H. Puebla de Zaragoza a 17 de octubre de 2025



Biól. Alfonso de María Parra Gallegos



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

H. Puebla de Z. a 29 de Octubre de 2025

Asunto: Voto Aprobatorio

**Comité Académico del Posgrado
PRESENTE**

Por medio de la presente se hace constar que se revisó y aprobó la tesis titulada:

"Estudio de la conducta de interacción social y de la morfología de neuronas CA1 y CA3 de hipocampo ventral y CA2 de hipocampo dorsal de ratas macho Zucker obesas"

Que presenta el estudiante **Alfonso de María Parra Gallegos** con número de matrícula **223470519**, aspirante al grado de **Maestro en Ciencias Biológicas**, de la Línea de Generación y Aplicación del Conocimiento: **"Estructura y Funcionamiento de los Seres Vivos"**, notificamos que la tesis reúne los requisitos y se aprueba para su réplica oral en el examen de grado.

Por lo tanto, emitimos los **VOTOS APROBATORIOS** como miembros del **Comité de Jurado de Examen de Grado** como a continuación se indica:

Tutor Interno: Dra. Dalia Molina Romero

Tutor Externo: Dra. Aleidy Patricio Martínez

Revisor: Dr. Ismael Juárez Díaz

Agradecemos de antemano la atención que se sirva prestar a la presente.



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la **Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación** por la beca número **689235** otorgada para realizar mis estudios de maestría.

Agradezco a la **Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado** de la **Benemérita Universidad Autónoma de Puebla** por el financiamiento otorgado durante el primer año para el proyecto de acuerdo con el **Of VIEP(DGI/3167/2023)**.

Agradezco a la **Maestría en Ciencias Biológicas** de la **Benemérita Universidad Autónoma de Puebla** que contribuyó al enriquecimiento en beneficio de mi formación académica y profesional.

Índice de contenido

Índice de figuras

Índice de tablas

Tabla de abreviaturas

Resumen	3
Introducción	4
Hipocampo	6
Hipocampo ventral	8
Hipocampo dorsal	9
Neuronas piramidales del hipocampo	9
Neuronas piramidales CA1, CA2 y CA3	10
Espinass dendríticas	11
Hipocampo e interacción social	13
Circuito de la interacción social hipocampal	17
Rata Zucker como modelo de obesidad	18
Leptina y conducta social	19
Justificación	22
Pregunta de investigación	23
Hipótesis	23
Objetivos	23
General	23
Particulares	23
Material y métodos	24
Diagrama de trabajo	24
Grupos experimentales	25
Prueba de Interacción Social	25
Eutanasia	29
Perfil metabólico	29
Colesterol	29
Triglicéridos	30
Glucosa	31
Testosterona	31

Tinción de Golgi-Cox	32
Coordenadas espaciales de las regiones hipocampales	33
Reconstrucción bidimensional de neuronas de hipocampo ventral y dorsal	34
Análisis estadístico	35
Resultados	36
Parámetros zoométricos	36
Metabolitos en sangre	37
Testosterona	38
Interacción social	39
Conducta no agresiva	39
Conducta agresiva	42
Morfología neuronal	43
Discusión	55
Esquema hipotético 1	61
Circuito de la interacción social de la rata OZDF	61
Esquema hipotético 2	62
Circuito de la interacción social de la rata LZDF	62
Conclusión	63
Referencias	64

Índice de figuras

Figura 1. Formación hipocampal	6
Figura 2. Representación de las regiones dorsal y ventral del hipocampo de rata	7
Figura 3. Dibujos de neuronas piramidales hipocampales realizados mediante cámara lúcida	11
Figura 4. Espinas dendríticas	12
Figura 5. Circuito de la interacción social hipocampal	18
Figura 6. Modelo de señalización de la leptina	21
Figura 7. Diagrama de trabajo	24
Figura 8. Asignación de grupos para la prueba de interacción social	26
Figura 9. Hipocampo ventral- Hipocampo dorsal	34
Figura 10. Método para dibujar las neuronas piramidales	35
Figura 11. Análisis de Sholl	35
Figura 12. Parámetros zoométricos	37
Figura 13. Metabolitos en sangre	38
Figura 14. Concentración de testosterona	39
Figura 15. Conducta de olfateo	40
Figura 16. Persecuciones	41
Figura 17. Juego	42
Figura 18. Conducta agresiva	43
Figura 19. Microfotografía de neuronas y espinas dendríticas piramidales CA3v	44
Figura 20. Neuronas CA3v	46
Figura 21. Microfotografía de neuronas y espinas dendríticas piramidales CA2d	47
Figura 22. Neuronas CA2d	49
Figura 23. Microfotografía de neuronas y espinas dendríticas piramidales CA1v	50
Figura 24. Neuronas CA1v	52

Índice de tablas

Tabla 1 Variables conductuales para la interpretación de la interacción social	28
Tabla 2 Resumen de resultados de la arborización dendrítica de neuronas CA3v de ratas LZDF y OZDF respecto de las ratas LE	53
Tabla 3 Resumen de resultados de la arborización dendrítica de neuronas CA2d de ratas LZDF y OZDF respecto de las ratas LE	54
Tabla 4 Resumen de resultados de la arborización dendrítica de neuronas CA1v de ratas LZDF y OZDF respecto de las ratas LE	54

Tabla de abreviaturas

ANOVA Análisis de varianza

CCP Capa de células piramidales

CICUAL Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio

CE Corteza entorrinal

ED Espinas dendríticas

ELISA Enzyme linked immunosorbent assay

EL-M Estratum lacunosum-moleculare

EO Estratum oriens

ER Estratum radiatum

GD Giro dentado

GOD Enzima glucosa oxidasa

HD Hipocampo dorsal

HHA Eje Hipotálamo hipofisiario adrenal

HV Hipocampo ventral

Jak Quinasas janus

LE Long Evans

LTP Potenciación a largo plazo

LZDF Lean Zucker Diabetic Fatty

MetS Síndrome metabólico

OZDF Obese Zucker Diabetic Fatty

POD Peroxidasa

PSD Densidad postsináptica

PVN Núcleo paraventricular

Ra Receptor de leptina corto

Rb Receptor de leptina largo

Re Receptor de leptina soluble

RPM Revoluciones por minuto

SNC Sistema nervioso central

SNP Sistema nervioso periférico

STAT Transductores de señal activadores de transcripción

ZSV Zona subventricular

ZV Zona ventricular

Resumen

La interacción social constituye una respuesta conductual esencial que favorece el bienestar emocional, la comunicación y la reproducción. Diversos estudios han reportado alteraciones en la conducta social en humanos que presentan obesidad; sin embargo, los aspectos neurobiológicos de dichas variables permanecen poco explorados. El objetivo del presente estudio fue analizar los efectos de la obesidad en la conducta de la interacción social y en la arborización dendrítica de neuronas del circuito que modula la conducta social en ratas Zucker obesas (OZDF) y ratas Zucker delgadas (LZDF); se usaron ratas Long Evans (LE) como grupo control. Además, se evaluaron conductas sociales agresivas (arañazos y mordidas) y no agresivas (olfateo, persecución, juego y acicalamiento). Posteriormente, se realizó la reconstrucción bidimensional de neuronas CA1v, CA2d y CA3v teñidas mediante la técnica Golgi-Cox. Respecto de las ratas LE, los animales OZDF mostraron una disminución en el número de olfateos mientras que, en las ratas LZDF se observó un incremento en la duración de los olfateos. Ambas cepas presentaron retracción dendrítica en neuronas CA3v y CA1v. En neuronas CA2d, las ratas OZDF mostraron mayor número de intersecciones dendríticas, mientras que las ratas LZDF presentaron un incremento en la densidad de espinas. En conjunto, los hallazgos indican que la obesidad induce modificaciones en la arborización dendrítica de neuronas vinculadas con la interacción social, lo que sugiere posibles alteraciones en la transmisión sináptica y en las conductas sociales derivadas.

Introducción

El sistema límbico incluye al área ventral tegmental, al núcleo *accumbens*, al hipocampo, a los núcleos septales laterales, a la corteza frontal, así como a la amígdala y a la corteza orbito-frontal. Se encarga de procesar información relacionada con emociones permitiendo la integración de funciones cerebrales complejas como: decisiones racionales, expresión e interpretación de conductas sociales e incluso generación de juicios morales (Kandel & Siegelbaum, 2000).

A su vez, el hipocampo ha sido relacionado con un papel importante en la adquisición del aprendizaje espacial y en la consolidación de la memoria a corto y a largo plazo, proceso cognitivo relativamente complicado fisiológicamente, debido a que los recuerdos se producen por variaciones en la sensibilidad de la transmisión sináptica de una neurona a la siguiente y dicha variación genera a su vez, nuevas vías o vías facilitadas de transmisión de señales por los circuitos neurales del cerebro conocidas como huellas de memoria (Guyton, 2001).

Anatómicamente, el hipocampo está organizado por diferentes estructuras, como el giro dentado (GD), el cual se delimita de la región del cuerno de Amón (CA) por la fisura hipocampal. Particularmente, su función permite el establecimiento y la utilización de representaciones espaciales, siendo esta región la considerada como principal nicho neurogénico (Dalla et al., 2007). Además, el GD se extiende desde el séptum hasta el lóbulo temporal y presenta una organización en capas: la capa de somas de las células granulares y el hilus y, la capa molecular donde las neuronas granulares presentan sus aferencias y sus eferencias en el hilus y en el cuerno de Amón, en particular en la zona CA3 (Forster et al., 2006).

El complejo subicular se localiza entre el área CA1 y la corteza entorrinal (CE) a nivel ventral, y entre la región CA1 y la corteza retrosplenial a nivel dorsal. Está formado por el *presubiculum*, el *subiculum* y el *parasubiculum* y posee tres capas denominadas: molecular, piramidal y polimórfica. El presubículo contiene una capa de pequeñas células piramidales, mientras que el parasubículo se encuentra

adyacente al presubículo y sus capas II y III contienen una población relativamente densa de células piramidales grandes (O'Mara et al., 2001).

La CE es la región donde converge la información cortical que llega al hipocampo, se sitúa en la cara ventromedial del lóbulo temporal. Sus delimitaciones son el *limite medial* situado en la corteza periamigdalina y el complejo subicular, y el *limite lateral* formado por el surco lateral, que limita con la corteza perirrinial continuando con la corteza parahipocampal posterior (Insausti et al., 1995).

Una de las estructuras de mayor interés de la formación hipocampal, es el cuerno de Amón o hipocampo propiamente, el cual presenta en su interior células piramidales grandes; emite abundantes haces hacia la porción externa del subiculum y del septum lucidum adyacente y sus aferencias son axones procedentes de las células granulares de la CE (Iniesta, 2012). Se encuentra dividido en cuatro áreas: CA1, CA2, CA3 y CA4. La mayor entrada de información al hipocampo proviene de la corteza parahipocampal que es la vía de aferencias neocorticales para el procesamiento de información proveniente de distintas áreas dorsales, como la corteza parietal posterior, la corteza retrosplenial, la corteza prefrontal dorsolateral o la parte dorsal del surco temporal superior, estructuras estrechamente asociadas en la codificación de la localización espacial de los estímulos. Estas aferencias están distribuidas hacia la CE. Las células de las capas II y III de esta corteza envían sus axones hasta el giro dentado y al hipocampo a través de la vía perforante, atravesando la capa de células piramidales del *subiculum* (Figura 1; Olivares et al., 2015).

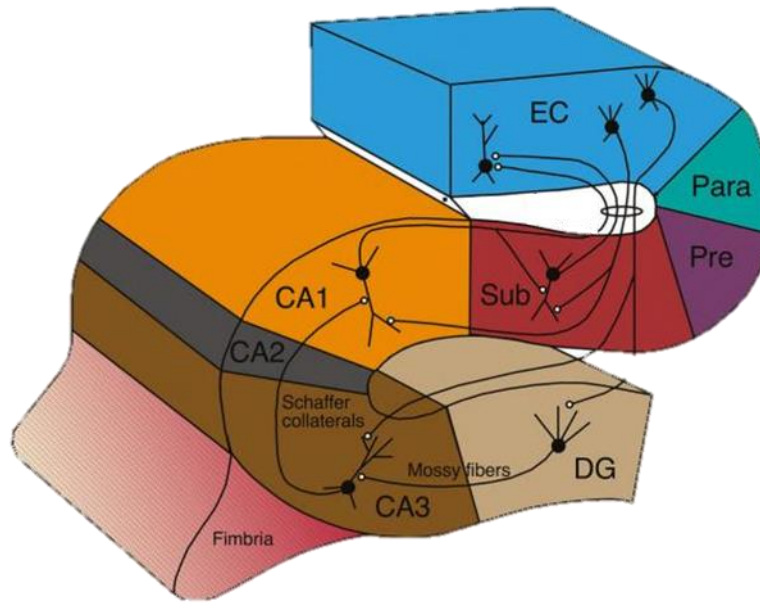


Figura 1. **Formación hipocampal.** Las neuronas de la capa II de la CE proyectan hacia el giro dentado y a la región CA3 del hipocampo a través de la vía perforante. Las neuronas en la capa III de la CE proyectan información hacia la región CA1 del hipocampo y el subículo a partir de las vías perforante y alvear. Las células granulares del giro dentado proyectan a las neuronas CA3 y a su vez, éstas proyectan a las neuronas CA1 a través de la vía colateral de Schaffer, generando con ello el circuito trisináptico hipocampal (Anderson et al., 2007).

Hipocampo

El hipocampo se divide rostro-caudalmente en dos regiones, el hipocampo dorsal (HD) que está relacionado con la memoria espacial y el hipocampo ventral (HV) que se relaciona con emociones y con procesos afectivos (Figura 2; Bast & Feldon, 2003).

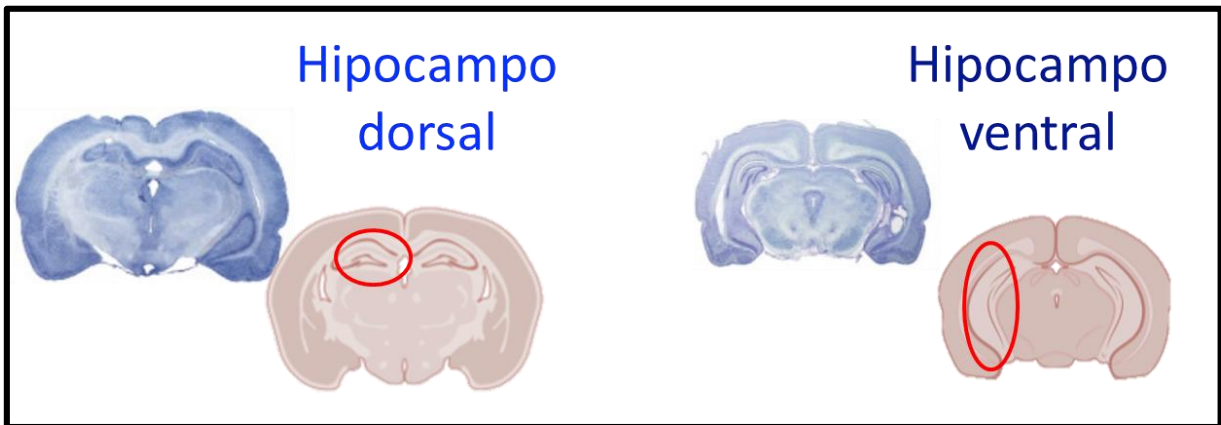


Figura 2. **Representación de las regiones dorsal y ventral del hipocampo de rata.** Se muestran cortes coronales de encéfalos de rata sobre los cuales, los círculos rojos señalan las regiones dorsal (respecto de Bregma -2.80 mm) y ventral (respecto de Bregma -5.80 mm) del hipocampo (Modificado de Shang et al., 2019).

Históricamente, el antiguo vínculo entre el hipocampo y la emoción se debe a la prominente posición de esta región en el circuito límbico de Papez y a su hipotético papel en el control de la emoción. Papez señaló que la comunicación entre el hipocampo y la corteza cerebral (neocorteza) es llevada de manera recíproca, en donde, la formación hipocampal procesa la información proveniente del giro cingulado y la lleva a los cuerpos mamilares de hipotálamo, a su vez éste envía información al giro cingulado por la vía de los cuerpos mamilares y el núcleo talámico anterior hacia la corteza prefrontal (López et al., 2009). A partir de ello, se sugirió que el hipocampo estaba implicado en "estados de emoción", especialmente la decepción y la frustración, y que podría actuar como una estructura no unitaria. No obstante, se reconoció a las porciones dorsal y ventral como regiones que realizan diferentes funciones; el argumento se basa en tres conjuntos de datos: 1) los estudios anatómicos indican que las conexiones de entrada y de salida del hipocampo dorsal (HD) y del hipocampo ventral (HV) son distintas; 2) la memoria espacial parece depender del HD y no del HV y 3) las lesiones del HV, pero no las del HD, alteran las respuestas de estrés y el comportamiento emocional. Esto último surge a partir de las observaciones que se tienen de encéfalos humanos en donde, la disminución del volumen o del tamaño del hipocampo y la disfunción hipocampal se asocian con trastornos psicológicos de fuertes componentes afectivos, como el

trastorno de estrés postraumático, el trastorno bipolar y la depresión. Así pues, el vínculo del hipocampo con la emoción y el afecto es tan sorprendente como su relación con la memoria (Fanselow & Dong, 2010).

Hipocampo ventral

El hipocampo ventral recibe información predominante de la CE ventromedial, que a su vez recibe información importante de las cortezas piriforme, infralímbica y periamigdalóide. Asimismo, el HV proyecta información a la amígdala medial, al tabique lateral ventral y al tabique subcortical, estructuras asociadas con el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (Shang et al., 2019).

Las regiones CA1v y CA3v son subregiones del HV que desempeñan roles distintos en el procesamiento de conflictos de enfoque aprendido y de evitación. Además, estas regiones codifican información espacial. En la región CA3, las células de lugar son particularmente distintas, especialmente a lo largo del eje longitudinal, donde el eje ventral tiene un mapa espacial más grande que el eje dorsal. Por otro lado, la participación de CA1v en la navegación espacial condujo al estudio básico de la memoria del miedo (Hong & Kaang, 2022).

Las manipulaciones del HV en relación con tareas de miedo condicionado sugieren déficits de aprendizaje emocional más pronunciados y generales, sin embargo, el tratamiento con muscimol, un agonista de receptores GABA-A, bloquea el miedo basal que los organismos expresan aun cuando el efecto es menos consistente respecto del miedo contextual. Este papel del HV en el miedo pavloviano, apoya también la observación de que el hipocampo regula aspectos emotivos de los individuos (Fanselow & Dong, 2010). Se considera que el hipocampo ventral, es una región altamente sensible al estrés ya que, en las tareas en las que se requiere un esfuerzo sostenido para obtener una recompensa, la actividad de la población de neuronas CA1v se suprime durante los períodos de esfuerzo sostenido como mecanismo necesario para completar con éxito la tarea (Yoshida et al., 2021).

Hipocampo dorsal

El hipocampo dorsal recibe información de la corteza entorrinal tanto dorsolateral como caudal y tiene entradas de la corteza perirrinal y posrrinal. Las señales eferentes del hipocampo dorsal dirigen al tabique lateral dorsal y al cuerpo mamilar lo que ayuda en el procesamiento de la memoria y en la navegación espacial. También se tiene registrado que el hipocampo dorsal proyecta al núcleo lateral (Lee et al., 2019; Fanselow & Dong, 2010).

Tal como lo menciona Lee et al. (2019) las regiones CA1 y CA3 del hipocampo dorsal (CA1d y CA3d) proyectan a la parte caudal y a la región dorsal de la zona medial rostral en el núcleo septal lateral y esto, finalmente proyecta al complejo septal medial y al núcleo supramamilar. La región CA2 dorsal (CA2d), participa activamente en la memoria declarativa y social, además proporciona información importante a CA1v para apoyar la memoria social. Esta región envía proyecciones a CA3v de forma tal que participa en el almacenamiento de dicha memoria social, también la región CA2d posee receptores de oxitocina que son necesarios para la discriminación de estímulos sociales y la persistencia de memoria social a largo plazo (Raam et al., 2017; Lin et al., 2018).

Neuronas piramidales del hipocampo

Las neuronas del hipocampo están compuestas por un soma o cuerpo celular de forma piramidal también denominado pericarión (Velasco et al., 2022), un axón, por el cual puede llevarse a cabo la transmisión de la información nerviosa que procesan diversos núcleos y el cual puede ramificarse profusamente y estar recubierto por mielina. Además, expresan prolongaciones que parten del soma, que pueden ser numerosas desde su origen y que se ramifican ampliamente desde su inicio para constituir la parte receptora de la información nerviosa, estas ramificaciones son denominadas dendritas. En conjunto, las dendritas forman los árboles dendríticos que, en el caso de la neurona piramidal son dos, los cuales se denominan apical y basilar (González & Lizbeth, 2008). La organización y la longitud del árbol dendrítico varía en función de su localización ya que las dendritas apicales están orientadas

hacia el *estratum radiatum* y hacia el *estratum lacunosum-moleculare*, donde se ramifican hasta alcanzar la fisura hipocampal o el hilus, mientras que las dendritas basilares son más numerosas y recorren el *estratum oriens* hacia el *estratum alveus* (Amaral & Lavenex, 2007).

En la figura 3 se muestran dibujos de las neuronas CA3, CA2 y CA1 del hipocampo con los cuales se aprecia la distribución de los árboles dendríticos en los diferentes estratos.

Neuronas piramidales CA1, CA2 y CA3

La longitud dendrítica de las células piramidales CA3 es de aproximadamente $6332 \pm 1029 \mu\text{m}$ y $5062 \pm 1,397 \mu\text{m}$ para los árboles apicales y basilares respectivamente (Henze et al., 1996). Dichas células expresan un soma de aproximadamente $20 \mu\text{m}$ de diámetro, en el caso de las neuronas pequeñas que están localizadas en dirección del giro dentado y de $30 \mu\text{m}$ de diámetro, en el caso de células grandes.

Por otra parte, las neuronas CA2 situadas entre las regiones CA3 y CA1, son neuronas piramidales grandes que en un principio se creía que eran una extensión de la región CA3, sin embargo, carecen de excrescencias espinosas en las dendritas apicales. Las dendritas de las neuronas CA2 tienen una ramificación a lo largo del eje transversal del hipocampo y no reciben entradas de las fibras musgosas del giro dentado (Kohara et al., 2014; Dudek et al., 2016). La dendrita apical primaria de las neuronas CA2 se bifurca cerca del soma en dos o tres dendritas apicales lo que puede conducir a una atenuación de la actividad sináptica y a una restricción del grado de plasticidad, además, exhiben conectividad única con estructuras intra y extrahipocampales (Ishizuka et al., 1995).

Mientras que, las neuronas CA1 del hipocampo, muestran una gran homogeneidad en sus árboles dendríticos y presentan un menor tamaño (120-135 micras). Sus dendritas forman una banda gruesa que reciben las sinapsis de las colaterales de Schaffer (Purves et al., 2007). Estas neuronas tienen una sola dendrita apical que usualmente se bifurca cerca del soma (Ishizuka et al., 2005).

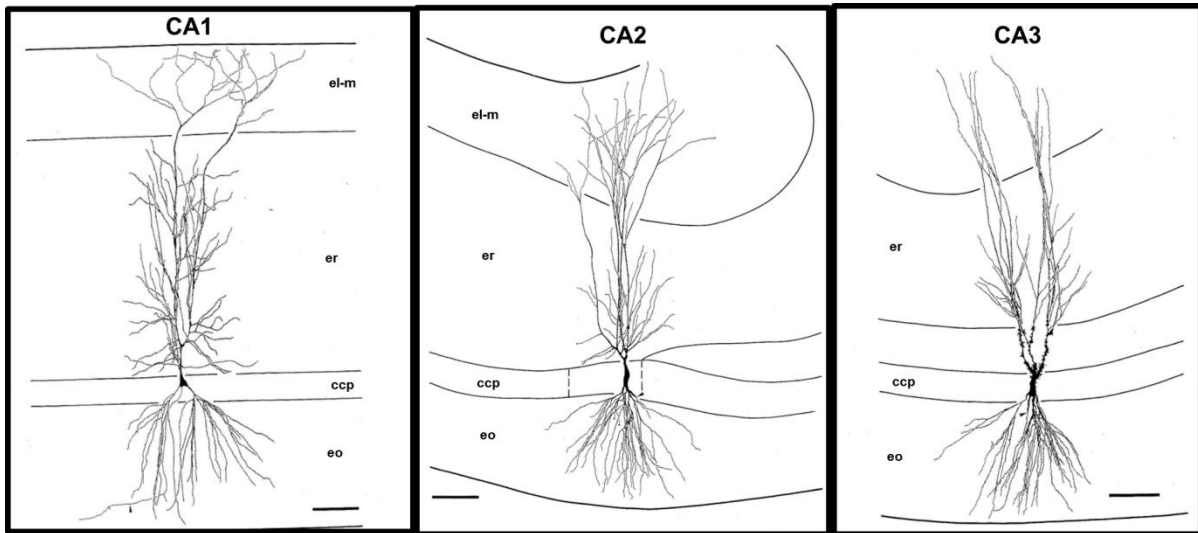


Figura 3. **Dibujos de neuronas piramidales hipocámpales realizados mediante cámara lúcida.** Se reconoce al árbol basilar, el cual se extiende en el *estratum oriens* (eo), al soma piramidal que se expresa en la capa de células piramidales (ccp) y al árbol dendrítico apical que se extiende en los *estratum radiatum* (er) y *lacunosum-moleculare* (el-m). El axón de estas neuronas se indica con una punta de flecha. Barra = 100 μm (Anderson et al., 2007).

Espinas dendríticas

A principios del siglo XX, Santiago Ramón y Cajal, utilizando el método de impregnación argéntica de Golgi, logró distinguir con microscopía de campo claro, protuberancias que surgen de las dendritas a las cuales denominó espinas dendríticas (ED) (Valencia et al., 2018).

Las espinas dendríticas son el lugar principal de procesamiento y de almacenaje de información en el cerebro. En su membrana se ubican entre otras moléculas, canales iónicos y receptores de glutamato ionotrópicos y metabotrópicos. Las espinas dendríticas se componen principalmente de una cabeza esférica y un cuello estrecho (Harris & Stevens, 1989; Noguchi et al., 2005). En la cabeza se identifica una región denominada densidad postsináptica (PSD), la cual está formada por los receptores postsinápticos o canales iónicos, moléculas que participan en la transmisión sináptica, así como proteínas involucradas en procesos de plasticidad sináptica. Algunas espinas presentan retículo endoplásmico liso, el cual participa en

la modulación de la concentración de calcio intracelular. La forma de las ED es relevante para la función de compartimiento eléctrico o bioquímico de la sinapsis (Valencia et al., 2018) y la sinapsis constituye el sitio físico que sirve para el paso de información de una neurona a otra, permitiendo que la red neuronal tenga una interacción funcional (Kandel & Siegelbaum, 2000).

Una de las características más llamativas de las espinas dendríticas, especialmente en las neuronas piramidales, es su diversidad morfológica. Se han identificado diversas formas de espinas dendríticas, no obstante, se consideran cuatro categorías principales: 1) espinas pequeñas que tienen una cabeza grande pero no tienen cuello perceptible y que han sido denominadas achaparradas; 2) espinas delgadas, que expresan un cuello y una cabeza pequeña; 3) espinas en forma de hongo, que tienen una cabeza grande y un cuello delgado y que se consideran como las formas maduras de las ED. Se caracterizan por expresar altas cantidades de F-actina y G-actina; y 4) las espinas tipo filopodio, las cuales son protuberancias delgadas, sin cabeza visible, bifurcadas o multiramificadas (Figura 4; Von Bohlen, 2009).

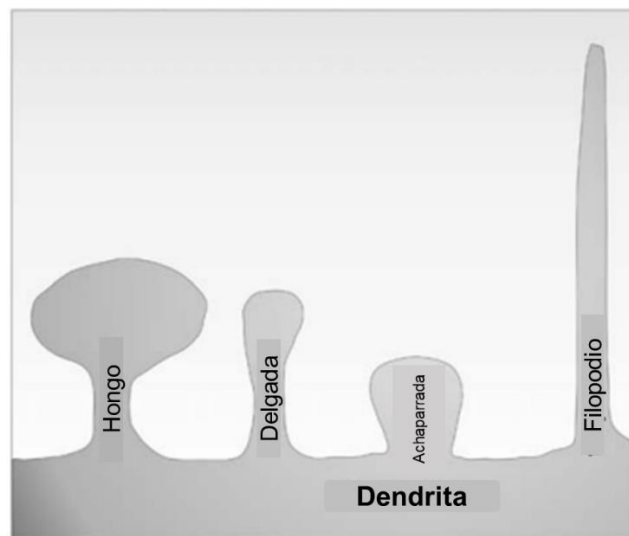


Figura 4. **Espinas dendríticas.** Tipos de espinas dendríticas (Von Bohlen, 2009).

Se ha descrito que durante el desarrollo del sistema nervioso, las espinas se expresan en forma de copa, que son formas inmaduras, delgadas y pequeñas pero plásticas y dinámicas, por tanto, con una mayor capacidad de remodelación en respuesta a estímulos, lo que genera que sean más susceptibles al desarrollo de la potenciación a largo plazo (LTP) (Tada & Sheng, 2006). Las ED delgadas y pequeñas poseen mayor motilidad, suelen ser transitorias y establecen sinapsis débiles, mientras que las espinas grandes y en forma de hongo son más estables y forman las sinapsis fuertes, ya que su densidad postsináptica proporciona mayor superficie de contacto (Valencia et al., 2018; Kasai et al., 2003).

Una de las funciones principales de las ED es compartimentalizar los iones Ca^{2+} formando reservorios bioquímicos; su función eléctrica dada por su capacidad para filtrar potenciales de membrana constituye un sistema coordinado que sirve para aislar unos impulsos sinápticos de otros (Yuste & Denk, 1995). Estas características son las que confieren a las espinas dendríticas el carácter de estructuras funcionales con efectos directos en los procesos de aprendizaje y memoria (Koch & Zador, 1993).

El tamaño y la morfología de las espinas dependen del tipo de neurona y de diversos factores como el estado hormonal y la manipulación farmacológica entre otros; miden entre 0.5-2 μm de longitud, aunque las espinas de las neuronas piramidales CA3 del hipocampo pueden llegar a medir hasta 6 μm (Valencia et al., 2018).

Hipocampo e interacción social

La interacción social es un conjunto de elementos complejos de reconocimiento que se desencadenan en toda situación en la que dos o más organismos de una misma o de diferente especie se presentan (Gonnet, 2020; Saéz & Díaz, 2011). Al respecto, las relaciones sociales que se observan como respuestas conductuales exhibidas por los organismos hacia sus congéneres, son de vital importancia para la supervivencia, para el bienestar emocional, para la comunicación y para la reproducción.

La evaluación social de un individuo supone la observación de las interacciones que establece con al menos un individuo más, siendo así que la conducta social se basa en una unidad conductual distinta formada por los individuos que establecen la interacción y donde la influencia en la conducta de uno sobre otro no parece claramente diferenciable. En general, se considera que un aumento en los parámetros conductuales de interacción social en ausencia de un incremento en la actividad motora del animal, indica un efecto ansiolítico y, por tanto, aumento de la conducta de interacción social, mientras que una disminución en la interacción social se considera propio de un efecto ansiogénico (File & Seth, 2003).

La duración y la frecuencia de los diferentes componentes de la conducta social pueden ser interpretados con relación al total de efectos observados en las diferentes dinámicas conductuales: conductas no sociales, conductas sociales, conducta sexual, conducta agresiva y conducta de huida o de escape (Saéz & Diaz, 2011) en las cuales, las feromonas juegan un papel importante. En condiciones controladas, la jerarquía social entre las ratas es evidente por el grado de sumisión que muestran frente a sus compañeros de jaula durante un conflicto (tumbado boca arriba) (3Rs-Centre Utrecht Life Sciences, 2016).

Las interacciones y la organización social entre individuos de una especie se relacionan con la eficacia de los mecanismos de comunicación que utilizan, por ejemplo, la visual, la táctil o la química (Gutiérrez & Contreras, 2002).

Los roedores al ser organismos esencialmente de vida nocturna poseen una vista muy poco desarrollada, siendo la visión del humano mucho mejor. Las ratas perciben colores como el azul, el verde y el ultravioleta, siendo su visión bastante borrosa y su percepción de profundidad escasa, además de ser muy sensibles al exceso de luz (Magani et al., 2013).

En el caso del tacto, los vibrisas son sumamente importantes para su relación con el medio y la detección de objetos, su oído puede percibir sonidos de altas frecuencias superiores a los 150 Hz, sin embargo, este órgano de los sentidos tiene

una variación dependiendo de la edad y de la cepa del organismo (Yllera et al., 2020).

Por otro lado, la interacción química es fundamental en las interacciones entre los individuos, siendo el olfato el que constituye un sistema sensorial capaz de afectar de manera directa la fisiología o la conducta de otros individuos (Albone, 1984). Estudios que se han llevado a cabo sobre señales semioquímicas en mamíferos mencionan que, las feromonas influyen en el reconocimiento específico de individuos de la misma especie o de la misma camada, en la delimitación del territorio o en el nivel jerárquico de dominancia (Abel, 1991).

Las feromonas son compuestos que modifican el comportamiento de diversos organismos y están clasificadas como: liberadoras (releaser), debido a que promueven una respuesta primariamente instantánea y temporal en otro individuo de la misma especie; promotoras (primer), ya que pueden ser producidas por uno o más individuos provocando respuestas lentas y, finalmente las llamadas alarmogenas, las cuales producen respuestas rápidas de excitación general acompañadas de comportamientos de escape o defensa (King et al., 1975).

Se ha demostrado la presencia de feromonas que son liberadas en la orina y en las heces, las cuales pueden estimular o inhibir la actividad general de otras ratas. Otros estudios mencionan que el olor obtenidos de glándulas sudoríparas de las patas, de la piel o bien, del epitelio respiratorio de ratones estresados, pueden liberar sustancias volátiles hacia la sangre o hacia el medio exterior y llevar a la modificación del comportamiento de los animales expuestos a dichos olores (Gutiérrez & Contreras, 2002).

Curiosamente, existen parámetros hormonales que pueden modificar la interacción social. Algunos autores mencionan la existencia de una "hormona social", la testosterona (Eisenegger et al., 2010), la evidencia sugiere que su participación facilita la manifestación de conductas agresivas mediante el establecimiento de un estatus social como la dominancia y la sumisión de un individuo (Aromäki et al., 1999; Rowe et al., 1989). En ratas macho se ha demostrado que existe una

disminución en la agresividad y una pérdida del dominio social después de la castración (Albert et al., 1986). Además, en humanos, los niveles de testosterona se han relacionado con interacciones competitivas, tanto como un efecto causal o como una consecuencia (Carre & Archer, 2018) de dichas interacciones. Por lo que, se sugiere que la testosterona basal podría actuar como un biomarcador de las interacciones sociales entre individuos machos (Eisenegger et al., 2010).

Brevemente, la testosterona es una hormona de tipo esteroidea y es secretada en mayor medida por las células de Leydig; su origen está en relación a la síntesis de colesterol por medio de la vía de los andrógenos en balance con la vía de los glucocorticoides y su síntesis está regulada en primera instancia por la hormona luteinizante (LH). La producción de testosterona puede ocurrir también desde la dihidroepiandrosterona (DHEA) mediante la enzima 3 beta-hidroxiesteroide y desde el desoxicortisol con la ayuda de la enzima 17-20 liasa. La testosterona tiene efecto dentro de la célula hasta su receptor, lo cual le va a permitir la síntesis proteica (Uribe, 2016; Tejada, 2013; Vela-Navarrete et al., 2009) y sus niveles, son dependientes de la edad, ya que conforme los organismos macho envejecen, se presenta una disminución progresiva de la testosterona y aumentan los niveles de glicoproteínas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG) y de hormona luteinizante (LH), como una posible respuesta en compensación a la baja función testicular. Al respecto, una disminución en la secreción de testosterona o su deficiencia, están relacionados con el hipogonadismo de inicio tardío (LOH) (Fabbri et al., 2016; Li et al., 2002). Estudios en ratas Long-Evans de 4-18 meses de edad reportan que la testosterona sérica presenta niveles bajos entre las 20:00 y las 24:00 h y, niveles máximos entre las 8:00 y las 16:00 h en animales jóvenes, mientras que, en animales mayores, los niveles máximos se presentan entre las 8:00 y las 20:00 h y de acuerdo con un ritmicidad circadiana similar a los organismos jóvenes (Chan et al., 1978).

Circuito de la interacción social hipocampal

Los organismos son capaces de discriminar entre un conoespecífico nuevo y uno familiar que posee características similares a partir de la información que se modula entre las neuronas CA3v y CA2d (Lee & Solivan, 2010) ya que las neuronas CA2d median el reconocimiento social y desempeñan un papel importante en la formación de la memoria social incluida la codificación, la consolidación y el recuerdo. Asimismo, la conectividad entre la región CA2d y las regiones extrahipocampales puede modular la capacidad de los organismos a adaptarse constantemente a los cambios de su entorno y a quienes lo rodean (Hitti and Siegelbaum, 2014; Tzakis & Holahan, 2019; Meira et al., 2018), a partir de la integración de señales olfativas durante los encuentros sociales, al recibir información de CE para crear un rastro de memoria propia del olor del individuo. También CA2d envía proyecciones anatómicas a la región CA1v permitiendo el procesamiento de información para el establecimiento de la memoria social, por lo que CA1v participa activamente en el proceso de recuperación de información social (Figura 5; Meira et al., 2018; Rao et al., 2019).

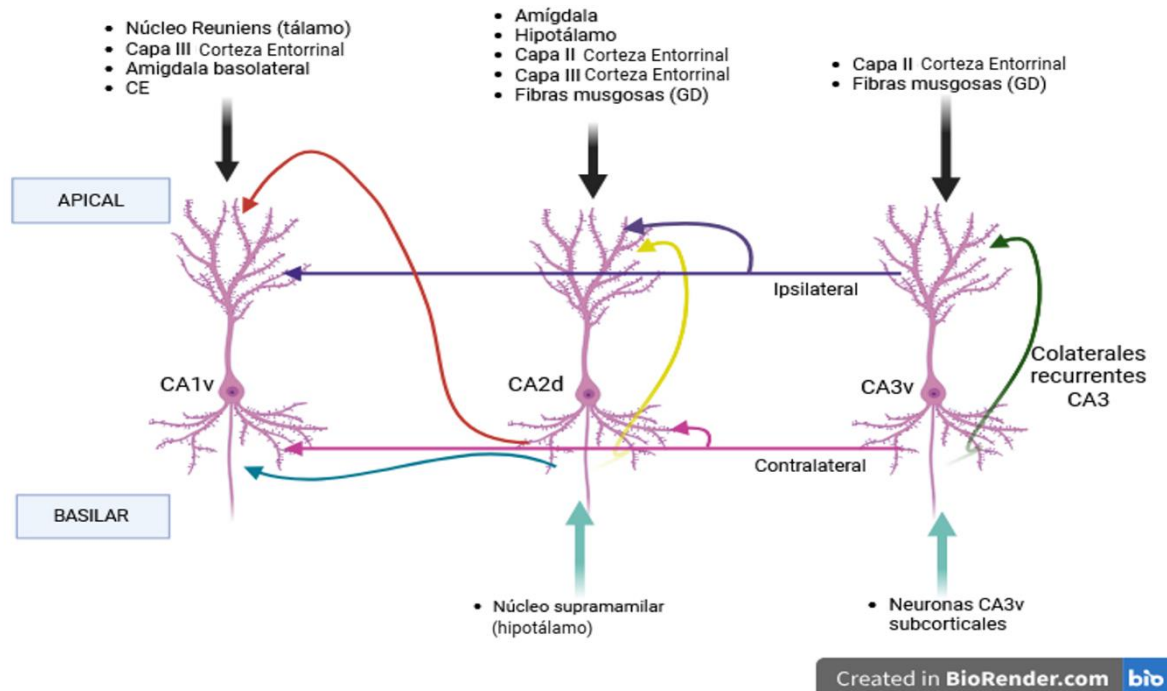


Figura 5. **Circuito de la interacción social hipocámpico.** La información sobre el estímulo sensorial que recibe un individuo se proyecta a las neuronas CA3v, quienes a su vez reciben información de la capa II de la CE, de las células del GD y de regiones subcorticales. Una vez que dicha información es procesada, la neurona proyecta la información a ambos árboles de las neuronas CA2d y CA1v, las cuales también reciben información de diferentes estructuras corticales o subcorticales. Se reconoce la transmisión ipsilateral y contralateral hipocámpico que reciben las neuronas CA2d y CA1v para modular su respuesta. Finalmente, la información procesada por la región CA1v se proyecta a las demás estructuras del sistema límbico, como el núcleo accumbens, y a las regiones corticales para generar una respuesta emocional y motora, que se conoce como conducta social. Creado en Biorender.com

Rata Zucker como modelo de obesidad

Las ratas Zucker son el modelo animal más utilizado y mejor conocido de obesidad genética. Estos organismos aparecieron en grupos de ratas exocriadas, y fueron introducidas en fondos consanguíneos por retro cruce. Presentan una mutación al nivel del receptor de leptina, que se hereda como carácter autosómico recesivo, lo que origina animales homocigotos *fa/fa* que presentan obesidad (Obese Zucker Diabetic Fatty: OZDF), mientras que los animales heterocigotos *Fa/+* son delgados (Lean Zucker Diabetic Fatty: LZDF) (Zucker, 1965; Aleixandre & Miguel, 2008). Estos animales también presentan alteraciones semejantes a lo que parece un síndrome metabólico con riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes, como se ha descrito en humanos (Aleixandre & Miguel, 2008).

Las ratas Zucker obesas, acusan obesidad desde la tercera a la quinta semana de vida y cuando alcanzan las 14 semanas de vida, expresan más del 40% de su peso corporal de composición lipídica. Esta obesidad está asociada con hiperfagia, con alteraciones de la termogénesis y del depósito de lípidos en el tejido adiposo, lo que provoca hiperplasia e hipertrofia de adipocitos. Además, la cantidad de sangre por unidad de peso corporal en las ratas Zucker obesas es menor de lo normal. El plasma de estos animales tiene aspecto lechoso, pues el contenido de colesterol y de ácidos grasos es de unas 4 a 10 veces mayor que lo normal respectivamente, y expresan una sobreproducción hepática de lipoproteínas (Zucker, 1965; Chua et al., 1996; Lash et al., 1989).

Por otro lado, las ratas Zucker delgadas expresan un menor consumo de calorías y por tanto, un menor peso corporal que las ratas Zucker obesas (Sullivan et al., 1978); también presentan una longevidad mayor en comparación con las hembras (Johnson et al., 1997). Algunos autores reportaron que, este modelo delgado muestra diferencias conductuales respecto a otras ratas como la Wistar, ya que exhibe parámetros de sensibilidad por debajo del rango normal en las tasas de refuerzo alimentario en una prueba de elección (Buckley & Rasmussen, 2012).

De la rata Zucker, hay poca información respecto de su SNC, no obstante, se sabe que, por efecto de la mutación, las ratas macho Zucker obesas muestran retracción dendrítica y de espinas dendríticas de las neuronas CA1 y CA3 del hipocampo dorsal y del giro dentado y de la CE (Manuel-Sánchez et al., 2022), mientras que las ratas hembra muestran retracción dendrítica de neuronas del núcleo ventromedial del hipotálamo (Bravo Durán et al., 2021). Además, se ha observado que ratas macho con obesidad inducida por dieta también muestran alteraciones del SNC como astrogliosis reactiva en la corteza frontal, en el hipocampo y en el hipotálamo (Sarfert et al., 2017; Fuentes et al., 2023).

Leptina y conducta social

El tejido adiposo se clasifica por su funcionamiento, por su coloración, por su vascularización y por su estructura, en blanco, pardo y beige (Frigolet & Gutierrez,

2020). El tejido adiposo blanco es de apariencia blanca o amarilla y tiene poca vascularización e inervación, contienen una sola vacuola lipídica donde se almacenan lípidos. Este tejido genera una gran cantidad de adipocinas y lipocinas, que actúan como hormonas o mensajeros que regulan el metabolismo (Frigolet & Gutierrez, 2020). Dentro de las adipocinas se encuentra la leptina, cuyo gen *LEP* se encuentra situado en el cromosoma 7 (7q31.3), mide 20 kb y está constituido por tres exones y dos intrones.

La leptina, es una proteína de 167 aminoácidos, con un peso de 16 kDa, y de manera activa está constituida por 146 aminoácidos y un puente disulfuro para poder realizar su actividad biológica (Sánchez et al., 2005). Es considerada una hormona anorexigénica por causar saciedad, al mandar una señal sobre los niveles energéticos del cuerpo al hipotálamo, para regular la homeostasis e indicar la existencia de suficiente tejido adiposo lo que, conlleva a una reducción de la ingesta alimenticia y la promoción del gasto energético (Garavito et al., 2020; Rosado et al., 2006; Espinoza et al., 2021).

Dicha hormona, se une a la α -2 macroglobulina y a múltiples receptores plasmáticos que son miembros de la familia de citoquinas y de los cuales existen varias isoformas clasificadas como cortas (Ra), larga (Rb) y soluble (Re). La forma larga del receptor de leptina (Rb) se ha identificado en múltiples regiones cerebrales y también en tejidos periféricos como el hígado, el páncreas y el músculo estriado. Todas las isoformas del receptor comparten un dominio extracelular idéntico, cinco de las seis isoformas (a, b, c, d y f) poseen dominios transmembranales, pero solo el receptor de leptina tipo b (OBRb) contiene segmentos intracelulares necesarios para la activación de cinasas (Sánchez et al., 2005). En el cerebro, se expresa en estructuras asociadas a la regulación del comportamiento alimentario, específicamente, en el núcleo arcuato y en el núcleo ventromedial de hipotálamo. Por otro lado, parece que el receptor LepRa es predominante a nivel periférico, principalmente en órganos como el intestino, el pulmón y el riñón (Botella et al., 2001).

El receptor de leptina carece de actividad enzimática en su dominio intracelular, en vez de ello está ligado a miembros de la familia de las cinasas *janus* (Jak), que pertenecen a una clase de tirosina-quinasas. La unión del ligando activa la quinasa Jak y lleva a la fosforilación de determinadas proteínas citoplásmicas. Dentro de estas proteínas existe una clase de factores de transcripción citoplasmáticos llamados transductores de señal activadores de transcripción (STAT) (Cumin & Baum, 1996) (figura 6).

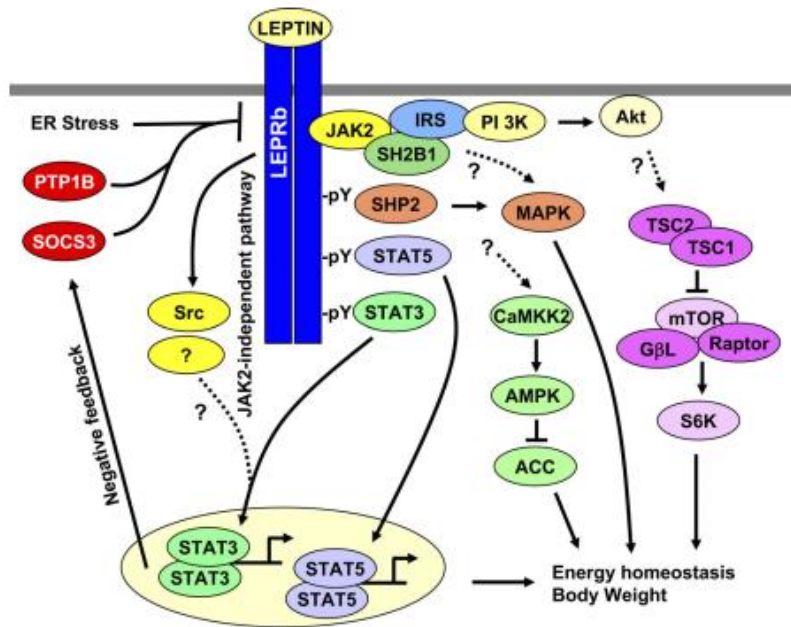


Figura. 6. Señalización intracelular a partir de la acción de la leptina (Morris & Rui, 2009)

Se sabe que la leptina aumenta el comportamiento social del olfateo, así como la persecución pero suprime el comportamiento del acicalamiento. Estas acciones resultan de estimular de forma aguda la transcripción del gen de oxitocina (Lei et al., 2022). Específicamente, las neuronas del núcleo paraventricular son cruciales para la recompensa social y se activan durante los procesos de interacción social. La estimulación de estas neuronas puede inducir diferentes tipos de comportamiento social, como la preferencia social, el reconocimiento social y el vínculo social (Resendez et al., 2020; Oettl et al., 2016).

Las neuronas de oxitocina en el núcleo paraventricular se proyectan directamente al núcleo accumbens y al área tegmental ventral, donde se libera la oxitocina desde terminales presinápticas, activando los receptores de oxitocina lo que genera una recompensa social (Lei et al., 2022). Además la señalización de la leptina tiene una estrecha relación con las vías de recompensa, que modula neuronas dopaminérgicas que se proyectan al núcleo accumbens y parte de los ganglios basales (Argente & Chowen, 2014).

Justificación

A lo largo de varias décadas se ha vinculado a la obesidad con cambios conductuales; en humanos obesos estos cambios se ven reflejados con un aislamiento social, actitud pasiva e incluso depresión (Chu et al., 2019). Estas conductas sociales son reguladas por el hipocampo y alteraciones en esta estructura puede llevar a desarrollar enfermedades neurológicas y psiquiátricas, principalmente relacionadas con la memoria, el aprendizaje y el estado de ánimo (Thibault et al., 2013). Al respecto, se sabe que la rata macho Zucker obesa expresa retracción dendrítica y de espinas dendríticas de neuronas del circuito trisináptico del hipocampo dorsal y que estas alteraciones pueden ser la causa del déficit de memoria espacial que expresan (Manuel-Sánchez et al., 2022). No obstante, no existe información relacionada con la región del hipocampo ventral, la cual modula aspectos emotivos y de conducta afectiva. Por lo tanto, para aportar información relativa con aspectos morfológicos que pudieran estar influyendo en la expresión de conductas emotivas, consideramos analizar si la rata Zucker obesa macho expresa déficits de interacción social y cambios en la morfología de neuronas CA1v, CA2d y CA3v del hipocampo.

Pregunta de investigación

¿Las ratas macho Zucker obesas expresan cambios en la conducta de la interacción social y en la morfología dendrítica de neuronas CA1 y CA3 de hipocampo ventral y CA2 de hipocampo dorsal?

Hipótesis

Las ratas macho Zucker obesas expresarán alteraciones en la interacción social y en la arborización dendrítica de neuronas CA1 y CA3 de hipocampo ventral y neuronas CA2 de hipocampo dorsal.

Objetivos

General

Determinar el posible efecto de la obesidad sobre la interacción social y la arborización dendrítica de las neuronas piramidales CA1 y CA3 del hipocampo ventral, así como de las neuronas CA2 del hipocampo dorsal, en ratas macho Zucker obesas adultas.

Particulares

1. Confirmar obesidad, hiperglicemia y dislipidemias en la rata macho Zucker obesa a partir del índice de Lee, de la circunferencia abdominal y de la concentración de glucosa, de triglicéridos y de colesterol en plasma.
2. Cuantificar los niveles de testosterona sérica en ratas macho Zucker obesas.
3. Medir mediante una prueba de interacción social, el número de contactos y el tiempo de contactos agresivos y no agresivos en un campo abierto.
4. Analizar la arborización dendrítica apical y basilar de neuronas CA1 y CA3 de hipocampo ventral y de neuronas CA2 del hipocampo dorsal.
5. Medir la densidad de espinas dendríticas apicales y basilares de neuronas CA1 y CA3 de hipocampo ventral y de neuronas CA2 de hipocampo dorsal.

Material y métodos

Diagrama de trabajo

La manipulación y los procedimientos experimentales se llevaron a cabo a partir del quinto mes de edad de los animales incluidos en el presente estudio. Se monitoreó el peso corporal, los animales fueron sometidos a una prueba de interacción social, se obtuvieron muestras de sangre, se disecó el cerebro y se dibujaron neuronas de las regiones CA1v, CA2d y CA3v del hipocampo para finalmente analizar la longitud de los árboles dendríticos y la densidad de espinas dendríticas (Figura 7).

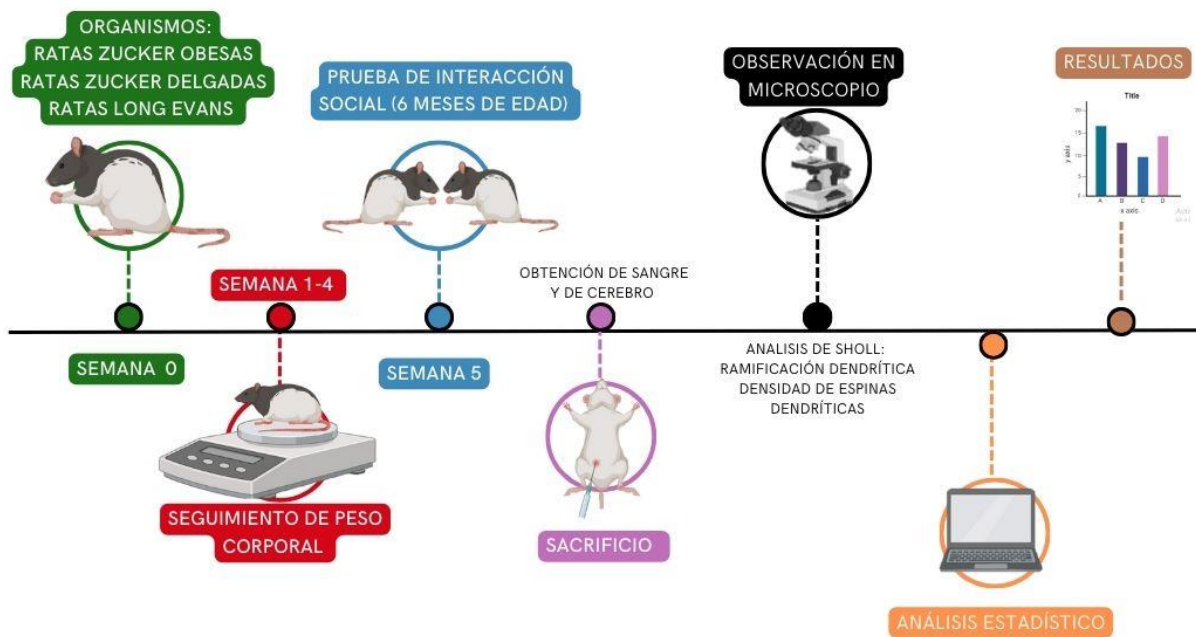


Figura 7. Diagrama de trabajo de las actividades realizadas durante el proyecto de investigación.

Grupos experimentales

Se utilizaron una total de 30 ratas macho de 20 semanas edad; 10 ratas Long Evans (LE) como grupo control intacto, 10 ratas Lean Zucker Diabetic Fatty (LZDF por sus siglas en inglés) como grupo control de camada y 10 ratas Obese Zucker Diabetic Fatty (OZDF por sus siglas en inglés) como grupo de estudio. Los organismos se mantuvieron bajo condiciones estándares de bioterio con temperatura ambiental constante de 20 a 21°C, con humedad relativa del 55% y ciclos de luz-oscuridad de 12 horas (encendido de la luz a las 7 am y apagado de la luz a las 7 pm). Las ratas LE y LZDF fueron alimentadas con pelets formulab diet 5001, mientras que las ratas OZDF fueron alimentadas con formulab diet 5008. Los organismos se mantuvieron con alimento y agua *ad libitum*. Todos los procedimientos llevados a cabo en este trabajo se realizaron con estricto apego a los lineamientos del Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) de la BUAP, a los lineamientos de producción cuidado y uso de animales de laboratorio establecidos por SAGARPA en la NOM-062-ZOO-1999 y a las especificaciones ARRIVE (Kilkenny et al., 2010). Los animales se encontraron a cargo del M.V.Z. Francisco Ramos Collazo con número de cédula profesional 651957.

A los organismos se les realizó un monitoreo de su peso corporal semanalmente por cuatro semanas, a la par fueron separados en grupos de dos durante un periodo de 15 días antes de someterlos a la prueba de interacción social.

Prueba de Interacción Social

La prueba de interacción social se realizó en una habitación con intensidad de luz de 10 luxes, en el periodo de las 11 a las 13 horas y utilizando una caja de 70 x 70 cm con paredes de 35 cm de altura.

En el primer día de la prueba, a cada animal se le sometió a un tiempo de habituación en el campo abierto de 5 minutos, tiempo en el cual se les permitió explorar libremente el entorno. En el segundo día de prueba, dos organismos de la misma cepa y del mismo fenotipo (LE, LZDF u OZDF) que no estuvieron alojados

juntos, se colocaron en el campo abierto para permitirles la interacción social por 10 minutos (interacción social no familiar). En el tercer día de prueba, la interacción social por 10 minutos se llevó a cabo entre individuos que estuvieron alojados en la misma caja familiar (interacción social familiar); dichos eventos fueron videograbados para su posterior análisis. Una vez concluido el tiempo de prueba de cada pareja, los animales fueron retirados de la caja para ser regresados a su caja familiar. Se retiró la cama de aserrín de la caja y se vertió aserrín nuevo para evitar la influencia de los olores en la conducta de los demás animales sometidos a la prueba. Además, a cada animal se le evaluó la conducta social con el compañero familiar (formando un total de 5 parejas), y no familiares (10 parejas) (Figura 8).

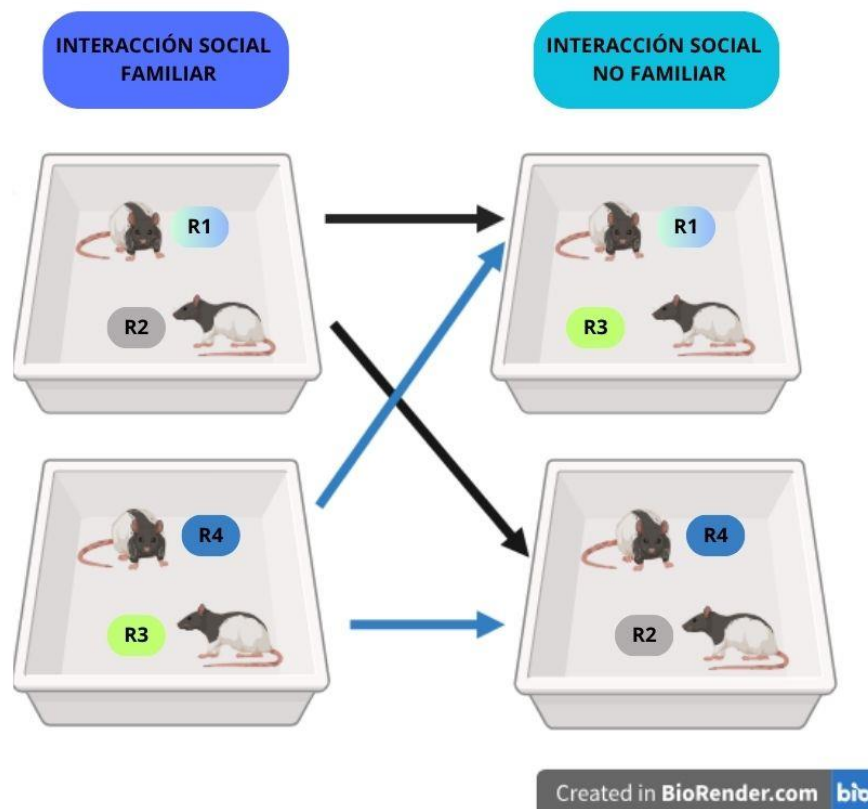


Figura 8. **Asignación de grupos para la prueba de interacción social.** En la figura se muestra la formación de grupos familiares y no familiares de manera aleatoria.

Para analizar los videos de cada sesión de interacción social se diseñó un etograma que consta de seis variables, exclusivo para ratas (Tabla 1). De cada variable se

midió el número de veces que la expresaron (frecuencia) y el tiempo invertido en cada una de ellas, estos datos fueron concentrados y agrupados en una base de datos. Aunado a esto el análisis de los videos se realizó por tres observadores diferentes, para llegar a un acuerdo en la decisión final con base a los criterios establecidos en el etograma.

Tabla 1. Variables conductuales para la interpretación de la interacción social.

Variable	Descripción	Interpretación
Olfateo (Wesso, 2013)	Comportamiento no agresivo que consiste en frotar la nariz contra el cuello del compañero, esencial en la adquisición de olores.	Los subordinados disminuyen la frecuencia de olfateo, siendo una señal de apaciguamiento durante la interacción social.
Juego (Bredewold et al., 2015)	Contribuye al desarrollo de capacidades físicas, cognitivas y sociales, además de la adquisición de habilidades sociales.	El déficit es un indicador de trastornos en desarrollo neuronal y emocional. Un alto grado indica una reducción de estrés.
Acicalar (Kalueff et al., 2016)	Permite conservar la limpieza, proteger la salud y mantener una buena apariencia física. Contribuye a regular la temperatura corporal y distribuir secreciones en el pelaje.	1) Cuando hay un nivel de estrés alto, el acicalamiento se altera en forma y cantidad, se realiza la actividad rápidamente, con progresión anormal, desorganizada y de manera interrumpida. 2) Cuando el nivel de estrés es bajo, la actividad se realiza de manera relajada y con una transición de descanso.
Persecución (Siever, 2008)	El organismo huye para evitar confrontación; seguimiento de cerca de su perseguidor. El perseguidor usualmente busca iniciar un comportamiento dominante.	El aumento en el número de persecuciones muestra usualmente una conducta dominante o agresiva.
Comportamiento agresivo (Scott, 1966; Volavka & Nolan, 2008)	Adaptaciones para situaciones que involucran conflicto o competencias entre miembros de la misma especie. Se expresa con mordidas, arañazos y golpes, usualmente es utilizado para obtener alimentos, pareja, territorio o para determinar el rango social.	Su alteración muestra un nivel exagerado de agresión y escala a una pelea y daño.

Eutanasia

Un día después de haber sido sometidos los animales a la prueba de interacción social, se provocó ayuno por un periodo de cuatro horas e inmediatamente después, fueron sometidos a anestesia profunda vía intraperitoneal con una dosis subletal de xilacina (10 mg/kg ip.) y ketamina (75 mg/kg ip.) (Connell et al., 2022), para medir la circunferencia abdominal y la talla. Estos datos se utilizaron para calcular el índice de Lee, considerando que, un índice de 0.310 o mayor refiere una condición de obesidad en la rata (Novelli et al., 2007; Arika et al., 2019). Para calcular dicho índice se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de Lee} = \frac{\sqrt[3]{\text{Peso corporal (gr)}}}{\text{LHA (cm)}}$$

Inmediatamente después, se expuso el corazón para coleccionar mediante punción intracardiaca, al menos 3 ml de sangre, la cual fue procesada de acuerdo con las indicaciones de kits (Marca MEXLAB) para medir colesterol, triglicéridos y glucosa en plasma y para cuantificar los niveles de testosterona en suero (Kit de ELISA marca Cayman). Tanto el suero como el plasma fueron obtenidos después de centrifugar la sangre por 15 minutos a 3000 rpm a temperatura ambiente. Dichas fracciones de la sangre fueron alicuotadas y preservadas a -20°C hasta el momento de ser utilizadas.

Perfil metabólico

Colesterol

Para la cuantificación de colesterol se utilizó el reactivo de Colesterol Total (CHOD-PAP) Valtek del laboratorio MEXLAB. Mediante esta técnica, las muestras reaccionan con las enzimas colesterol éster hidrolasa y colesterol oxidasa. La primera libera el colesterol de los ésteres de colesterol y la segunda oxida el colesterol libre produciéndose peróxido de hidrógeno, el cual, en presencia de la enzima peroxidasa reacciona con el sistema cromogénico dando origen a un compuesto coloreado que absorbe a 505 nm. La curva de calibración y el ensayo

de la muestra se incubaron por 20 minutos a temperatura ambiente (20°C aproximadamente) para leer la absorbancia dentro de los 30 minutos después de iniciar la reacción, ya que solo es estable por este periodo de tiempo. Se calculó el factor mediante la siguiente fórmula:

$$Factor = \frac{Concentración\ calibrador}{Absorbancia\ del\ calibrador}$$

Para determinar la concentración de colesterol en mg/dl en la muestra, se aplicó la fórmula:

$$[Colesterol\ (mg/dl)] = (Factor)(Absorbancia\ de\ la\ muestra)$$

Triglicéridos

Se cuantificó la concentración de triglicéridos en plasma con el reactivo Bio-Triglicéridos-LS de MEXLAB. Los triglicéridos son hidrolizados por una lipasa específica que promueve la liberación de ácidos grasos y de glicerol. El glicerol es fosforilado por la enzima gliceroquinasa y posteriormente, el glicerol-1-fosfato es oxidado a dihidroxiacetona fosfato por una enzima glicerol-fosfato oxidasa, generándose peróxido de hidrógeno. Posteriormente, en una reacción del tipo Trinder, el peróxido de hidrógeno reacciona con 4-Aminoantipirina y el ácido 3,5-Dicloro-2-Hidroxi-bencensulfónico para producir por medio de la enzima peroxidasa un compuesto coloreado en cantidad proporcional a la concentración de los triglicéridos presentes en la muestra. Se leyó la absorbancia del compuesto colorido a 520 nm. La reacción se incubó a temperatura ambiente (20°C aproximadamente). El color resultante es estable por al menos treinta minutos. Para el cálculo de la concentración se obtuvo el factor mediante la siguiente fórmula:

$$Factor = \frac{Concentración\ calibrador}{Absorbancia\ del\ calibrador}$$

Mientras que la concentración de triglicéridos en las muestras en mg/dl, se calculó utilizando la siguiente fórmula:

$$[\text{Triglicéridos (mg/dl)}] = (\text{Factor})(\text{Absorbancia de la muestra})$$

Glucosa

La determinación de la concentración de glucosa se realizó utilizando el kit Valtek Glucosa (marca MEXLAB). La glucosa reacciona con el reactivo enzimático que contiene una mezcla de las enzimas glucosa oxidasa (GOD) y peroxidasa (POD). En la primera etapa, la glucosa es oxidada a ácido glucónico por la acción de la enzima GOD, liberándose como producto H₂O₂, el cual en una reacción mediada por la enzima POD, reacciona con el ácido p-hidroxibenzoico y 4-aminoantipirina produciéndose un compuesto coloreado con un máximo de absorción a 505 nm y en cantidad proporcional a la cantidad de glucosa presente en la muestra. La curva de calibración y el ensayo de la muestra, se incubó por 20 minutos a temperatura ambiente (20°C aproximadamente) para leer la absorbancia dentro de los 30 minutos posteriores, ya que solo es estable por este periodo de tiempo. Para calcular el factor se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Factor} = \frac{\text{Concentración calibrador}}{\text{Absorbancia del calibrador}}$$

La concentración de glucosa en las muestras se determinó utilizando la siguiente fórmula:

$$[\text{Glucosa (mg/dl)}] = (\text{Factor})(\text{Absorbancia de la muestra})$$

Testosterona

La determinación de la concentración de testosterona se realizó utilizando un kit de ELISA de competencia (marca Cayman CHEMICAL). La testosterona se sintetiza a

partir de la pregnenolona por dos vías principales, la D4 y D5. En ambas vías participan las mismas enzimas: 1) la isoforma CYP17 del citocromo P450, 2) la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa/isomerasa y 3) la enzima 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Esta prueba es un ensayo de tipo competitivo entre la testosterona y un conjugado de testosterona-acetilcolinesterasa (AChE) (trazador de testosterona) por una cantidad limitada de antisuero de testosterona. El complejo antisuero-testosterona se une a la IgG monoclonal que se ha adherido al pocillo. La placa se lava para la eliminación de los reactivos no unidos y posterior a eso se agrega al pocillo el reactivo de Ellman produciéndose un compuesto color amarillo con una absorción a 412 nm. La intensidad de este color, que se determina mediante espectrofotometría, es proporcional a la cantidad de testosterona tracers unida al pocillo, que es inversamente proporcional a la cantidad de testosterona libre presente en el pocillo durante la incubación. Para trazar la curva estándar se utilizó la siguiente formula:

$$\text{logit } (B/B_0) = \ln [B/B_0/(1 - B/B_0)]$$

Tinción de Golgi-Cox

Inmediatamente después de colectar la sangre, se realizó una perfusión intracardiaca con solución salina (NaCl) al 0.9% para eliminar los residuos de sangre en el cerebro antes de ser removido del cráneo. Inmediatamente, se realizó una craneotomía para extraer el cerebro y los restos biológicos fueron recolectados en bolsas correspondientes para tratamiento de desechos biológicos y fueron entregados al Bioterio Claude Bernard de la BUAP para su incineración. El cerebro se colocó en 20 ml de solución Golgi-Cox para ser almacenado en completa oscuridad por 14 días y a temperatura ambiente. Después de los primeros siete días, la solución se cambió por solución fresca de Golgi-Cox y se dejó concluir el tiempo ya indicado. Transcurrido el tiempo de incubación de los cerebros en la solución Golgi-Cox, la solución fue cambiada por solución de sacarosa al 30% en la cual los cerebros se mantuvieron por un periodo de al menos tres días antes de ser

seccionados (Gibb & Kolb, 1998; Levine *et al.*, 2013). Al término de este periodo de tiempo, se obtuvieron cortes coronales de 200 μm de grosor al nivel de hipocampo ventral e hipocampo dorsal mediante el uso de un vibratomo semiautomático (Leica VT 1000S). Los cortes se colocaron en portaobjetos gelatinizados al 2% y se mantuvieron en una cámara húmeda toda una noche. Posteriormente, se realizó el revelado de la tinción al colocar las laminillas en agua destilada por un minuto para enjuagarlas y después se les dio un baño con hidróxido de amonio por 30 minutos. Se enjuagó nuevamente en agua destilada por un minuto y se colocaron en fijador rápido de Kodak® por 30 minutos más. Después de un último lavado con agua destilada por un minuto, se procedió a la deshidratación del tejido incubando en diferentes concentraciones de alcohol (50%, 70%, 95%) por un minuto y dos pasos de alcohol al 100% por 5 minutos respectivamente. Como último paso se dejaron las laminillas durante 15 minutos en xileno, transcurrido este tiempo, se fijaron con resina sintética Entellan® y se dejaron secar al menos tres días antes de que fueran observadas al microscopio.

Coordenadas espaciales de las regiones hipocampales

Se obtuvieron cortes coronales al nivel de: 1) -4.80 a -6.30 mm respecto de Bregma para observar neuronas de la región CA1 de hipocampo ventral; 2) -4.16 a -6.04 mm respecto de Bregma para observar neuronas de la región CA3 de hipocampo ventral y 3) -2.30 a -4.52 mm respecto de Bregma para visualizar neuronas de la región CA2 de hipocampo dorsal (Imagen de referencia Figura 9).

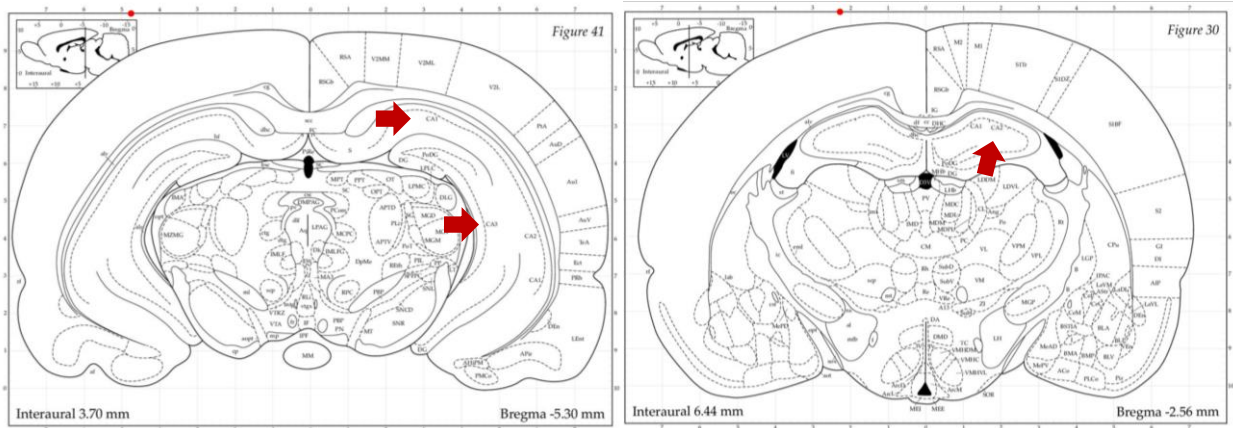


Figura 9. **Izquierda: Hipocampo ventral.** Las flechas rojas señalan las regiones CA1 y CA3. **Derecha: Hipocampo dorsal.** La flecha roja señala a la región CA2 (Paxinos & Watson, 1982).

Reconstrucción bidimensional de neuronas de hipocampo ventral y dorsal

Una vez secas las laminillas, y mediante el uso de un microscopio óptico (DM1000 LED Leica®) que tiene una cámara lúcida (de dibujo) acoplada (Figura 10), se dibujaron a una amplificación de 400X, un total de 30 neuronas por cerebro; 10 neuronas CA1 y 10 neuronas CA3 de HV y 10 neuronas CA2 de HD. De todas las regiones se dibujaron cinco neuronas del hemisferio izquierdo y cinco neuronas del hemisferio derecho.

Mediante el análisis de Sholl (Figura 11), se calculó el número de intersecciones dendríticas por círculo concéntrico; esta variable fue utilizada para calcular la longitud dendrítica total. Además, se dibujaron segmentos dendríticos de tercer orden de ramificación de al menos 10 μm de longitud a una amplificación de 1000X para calcular la densidad de espinas dendríticas (número de espinas dendríticas / 10 μm). Sólo se dibujaron aquellas neuronas que se encontraron en la región CA1 y CA3 del hipocampo ventral y en la región CA2 del hipocampo dorsal, y que cumplieron con los siguientes criterios: buena impregnación de la tinción, árboles dendríticos no trozados, con evidente forma piramidal de su soma, ubicado en la región de interés y preferentemente aisladas, es decir, que no formaban parte de un cúmulo de neuronas, para evitar confundir a las dendritas de los árboles dendríticos aledaños.



Figura 10. **Método para dibujar las neuronas piramidales.** Se ilustra un microscopio óptico acoplado a una cámara lucida, por la cual se observan y se dibujan las neuronas para el posterior análisis de la arborización dendrítica (Tomado y modificado de Kolb et al., 1998).

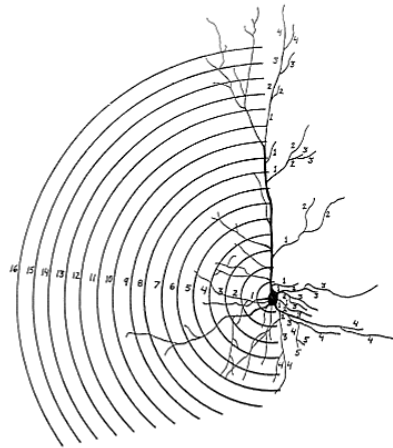


Figura 11. **Análisis de Sholl.** Consiste en colocar una plantilla de círculos concéntricos sobre la neurona haciendo coincidir el primer círculo con el soma para cuantificar el número de intersecciones dendríticas en cada círculo concéntrico (Tomado y modificado de Kolb et al., 1998).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos de cada variable fueron sometidos a una prueba de normalidad Shapiro-Wilk para determinar el tipo de distribución de estos. Se consideró como variable independiente la cepa de los animales y el fenotipo. Además, se consideró una diferencia significativa cuando el valor de P fue < 0.05 . Los datos de la prueba de conducta de interacción social, los parámetros zoométricos, la concentración de macromoléculas en sangre y la densidad de espinas dendríticas, fueron analizados

mediante una ANOVA de una vía con una prueba post-hoc de Tukey. En el caso de la arborización dendrítica se utilizó una prueba de ANOVA de dos vías con una prueba post-hoc de Tukey, considerando la cepa y los círculos concéntricos como variables independientes.

Resultados

Las diferencias significativas mostradas por los grupos OZDF y LZDF respecto del grupo LE se señalan usando asteriscos (*), mientras que, las diferencias significativas entre las ratas LZDF y OZDF, se marcan con el símbolo numeral (#).

Parámetros zoométricos

No se observaron diferencias en la talla entre las ratas de los diferentes grupos experimentales (Figura 12a; $F_{(2, 27)} = 1.188$, $P=0.3203$), no obstante, los resultados muestran que el peso corporal de las ratas OZDF fue significativamente mayor respecto de las ratas LE y de las LZDF; asimismo, entre las ratas LZDF se observó una disminución significativa del peso corporal respecto a las ratas LE (Figura 12b; $F_{(2, 27)} = 22.89$; $P<0.0001$). En cuanto al índice de Lee, las ratas OZDF presentan un valor significativamente mayor que el de las ratas LZDF y las ratas LE, además se presentó una disminución significativa en dicha variable, en las ratas LZDF respecto de los organismos LE (Figura 12c; $F_{(2, 27)} = 33.0$, $P<0.0001$). La circunferencia abdominal de las ratas OZDF fue significativamente mayor respecto de las ratas LZDF y LE (Figura 12d; $F_{(2, 27)} = 53.26$; $P<0.0001$).

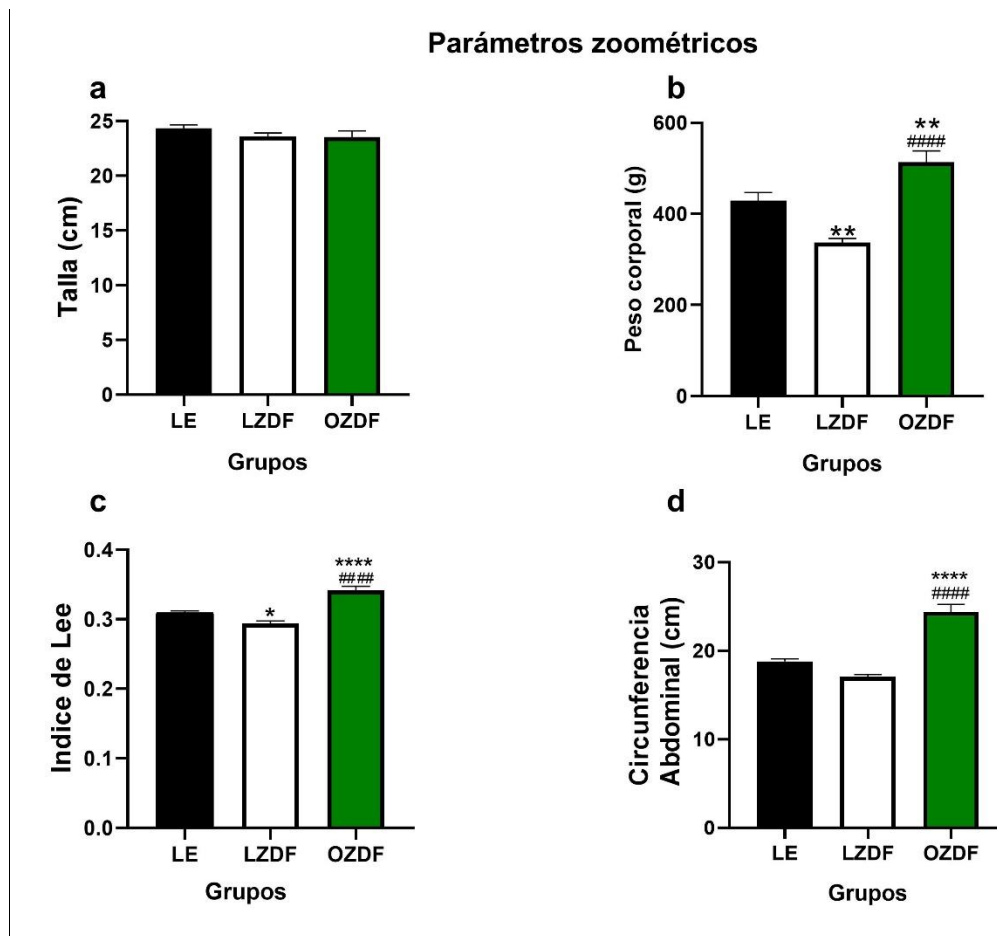


Figura 12. **Parámetros zoométricos.** a) Talla. No se observan diferencias significativas entre los grupos experimentales. b) Peso corporal. Se muestra que las ratas OZDF presentan un incremento significativo en el peso respecto de las ratas LZDF y LE. También se muestra una disminución significativa del grupo LZDF con respecto al grupo LE. c) Índice de Lee. Las ratas OZDF muestran un índice significativamente mayor respecto de las ratas LZDF y LE, mientras que, las ratas LZDF presentan una disminución significativa con respecto al grupo control LE. d) Circunferencia abdominal. Se muestra un aumento significativo entre los organismos OZDF en comparación con las ratas LZDF y LE. *P < 0.05, **P < 0.01 ##### P < 0.0001, **** P < 0.0001. Se presenta la media ± SEM, n=10 por grupo.

Metabolitos en sangre

Se observó un incremento significativo en la concentración de triglicéridos (Figura 13a; $F_{(2,8)} = 141$; $P = 0.0001$), de colesterol (Figura 13b; $F_{(2,8)} = 20.15$; $P = 0.0008$) y de glucosa en sangre (Figura 13c; $F_{(2,16)} = 4.10$; $P = 0.0356$) de las ratas OZDF respecto de las ratas LZDF y de las ratas LE.

Metabolitos en sangre

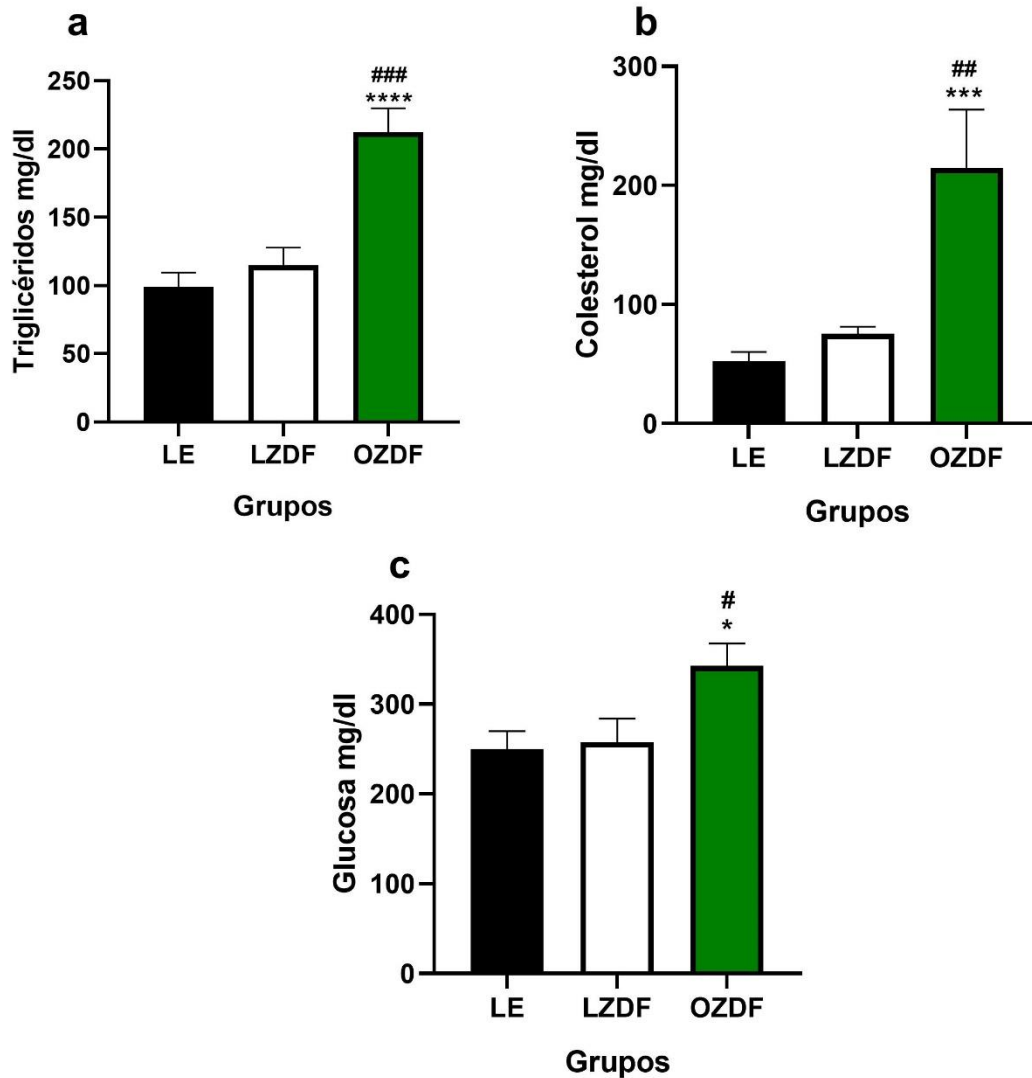


Figura 13. **Metabolitos en sangre.** a) Triglicéridos. b) Colesterol. c) Glucosa. Las ratas OZDF muestran un incremento significativo respecto de las ratas LZDF y LE. * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$. Se presenta la media \pm SEM, $n=10$ por grupo.

Testosterona

No se observaron diferencias significativas en la concentración de testosterona entre los grupos experimentales (Figura 14; $F_{(2,27)} = 0.1475$; $P = 0.86$).

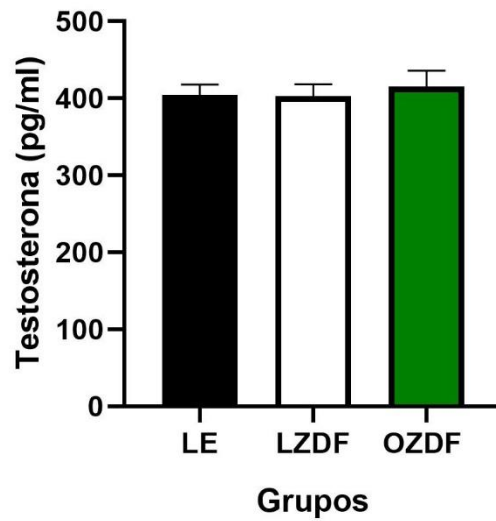


Figura 14. **Concentración de testosterona.** No hay diferencia significativa en los niveles de testosterona en suero entre las ratas. Se presenta la media \pm SEM, n=10 por grupo.

Interacción social

Conducta no agresiva

Las ratas OZDF tuvieron un menor número de olfateos en la prueba de interacción social no familiar respecto de las ratas LZDF, no se observaron diferencias respecto de las ratas LE (Figura 15a; $F_{(2, 27)} = 5.498$; $P=0.0099$). En el tiempo de olfateos entre parejas no familiares, los organismos LZDF tuvieron un aumento significativo respecto del grupo control LE (Figura 15b; $F_{(2, 27)} = 3.170$; $P=0.0474$). En cuanto al número (Figura 15c; $F_{(2, 12)} = 1.976$; $P=0.1812$) y al tiempo de olfateos en la interacción social familiar (Figura 15d; $F_{(2, 12)} = 0.5073$; $P=0.6145$) no se observaron diferencias significativas entre los grupos.

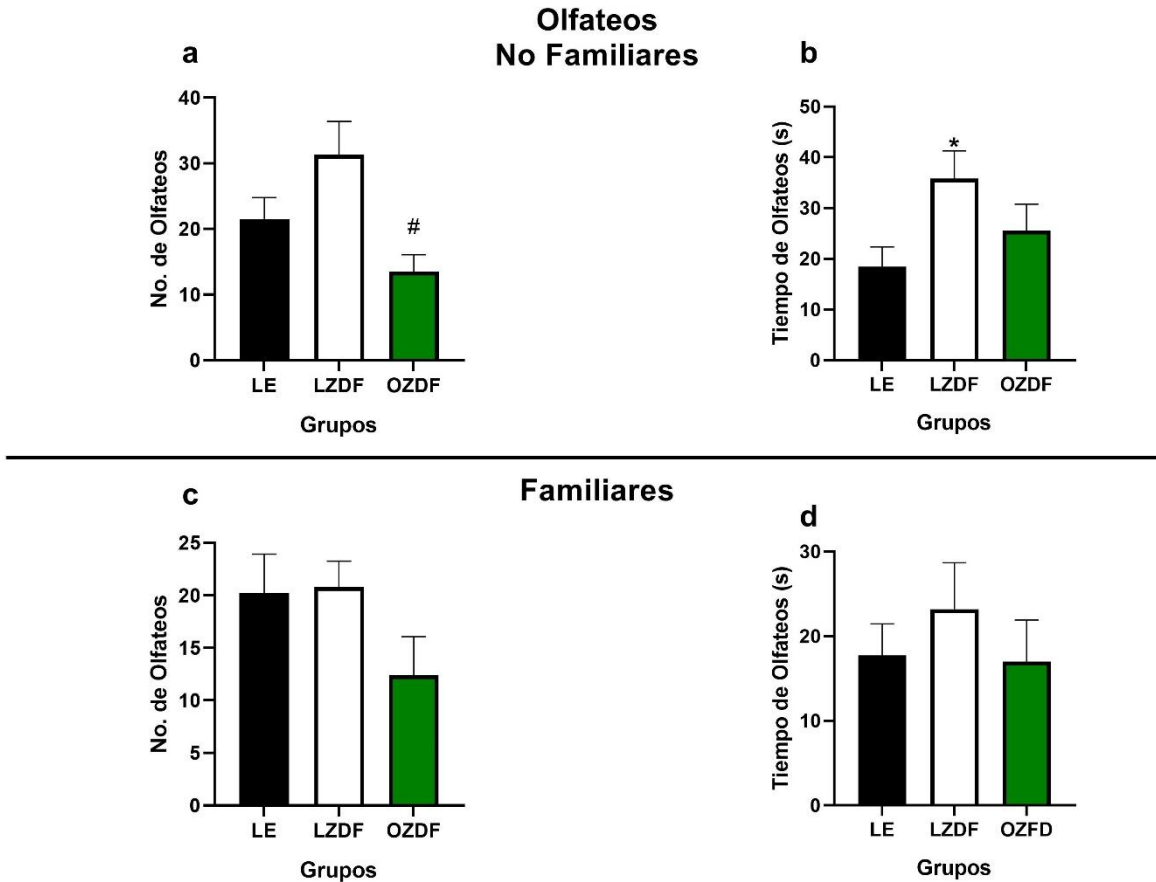
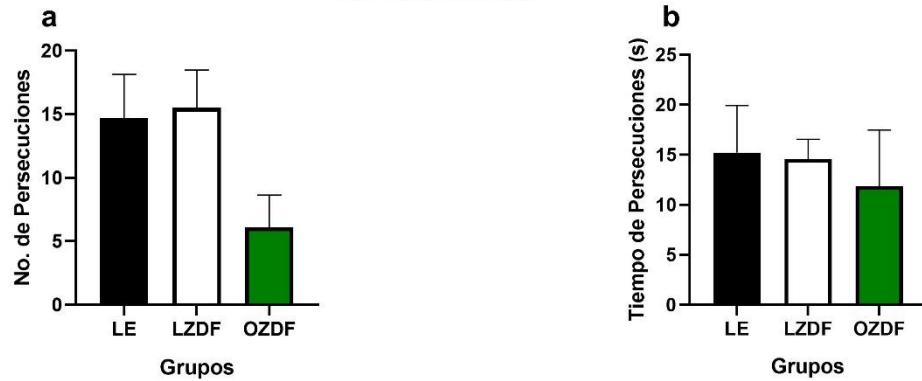


Figura 15. **Conducta de olfateo.** a) Número de olfateos entre organismos no familiares. Las ratas OZDF muestran una disminución significativa respecto de las ratas LZDF y sin diferencias significativas con el grupo LE. b) Tiempo de olfateos entre individuos no familiares. Las ratas LZDF mostraron un tiempo de olfateos significativamente mayor que las ratas LE, sin presentar diferencias significativas con las ratas OZDF. c) Número de olfateos en la interacción social familiar. No se observaron diferencias significativas entre los grupos. d) Tiempo de olfateos entre ratas familiares. No se observaron diferencias significativas entre los grupos * $P < 0.05$, # $P < 0.05$. Se presenta la media \pm SEM, $n = 10$ por grupo en la interacción no familiar y $n = 5$ por grupo en la interacción familiar.

En el número de persecuciones entre los organismos no familiares (Figura 16a; $F_{(2, 27)} = 2.989$; $P = 0.0672$) o entre individuos familiares (Figura 16c; $F_{(2, 12)} = 3.238$; $P = 0.0751$), no se presentaron diferencias significativas entre los grupos, tampoco en el tiempo invertido en esta actividad por parte de los organismos no familiares (Figura 16b; $F_{(2, 27)} = 0.1666$; $P = 0.8474$) y familiares (Figura 16d; $F_{(2, 12)} = 2.219$; $P = 0.1514$).

**Persecuciones
No Familiares**



Familiares

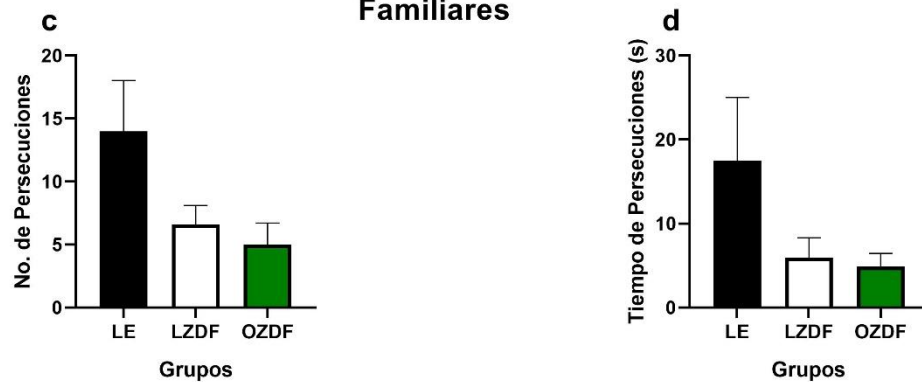
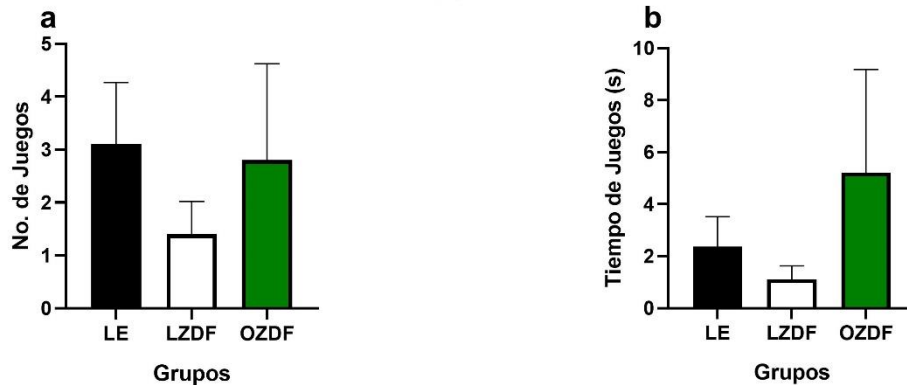


Figura 16. **Persecuciones.** a,b) Entre los organismos no familiares. c,d) Entre los organismos familiares. Se muestran los datos relacionados con número de persecuciones y tiempo de persecuciones. No se observan diferencias significativas entre los grupos. Se presenta la media \pm SEM, n=10 por grupo en la interacción no familiar y n = 5 por grupo en la interacción familiar.

También, la conducta de juego no presentó diferencias significativas entre los grupos en cuanto al número de juegos en la interacción familiar (Figura 17a; $F_{(2, 12)} = 0.2664$; $P=0.7706$) ni en la interacción no familiar (Figura 17c; $F_{(2, 27)} = 0.4865$; $P=0.6200$). Asimismo, no hubo diferencias en cuanto al tiempo invertido en esta actividad por organismos no familiares (Figura 17b; $F_{(2, 27)} = 0.7690$; $P=0.4734$) o familiares (Figura 17d; $F_{(2, 12)} = 0.1185$; $P=0.8893$).

Juegos No Familiares



Familiares

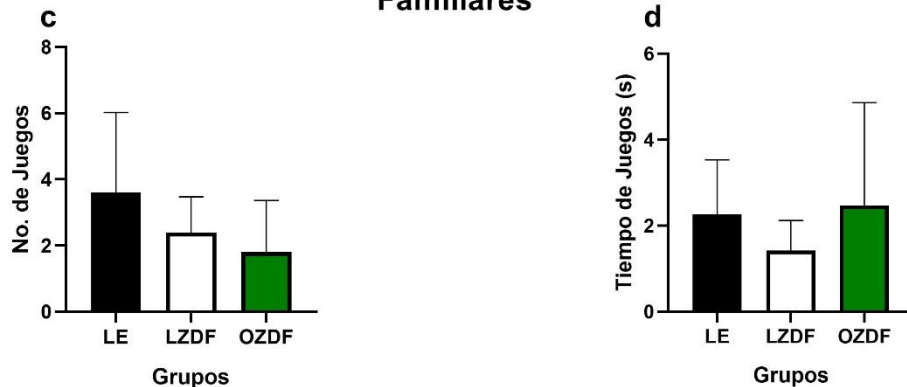


Figura 17. **Juego.** a, b) Entre organismos no familiares. c, d) Entre organismos familiares, (n=5 por grupo). Se muestran los datos relacionados con número de juegos y el tiempo invertido en juegos. No se observan diferencias significativas entre los grupos. Se presenta la media \pm SEM, n=10 por grupo en la interacción no familiar y n = 5 por grupo en la interacción familiar.

Conducta agresiva

No se presentaron diferencias significativas en cuanto al número de interacciones entre los organismos no familiares (Figura 18a; $F_{(2, 27)} = 0.6102$; $P=0.5506$) o familiares (Figura 18b; $F_{(2, 12)} = 1.000$; $P=0.3966$) ni en relación al tiempo invertido en las conductas agresivas (arañazos) entre los organismos no familiares (Figura 18b; $F_{(2, 27)} = 0.3966$; $P=0.6765$) o familiares (Figura 18d; $F_{(2, 12)} = 1.000$; $P=0.3966$). Además, las ratas no expresaron en ningún momento mordidas o golpes entre ellos.

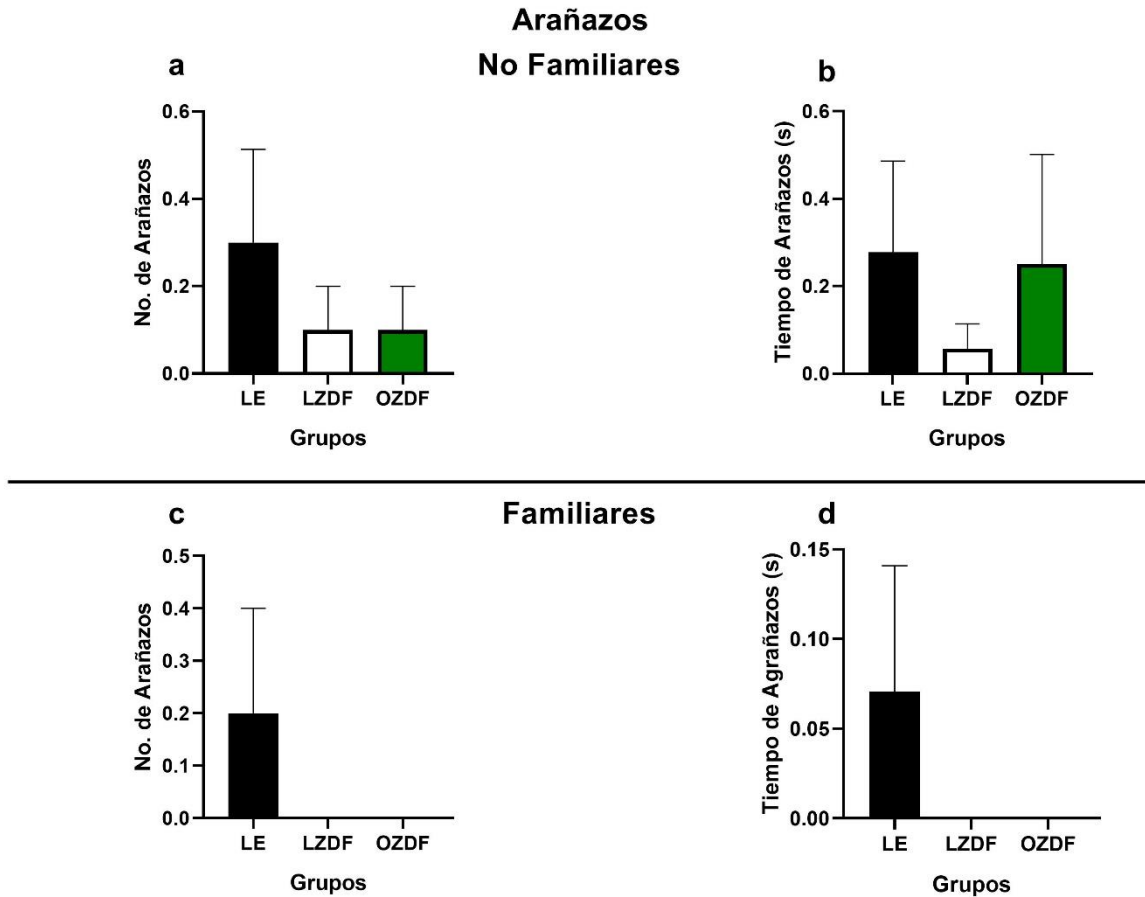


Figura 18. **Conducta agresiva.** a,b) Entre organismos no familiares. c,d) Entre organismos familiares (n=5 por grupo). Se muestran los datos relacionados con número de arañazos y tiempo invertido para agredir con arañazos. No se observan diferencias significativas entre los grupos. Se presenta la media \pm SEM, n=10 por grupo en la interacción no familiar y n = 5 por grupo en la interacción familiar.

Morfología neuronal

En la figura 19 se ilustran neuronas CA3v así como las espinas dendríticas representativas de la región apical y basilar características de las ratas LE (figura 19a), LZDF (figura 19b) y OZDF (figura 19c).

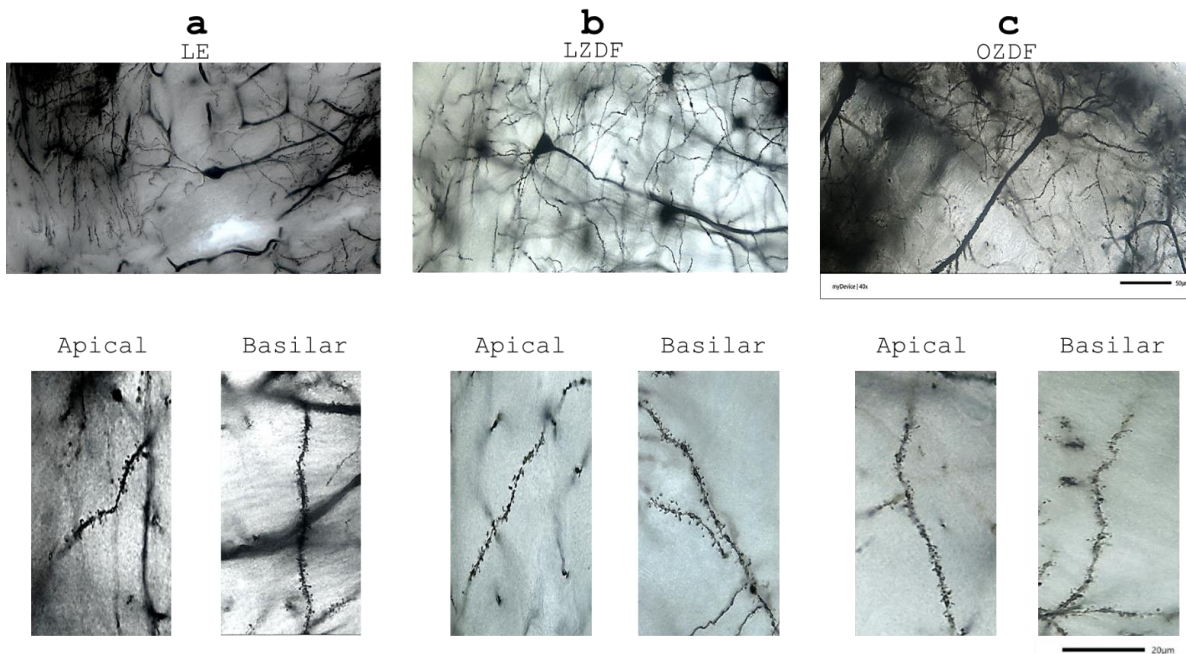


Figura 19. **Microfotografía de neuronas y espinas dendríticas piramidales CA3v.** a) Superior. Neurona piramidal; Inferior. Espinas dendríticas apical y basilar de ratas LE. b) Superior. Neurona piramidal; Inferior. Espinas dendríticas apical y basilar de ratas LZDF. c) Superior. Neurona piramidal; Inferior. Espinas dendríticas apical y basilar de ratas OZDF. **Microfotografía de neuronas:** Barra de escala = 50 µm. **Microfotografía de espinas dendríticas:** Barra de escala = 20 µm.

La arborización dendrítica y la longitud por orden de ramificación de los árboles apicales y basilares de las neuronas, se muestra en una sola gráfica. Tomando en cuenta al número cero que representa el soma y como punto de partida, hacia la izquierda los números negativos del eje de las abscisas (X) muestra la información del árbol apical, mientras que, hacia la derecha, la región de números positivos corresponde a la información del árbol basilar.

En la figura 20a se muestran los datos de la arborización dendrítica de neuronas CA3v, se observó que no hay diferencias en dicha variable al nivel del árbol apical entre los grupos experimentales, mientras que en la región basilar los organismos OZDF y LZDF presentaron una disminución en el número de intersecciones

dendríticas respecto de las ratas LE al nivel medio de distancia del soma (círculos concéntricos 8 al 14; Cepa: $F_{(2, 1539)} = 22.57$, $P < 0.0001$; Círculo concéntrico: $F_{(56, 1539)} = 159.6$, $P < 0.0001$; Interacción: $F_{(112, 1539)} = 0.8965$, $P = 0.7693$).

En cuanto a los órdenes de ramificación, la longitud dendrítica en el primero y segundo orden de ramificación del árbol apical de las neuronas CA3v de las ratas LZDF fue significativamente menor respecto de las mismas neuronas de las ratas OZDF y de las ratas LE. En la región basilar, al nivel de los círculos concéntricos 8-14, se observó una disminución significativa entre el grupo experimental LZDF y el grupo LE únicamente (Figura 20b; Cepa: $F_{(2, 432)} = 7.000$, $P = 0.0010$; Círculo concéntrico: $F_{(15, 432)} = 142.7$, $P < 0.0001$, Interacción: $F_{(30, 432)} = 1.183$, $P = 0.2359$).

En el caso de la longitud dendrítica total no se presentaron diferencias significativas entre los grupos experimentales tanto en el árbol apical (Figura 20c; $F_{(2, 27)} = 2.291$, $P = 0.1205$) como en el basilar (Figura 20d; $F_{(2, 27)} = 1.086$, $P = 0.3519$). El mismo caso se observó en la densidad de espinas dendríticas ya que no hay cambios significativos ni en la región apical (Figura 20e; $F_{(2, 27)} = 2.067$, $P = 0.1461$) ni en la región basilar (Figura 20f; $F_{(2, 27)} = 0.5773$, $P = 0.5682$).

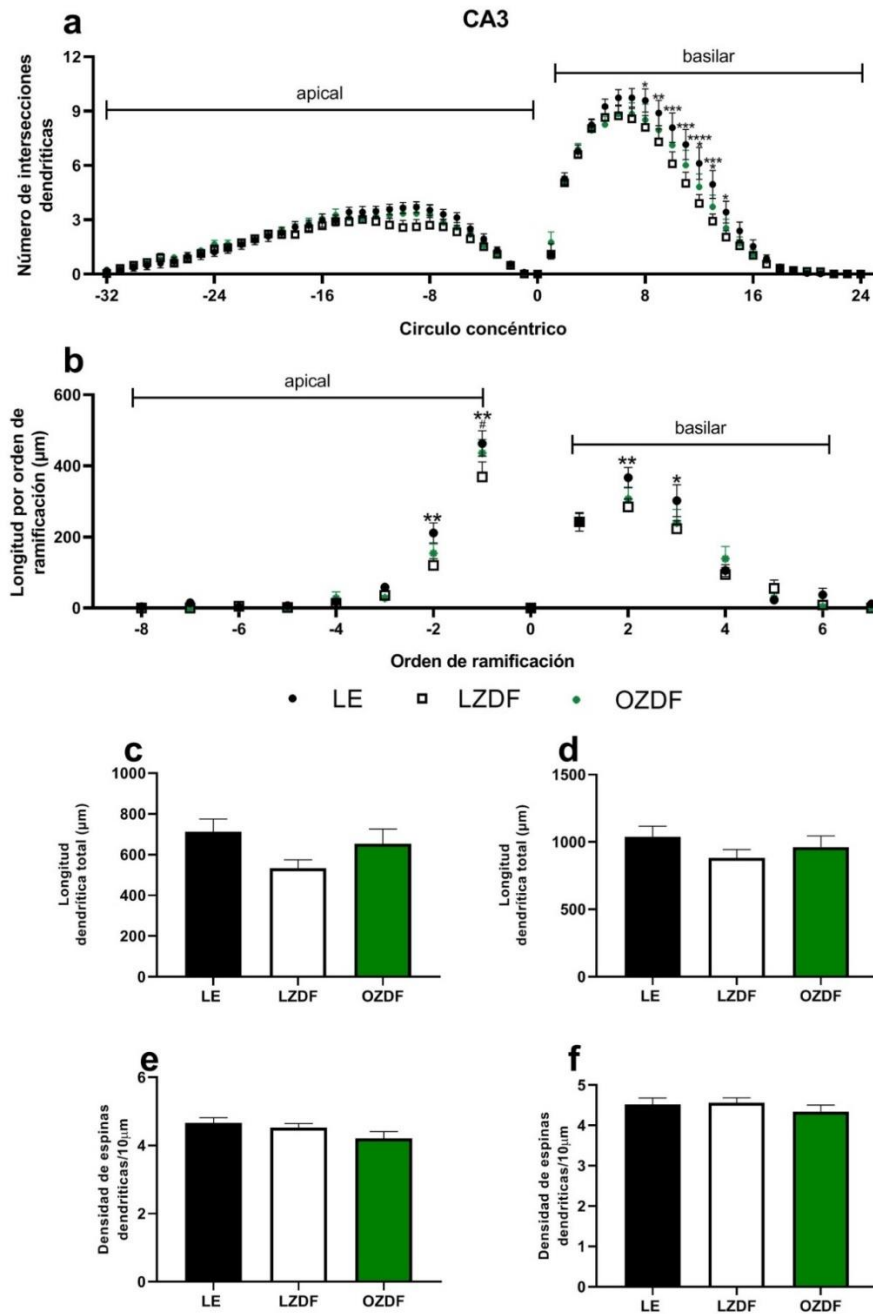


Figura 20. **Neuronas CA3v.** a) Arborización dendrítica. El análisis de la complejidad dendrítica mediante el método de círculos concéntricos reveló que el árbol apical no muestra diferencias significativas. En contraste, en la región basilar se observó una reducción significativa de las intersecciones dendríticas de los grupos OZDF y LZDF respecto a las ratas LE, específicamente en los círculos 8 al 14. b) Longitud por orden de ramificación. Se detectó una disminución significativa en esta variable en los órdenes de ramificación -1 y -2 de la región apical. De manera similar, en la región basilar se observó una reducción significativa en los órdenes de ramificación 2 y 3. c-d) Longitud dendrítica total. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en esta variable, tanto en la región apical como en la región basilar. e-f) Densidad de espinas dendríticas. El análisis cuantitativo no mostró diferencias significativas entre los grupos experimentales en ninguno de los árboles dendríticos. * $P < 0.05$, # $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; Se presenta la media \pm SEM, $n=10$ por grupo.

En la figura 21 se ilustran neuronas CA2d así como las espinas dendríticas representativas de la región apical y basilar características de las ratas LE (figura 21a), LZDF (figura 21b) y OZDF (figura 21c).

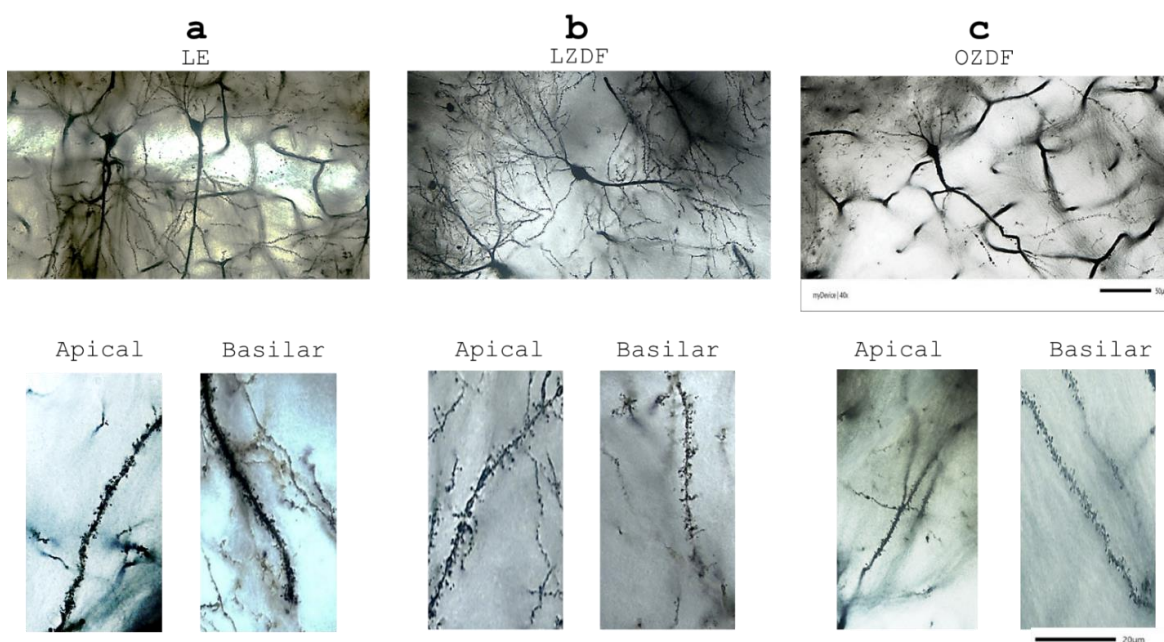


Figura 21. **Microfotografía de neuronas y espinas dendríticas piramidales CA2d.** a) Superior. Neurona piramidal; Inferior. Espinas dendríticas apical y basilar de ratas LE. b) Superior. Neurona piramidal; Inferior. Espinas dendríticas apical y basilar de ratas LZDF. c) Superior. Neurona piramidal; Inferior. Espinas dendríticas apical y basilar de ratas OZDF. **Microfotografía de neuronas:** Barra de escala = 50 μm . **Microfotografía de espinas dendríticas:** Barra de escala = 20 μm .

En la figura 22a se presentan los datos correspondientes a la arborización dendrítica de las neuronas CA2d. Se observó que en la región apical existe un aumento significativo en el número de intersecciones dendríticas al nivel del círculo concéntrico 22 (árbol apical) de las neuronas de ratas OZDF respecto de las de ratas LZDF. Este mismo incremento se observó al nivel del círculo concéntrico 10 (árbol basilar) de las neuronas OZDF respecto de las de ratas LE; ambos cambios corresponden a una distancia media del soma (Cepa: $F_{(2, 1620)} = 16.56$, $P < 0.0001$; Círculo concéntrico: $F_{(59, 1620)} = 338.1$, $P < 0.0001$; Interacción: $F_{(118, 1620)} = 0.5197$, $P > 0.9999$).

La longitud en el primer orden de ramificación en la región apical de las neuronas CA2d de las ratas LZDF mostró una disminución significativa al compararse con las ratas OZDF y también mostraron una disminución significativa respecto de las de ratas LE. En contraste, en la región basilar no se detectaron variaciones entre los grupos experimentales (Figura 22b; Cepa: $F_{(2, 405)} = 2.526$, $P=0.0812$; Círculo concéntrico: $F_{(14, 405)} = 264.3$, $P<0.0001$; Interacción: $F_{(28, 405)} = 1.960$, $P=0.0029$).

En cuanto a la longitud dendrítica total, no se encontraron diferencias entre las ratas de los grupos experimentales, ni en la región apical (Figura 22c; $F_{(2, 27)} = 1.577$, $P=0.2251$) ni en la región basilar (Figura 22d; $F_{(2, 27)} = 1.122$, $P=0.3403$). Sin embargo, en cuanto a la densidad de espinas dendríticas del árbol apical, se observó un aumento significativo entre las neuronas de las ratas LZDF respecto del grupo OZDF (Figura 22e; $F_{(2, 27)} = 3.540$, $P=0.0431$). No se presentaron diferencias en la región basilar en dicha variable (Figura 22f; $F_{(2, 27)} = 1.585$, $P=0.2234$).

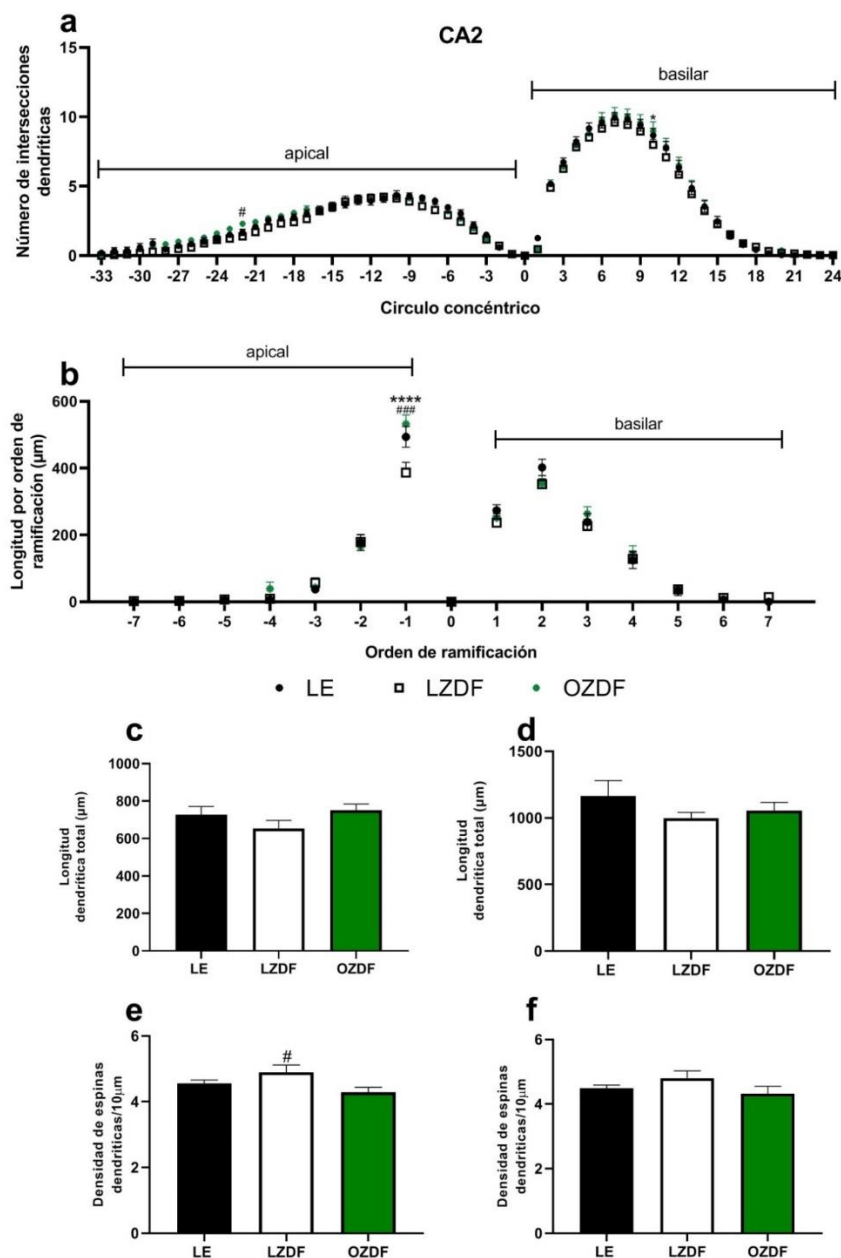


Figura 22. **Neuronas CA2d.** a) Arborización dendrítica: El estudio de la complejidad dendrítica, evaluado mediante el método de intersecciones con círculos concéntricos, indicó que en la región apical se presentó un aumento significativo en las intersecciones dendríticas al nivel del círculo concéntrico -22. Para la región basilar se evidenció un aumento significativo en el número de intersecciones dendríticas en el círculo 10. b) Longitud por orden de ramificación: Se observó una disminución significativa en el primer orden de ramificación de las dendritas de la región apical. Por el contrario, en la región basilar no se identificaron diferencias significativas en ningún orden de ramificación. c-d) Longitud dendrítica total: El análisis no reveló diferencias significativas entre los grupos experimentales, tanto en las dendritas apicales como en las basilares. e-f) Densidad de espinas dendríticas: Se detectó un aumento significativo al nivel del árbol apical, mientras que el árbol basilar no mostró diferencias significativas entre los grupos analizados. * $P < 0.05$, # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$; Se presenta la media \pm SEM, $n=10$ por grupo.

En la figura 23 se ilustran neuronas CA1v así como las espinas dendríticas representativas de la región apical y basilar características de las ratas LE (figura 23a), LZDF (figura 23b) y OZDF (figura 23c).

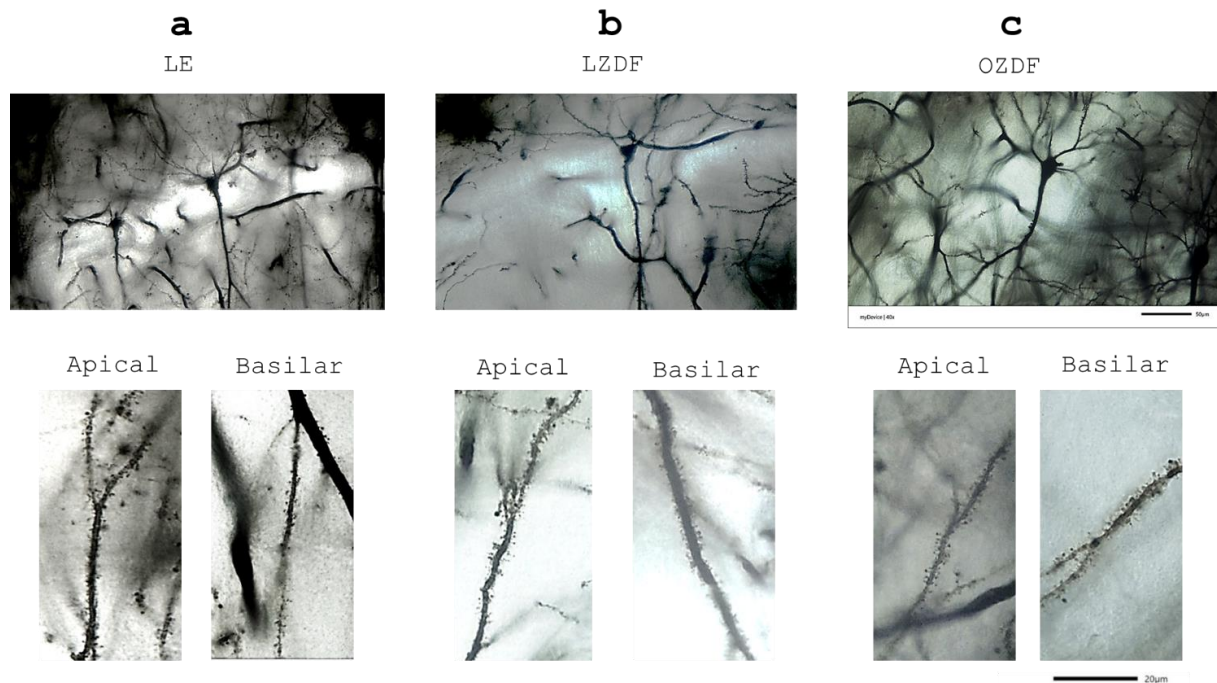


Figura 23. **Microfotografía de neuronas y espinas dendríticas piramidales CA1v.** a) Superior. Neurona piramidal; Inferior. Espinas dendríticas apical y basilar de ratas LE. b) Superior. Neurona piramidal; Inferior. Espinas dendríticas apical y basilar de ratas LZDF. c) Superior. Neurona piramidal; Inferior. Espinas dendríticas apical y basilar de ratas OZDF. **Microfotografía de neuronas:** Barra de escala = 50 μm . **Microfotografía de espinas dendríticas:** Barra de escala = 20 μm .

En la figura 24a se ilustran los datos correspondientes a la arborización dendrítica de neuronas CA1v. En la región apical, se observó una disminución en el número de intersecciones dendríticas al nivel del círculo concéntrico 13 de las neuronas de las ratas LZDF respecto de las neuronas del grupo OZDF. En la región basilar, se evidenció una disminución en el número de intersecciones dendríticas al nivel del círculo concéntrico 01 y un aumento al nivel del círculo concéntrico 13 de las neuronas de las ratas OZDF, además, se muestra una disminución en el número de intersecciones dendríticas al nivel de círculo concéntrico 01 de las neuronas de las ratas LZDF, ambos hallazgos respecto de las ratas LE (Cepa: $F_{(2, 1566)} = 23.59$,

$P < 0.0001$; Círculo concéntrico: $F_{(57, 1566)} = 316.0$, $P < 0.0001$; Interacción: $F_{(114, 1566)} = 0.7553$, $P = 0.9729$).

El análisis de la longitud dendrítica por orden de ramificación en el árbol apical de las neuronas CA1v, reveló una disminución significativa al nivel del primer orden de ramificación en las neuronas de ratas del grupo LZDF respecto de las ratas OZDF y LE. En contraste, en la región basilar no se observaron diferencias entre los grupos experimentales (Figura 24b: Cepa: $F_{(2, 405)} = 1.646$, $P = 0.1941$; Círculo concéntrico: $F_{(14, 405)} = 218.5$, $P < 0.0001$; Interacción: $F_{(28, 405)} = 1.015$, $P = 0.4473$).

En relación con la longitud dendrítica total, no se observaron diferencias significativas entre los grupos experimentales tanto en la región apical (Figura 24c; $F_{(2, 27)} = 2.148$, $P = 0.1362$) como en la región basilar (Figura 24d; $F_{(2, 27)} = 0.4743$, $P = 0.6274$). A diferencia de esto, el análisis de la densidad de espinas dendríticas del árbol apical mostró un aumento significativo en las neuronas de las ratas LZDF respecto de las de ratas OZDF (Figura 24e; $F_{(2, 27)} = 3.256$, $P = 0.0541$) mientras que, en la región basilar no se mostraron diferencias significativas entre los grupos (Figura 24f; $F_{(2, 27)} = 1.278$, $P = 0.2950$).

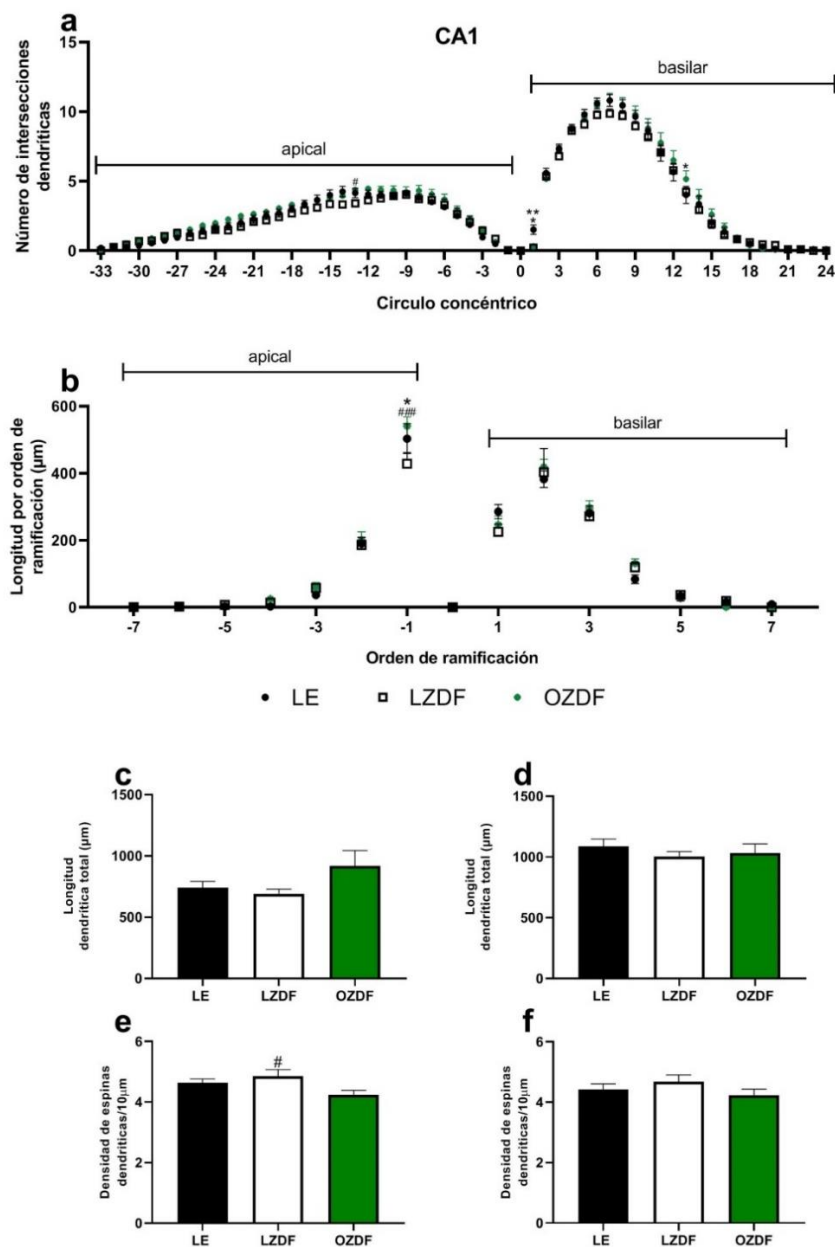


Figura 24. **Neuronas CA1v.** a) Arborización dendrítica: El análisis morfológico de la complejidad dendrítica, mediante el método de conteo de intersecciones a través de círculos concéntricos, mostró en la región apical una disminución significativa en las intersecciones dendríticas del círculo -13. En la región basilar se detectó una disminución significativa en las intersecciones dendríticas correspondientes al círculo 1 y un aumento en el círculo 13. b) Longitud por orden de ramificación: En la región apical se registró una disminución significativa en la longitud dendrítica en el primer orden de ramificación. Mientras que, en la región basilar no se observaron diferencias significativas. c-d) Longitud dendrítica total: La evaluación de la longitud total de las dendritas no mostró diferencias significativas entre los grupos experimentales, ni en el árbol apical ni en el basilar. e-f) Densidad de espinas dendríticas: El análisis de la densidad de espinas dendríticas reveló un aumento estadísticamente significativo entre el grupo LZDF y OZDF de la región apical, y ninguna diferencia significativa en la región basilar. * $P < 0.05$, # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$, ** $P < 0.01$; Se presenta la media \pm SEM, $n=10$ por grupo.

En las siguientes tablas, se muestra un resumen de los resultados encontrados respecto de la arborización dendrítica y la densidad de espinas dendríticas de las neuronas analizadas en el presente estudio. Se utilizaron flechas azules y rojas para identificar una disminución y un aumento significativo, respectivamente.

Tabla 2. Resumen de resultados de la arborización dendrítica de neuronas CA3v de ratas LZDF y OZDF respecto de las ratas LE.





Variable	Árbol dendrítico	Ratas LZDF	Ratas OZDF
Número de intersecciones dendríticas	Apical	Sin cambios	Sin cambios
	Basilar		
Longitud por orden de ramificación	Apical		Sin cambios
	Basilar		Sin cambios
Longitud dendrítica total	Apical	Sin cambios	Sin cambios
	Basilar	Sin cambios	Sin cambios
Densidad de espinas dendríticas	Apical	Sin cambios	Sin cambios
	Basilar	Sin cambios	Sin cambios

Tabla 3. Resumen de resultados de la arborización dendrítica de neuronas CA2d de ratas LZDF y OZDF respecto de las ratas LE.











Variable	Árbol dendrítico	Ratas LZDF	Ratas OZDF
Número de intersecciones dendríticas	Apical	Sin cambios	
	Basilar	Sin cambios	
Longitud por orden de ramificación	Apical		Sin cambios
	Basilar	Sin cambios	Sin cambios
Longitud dendrítica total	Apical	Sin cambios	Sin cambios
	Basilar	Sin cambios	Sin cambios
Densidad de espinas dendríticas	Apical		Sin cambios
	Basilar	Sin cambios	Sin cambios

Tabla 4. Resumen de resultados de la arborización dendrítica de neuronas CA1v de ratas LZDF y OZDF respecto de las ratas LE.

Variable	Árbol dendrítico	Ratas LZDF	Ratas OZDF
Número de intersecciones dendríticas	Apical		Sin cambios
	Basilar		 
Longitud por orden de ramificación	Apical		Sin cambios
	Basilar	Sin cambios	Sin cambios
Longitud dendrítica total	Apical	Sin cambios	Sin cambios
	Basilar	Sin cambios	Sin cambios
Densidad de espinas dendríticas	Apical		Sin cambios
	Basilar	Sin cambios	Sin cambios

Discusión

En el presente trabajo se analizó el efecto que tiene la obesidad en la interacción social y en la arborización dendrítica de neuronas del circuito neural de memoria social, en ratas macho Zucker delgadas y obesas.

De los parámetros zoométricos se reconoció que la talla no es diferente entre los grupos experimentales, a pesar de que se ha reportado que las ratas Zucker macho obesas adultas presentan una disminución en la secreción de la hormona del crecimiento (Dubois & Elamraoui, 1995). Sin embargo, se observó que el peso corporal es significativamente mayor en esas ratas, lo cual confirma resultados previos (Zucker, 1965; Guzzardi et al., 2022; Young et al., 1982). Entre las ratas LZDF se observó un peso significativamente menor lo cual puede estar relacionado con los hallazgos de Sullivan et al. (1978), quienes demostraron que la rata LZDF presenta un metabolismo acelerado y por tanto una mayor ingesta de alimento en compensación al déficit calórico que experimenta.

Dichas variables, talla y peso corporal, fueron utilizadas para calcular un índice de obesidad en roedores propuesto por Lee (1929). Los datos observados de las ratas OZDF son semejantes a lo reportado previamente por Romero et al. (2013), y en conjunto con los datos de circunferencia abdominal significativamente mayor, sugieren que las ratas OZDF sufren de hiperplasia (división y proliferación celular) e hipertrofia (aumento de tamaño en las células) adipocitaria (Bray et al., 2016; Aleixandre & Miguel, 2008), condición que es una característica relacionada con la obesidad.

Además de la condición corporal, en el presente trabajo se observó un incremento de glucosa plasmática en las ratas OZDF respecto de los organismos delgados. Estos resultados son semejantes a lo reportado por Guzzardi et al. (2022) y debidos al aumento en la grasa visceral y a un metabolismo anormal de la glucosa (Lönnqvist et al., 1997) ya que, el tejido adiposo participa en regular tanto el metabolismo de la glucosa como el de los lípidos. También, dicho tejido participa en la homeostasis energética y en procesos de inflamación (Kershaw & Flier, 2004). Aunado a esto se

sabe que, en condiciones de ayuno, la rata OZDF expresa hiperinsulinemia e hiperglucagonemia (Izquierdo et al., 2019) debido a una inadecuada secreción de insulina (D'souza et al., 2017). Esta alteración se ha relacionado también, con anomalías en la función de células pancreáticas y resistencia a la leptina (Rodriguez et al., 2019; Chan et al., 1985), condiciones que se presentan en el modelo de estudio.

Por otro lado, las altas concentraciones plasmáticas de triglicéridos y de colesterol que presentaron nuestros organismos obesos son semejantes a lo reportado por Pouteau et al. (2008) y pueden ser debidas al aumento de ácidos grasos libres y a un incremento en la actividad lipolítica del tejido adiposo visceral. Se sabe que, el exceso de producción de ácidos grasos libres derivados de adipocitos, induce resistencia a la insulina muscular y resistencia a la insulina hepática (Maiorana et al., 2007) lo que provoca un incremento en los niveles de glucosa en sangre y por lo tanto el aumento en la producción de grasa.

Aunado a esto, se ha demostrado que la cantidad de tejido adiposo visceral se asocia inversamente con los niveles plasmáticos de testosterona, molécula que se produce a partir de la síntesis androgénica del colesterol (Uribe, 2016), sin embargo, en las ratas macho Zucker obesas incluidas en el presente estudio, no se observaron cambios en la concentración sérica de dicha hormona. Al respecto, Young et al. (1982) mencionan que el pico de testosterona tanto en las ratas delgadas como en las ratas obesas ocurre entre el segundo y el tercer mes de edad, y que la concentración sérica de la molécula es significativamente menor en los organismos obesos. Además, estos autores observaron que conforme avanza la edad en el animal, las ratas delgadas sufren una disminución dramática en la concentración de testosterona, sin embargo, no se observan diferencias significativas entre los grupos a la edad de 6 meses, lo cual coincide con los resultados observados en el presente estudio.

Se ha sugerido que los trastornos metabólicos provocan a su vez trastornos en el sistema nervioso y que la hiperglucemia conduce a alteraciones conductuales y cognitivas, que impactan directamente en la función olfativa (Rebolledo et al., 2020;

Matiashova et al., 2024); nuestros datos apoyan dicha información, ya que las ratas OZDF mostraron una disminución en el número de olfateos durante la interacción social con organismos no familiares. Además, esta disminución en el interés por el conoespecífico puede deberse a que durante el reconocimiento social, los roedores muestran habituación de respuestas olfativas dirigidas a ellos (Bluthe et al., 1993; Ferguson et al., 2000), pero una mayor actividad cuando se les presentan olores relacionados con comida (Rebolledo et al., 2020).

De acuerdo con esto, se ha observado que los roedores con obesidad inducida por dieta, presentan una reducción en la respuesta de olfateo a un olor novedoso, del umbral olfativo (concentración mínima de una sustancia olorosa que se puede detectar) (Lacroix et al., 2015) y una pérdida de discriminación olfativa (Thiebaud et al., 2014), lo cual puede estar relacionado con el hallazgo de que niños y adultos con obesidad presentan hiposmias (disminución de la habilidad olfativa) y disfunciones olfativas asociadas con el índice de masa corporal (Patel et al., 2015). Sin embargo, dichos resultados son controversiales, puesto que Glastras et al. (2016) observaron que ratones diabéticos ob/ob (que no sintetizan leptina) y ratones db/db (deficientes del receptor de leptina) muestran una alta sensibilidad para detectar olores y por tanto su respuesta de olfacción es rápida.

En el sistema olfatorio, específicamente en el bulbo olfatorio las células mitrales, las células granulares y numerosos astrocitos, expresan varias isoformas del receptor de leptina, dicho neuropeptido participa en regular la conducta de ingesta de alimentos y la sensibilidad olfativa, así como el comportamiento preingestivo mediado por el olfateo (Prud'homme et al., 2009). Por tanto, es posible que la alteración en la conducta de olfateo observada en este estudio se deba a la baja señalización de leptina que presentan las ratas Zucker obesas. Contrario a esto, un estudio demostró que los ratones con olfato reducido son más delgados debido al incremento del gasto energético y a la termogénesis. Dichos organismos además, muestran un deterioro en la discriminación de olores atractivos provenientes de alimentos y del ambiente social. Relacionado a esto, un estudio demostró que en un modelo genético delgado que se les realizó ablación de neuronas olfativas del

bulbo olfatorio presentaron un mayor periodo de tiempo invertido en la conducta de olfacción por recompensa (Riera et al., 2017).

Por otro lado, el comportamiento referente a la persecución y al juego social es observado en diversos mamíferos siendo más abundante desde la etapa del destete hasta poco después de la pubertad (McCutcheon & Marinelli, 2009). Sin embargo, en individuos adultos estas características sociales se ven disminuidas debido a que los organismos priorizan otras actividades como el compartimento sexual (Vanderschuren et al., 2016). Es posible, por tanto, que la edad de los organismos del presente estudio haya sido determinante en no observar cambios al nivel de la conducta de juego.

Respecto a las conductas agresivas, tal y como menciona Latane (1969) y otros autores (File & Pope, 1974; Watson et al., 1976), se ha demostrado que cuando se colocan parejas de ratas macho en una situación en la que ninguno de los dos ha establecido un territorio, la interacción social con conductas agresivas es poco frecuente. Aunado a esto, es posible que la ausencia de conductas agresivas entre los grupos experimentales se deba a que las concentraciones de testosterona entre los individuos son semejantes y a que el tiempo de interacción social durante la prueba es poco, por tanto, no se establece ninguna jerarquía social (Eisenegger et al., 2010). Cabe resaltar que la edad es una variable determinante para este tipo de pruebas (Trezza et al., 2010), ya que de acuerdo con Coronel et al. (2018), solo en las ratas jóvenes (menores de 3 meses de edad) se presenta con mayor frecuencia la conducta agresiva para determinar el grado de jerarquización dentro de los grupos.

Por su parte, el hipocampo, estructura del sistema nervioso central que participa en el control de aspectos cognitivos y que expresa altos niveles del receptor de leptina, molécula cuya función ha sido relacionada con la mejora en el aprendizaje espacial y la memoria, así como el mejoramiento cognitivo (Oomura et al., 2011; Harvey et al., 2006), también participa en modular las conductas de interacción social.

Los resultados obtenidos en cuanto a la arborización dendrítica de las neuronas del circuito que modula la interacción social muestran una variedad de cambios entre las ratas LZDF y OZDF. Específicamente, las neuronas CA3v de ambos fenotipos de rata Zucker, presentaron retracción dendrítica de manera semejante a lo observado en estudios previos en ratas macho adultas por efecto de envejecimiento, de estrés crónico, por la alteración en la regulación de Ca^{2+} , por la presencia de estrés oxidativo y el incremento de glucosa plasmática (Conrad, 2006; Christian et al., 2011; Magariños & McEwen, 2000; Thibault et al., 2013; Ghalandari-Shamami et al., 2021; Manuel-Sánchez, 2022). Estudios en modelos animales y en humanos han mostrado que la regulación de calcio es indispensable para la regulación estructural dendrítica por lo que al presentar una dishomeostasis neuronal se inducen cambios en la arquitectura de la dendrita modificando de tal forma, la comunicación neuronal y la memoria (Thibault et al., 2013).

Espinoza et al. (2024) menciona que existe una remodelación neuronal inducida por niveles altos de glucosa generada por la liberación de ROS (especies reactivas de oxígeno) en un modelo de rata diabética, lo que coincide con los resultados del presente estudio, pero, además la retracción observada en el presente estudio puede deberse al déficit de señalización de leptina. La leptina, en condiciones basales, promueve un aumento en el flujo de Ca^{2+} inducido por NMDA y activa canales canónicos del receptor transitorio (TrpC), que son indispensables para la expresión de filopodios dendríticos y para la formación de espinas dendríticas (Harvey et al., 2006; Dhar et al., 2014). Por lo que, la deficiencia en la señalización de leptina promueve un cambio en los niveles del ion Ca^{2+} (Shanley et al., 2002), el cual participa de manera activa en la transmisión del impulso nervioso, sin embargo, cuando hay niveles elevados, provoca excitotoxicidad (Popoli et al., 2011). Estudios previos han descrito que en ratones deficientes del receptor de leptina (db/db) se presenta una reducción en la densidad de espinas dendríticas en neuronas CA1 y CA3 del hipocampo dorsal (Stranahan et al., 2009), lo que ocasiona un déficit en la potenciación a largo plazo (LTP) y en la depresión a largo plazo (LDT) (Li et al., 2002; Harvey, 2006), lo que sugiere que, estos cambios en la transmisión sináptica provocan una alteración en el circuito trisináptico de la interacción social (CA3v-

CA2d-CA1v). También, se ha mencionado que las ratas Zucker obesas presentan niveles elevados de corticosterona en plasma y en orina (Livingstone et al., 2000; Winocur et al., 2005), lo cual provoca un incremento en la actividad glutamatérgica y en el influjo de calcio a la célula y con ello alteraciones estructurales en las proteínas de citoesqueleto que tiene como consecuencia la retracción dendrítica (McEwen et al., 2016; Wiegert et al., 2005).

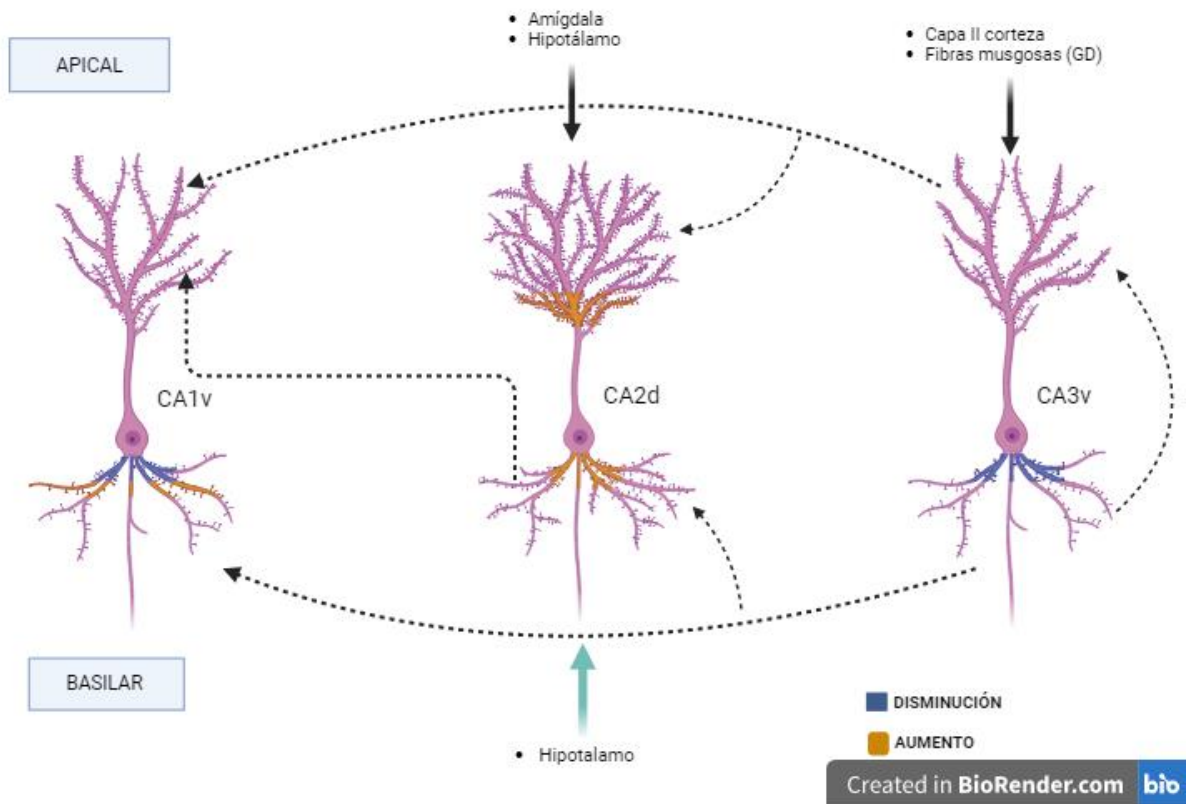
Por otra parte, no se tiene información suficiente de eventos plásticos en la región CA2; sin embargo, algunos autores mencionan que esta región presenta un alto grado de plasticidad selectiva, lo que sugiere que los eventos de remodelación dendrítica, dependen de señales específicas (aferecias de CA2, CA3 y del hipotálamo) (Tzakis & Holahan, 2019).

La región CA2 recibe información unilateral extrahipocampal del hipotálamo (Tzakis & Holahan, 2019), particularmente del núcleo paraventricular (PVN), el cual se encarga de regular la ingesta de alimentos y el gasto energético. Además, participa en la regulación del eje hipotálamo hipofisario adrenal (HHA), expresa una alta densidad de receptores de leptina tipo b (Lönngqvist et al., 1995) y sus proyecciones se dirigen al núcleo accumbens para mediar las respuestas conductuales y emocionales (Aragona et al., 2006). Respecto a ello, un estudio en ratas Zucker obesas identificó la existencia de un daño en los receptores noradrenérgicos del hipotálamo, limitando la señalización del núcleo involucrada en el desarrollo de la obesidad (Jhanwar-Uniyal et al., 1991). De acuerdo con esto, las perturbaciones en las proyecciones que se dirigen a CA2 pueden ser la causa que provoquen modificaciones en la transmisión sináptica y por tanto, alteraciones en las características estructurales de los árboles dendríticos de dichas neuronas.

En conjunto, la retracción y la elongación dendrítica que se observó en el presente estudio a diferentes niveles de los árboles dendríticos de las neuronas CA3v, CA2d y CA1v de las ratas LZDF y OZDF, pueden ser el resultado de eventos de plasticidad neuronal debidos a la mutación del receptor de leptina y a cambios en la transmisión de información que regula la conducta de interacción social (ver esquemas hipotéticos).

Esquema hipotético 1

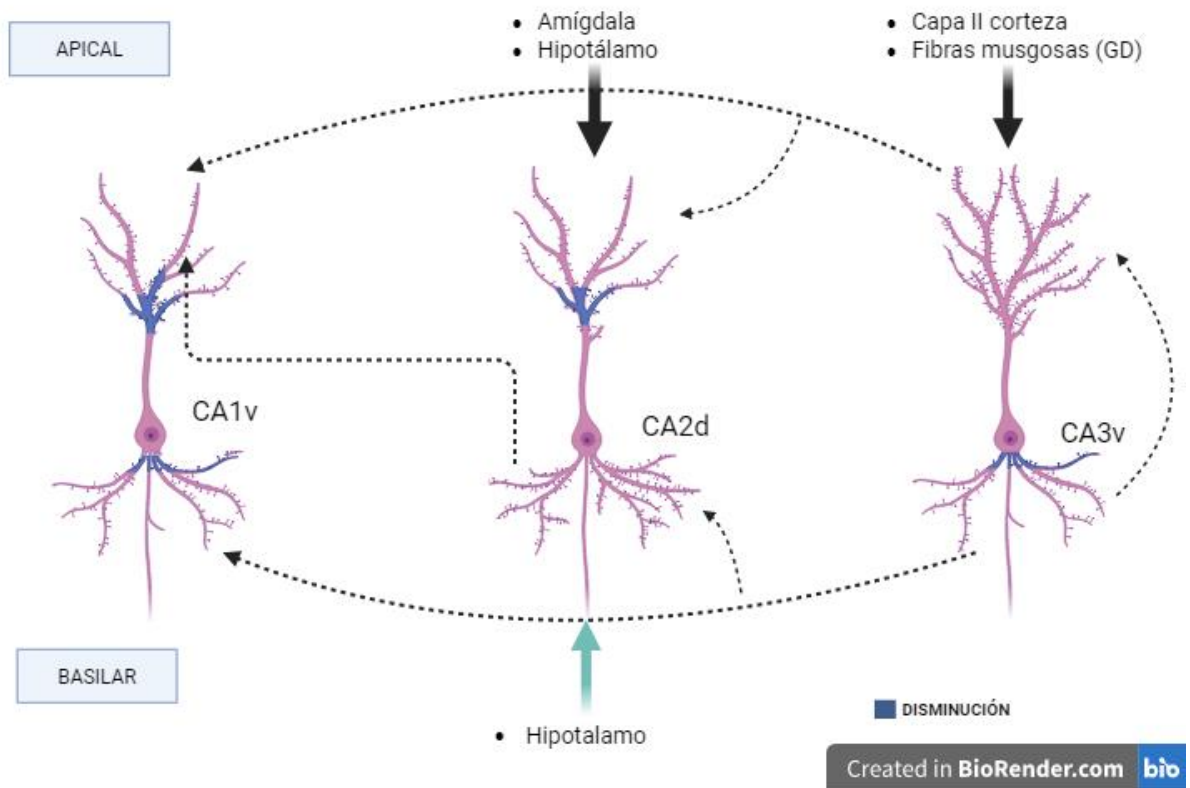
Circuito de la interacción social de la rata OZDF Disminución del número de olfateos



La mutación en el receptor de leptina tipo b, causa de manera fortuita, un cambio directo en la morfología de las neuronas CA3v relacionado con retracción dendrítica, lo que provoca un aumento en la arborización dendrítica a nivel basilar y apical de las neuronas CA2d, con el objetivo de captar la mayor información posible. A nivel del árbol dendrítico basilar de las neuronas CA1v se provoca una disminución del número de dendritas. Sabiendo que las neuronas CA2d carecen de receptores de leptina, otras áreas pueden estar interviniendo en cuanto a la información entrante en este circuito como el hipotálamo que hace llegar información directamente a la región de CA2d. Al aumentar la arborización dendrítica por parte de las neuronas CA1 y CA2 se capta la mayor información posible de todos los circuitos y por tanto estas neuronas podrían tener una mayor actividad que a su vez regula con mayor facilidad la olfacción y la memoria social del individuo. Proponemos que este circuito alterado que presenta retracción dendrítica aumenta la eficacia olfativa, es por esto que, organismos obesos con modificaciones genéticas expresan menos eventos olfativos.

Esquema hipotético 2

Circuito de la interacción social de la rata LZDF Aumento en el tiempo de olfacción



Las neuronas CA3v se vieron afectadas con una disminución en cuanto a la cantidad de dendritas debido posiblemente a un efecto negativo provocado por la mutación en el receptor de leptina tipo b, lo que desencadena una serie de eventos que afecta a las neuronas que se relacionan directamente con ella, como las neuronas CA2d y CA1v en el circuito de la interacción social. Esta retracción a nivel basilar de CA3v influye directamente a nivel apical de esta misma provocando un flujo de información débil hacia las neuronas CA2d y CA1v, lo que ocasiona que estas dos últimas regiones en sus árboles apicales sufran un aumento en sus espinas dendríticas para captar la mayor información posible. También se podría intuir que la disminución en CA3v basilar provoca en CA1v un efecto de retracción dendrítica a nivel basilar. Por último podemos sugerir que, la información que llega directamente a CA2d de otras áreas como el hipotálamo, la amígdala e incluso la corteza entorrinal están afectando la morfología a nivel apical. La corteza entorrinal recibe información directa del bulbo olfatorio y de la corteza piriforme, siendo las estructuras encargadas del procesamiento de información olfativa, que son indispensables en el momento de crear una memoria que dependa del olor del conespecífico.

Conclusión

En conjunto, los hallazgos del presente estudio destacan la participación del hipocampo en la modulación de la conducta social y subrayan la importancia de la leptina como modulador neurotrófico. Por lo que, se sugiere que la obesidad es un factor que influye en la conducta de interacción social del olfateo a partir de cambios en la arborización dendrítica de las neuronas del circuito neuronal hipocampal CA3v– Ca2d – Ca1v en ratas macho Zucker.

Referencias

- Abel, E. 1991. Alarm substance emitted by rats in the forced swim test is a low volatile pheromone. *Physiol Behav* 50:723-7.
- Albert, D., Walsh, M., Gorzalka, B., Siemens, Y., & Louie, H. 1986. Testosterone removal in rats results in a decrease in social aggression and a loss of social dominance. *Physiology & behavior*, 36(3), 401–407.
- Albone, E. 1984. *The Investigation of Chemical Signals Between Mammals*. Chichester (New York): John Wiley & Sons).
- Aleixandre, A. & Miguel, M. 2008. Ratas Zucker como modelo experimental para el estudio de diferentes enfermedades. *Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España*, 55(5), 217-222.
- Amaral, D. & Lavenex, P. 2007. *Hippocampal neuroanatomy*. 1 ed. New York: Oxford University Press, pp. 37.
- Anderson, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T. & O'Keefe, J. 2007. *The Hippocampus Book*. OXFORD
- Aragona, B., Liu, Y., Yu, Y., Curtis, J., Detwiler, J., Insel, T., & Wang, Z. 2006. Nucleus accumbens dopamine differentially mediates the formation and maintenance of monogamous pair bonds. *Nature neuroscience*, 9(1), 133–139.
- Argente, J. & Chowen, A. 2014. Nuevas funciones neuroendocrinas de la leptina. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*; 5
- Arika, W., Kibiti, C., Njagi, J. & Ngugi, M. 2019. Anti-obesity effects of dichloromethane leaf extract of *Gnidia glauca* in high fat diet-induced obese rats. *Heliyon*, 5: e02800.

- Aromäki, A., Lindman, R., Eriksson, C. 1999. Testosterone, aggressiveness, and antisocial personality. *Aggress. Behav.* 25, 113–123
- Bast T. & Feldon J. 2003. Hippocampal modulation of sensorimotor processes. *Progress in Neurobiology*, 70:319-345.
- Bluthe, R., Gheusi, G. y Dantzer, R. 1993. Los esteroides gonadales influyen en la participación de la arginina vasopresina en el reconocimiento social en ratones. *Psiconeuroendocrinología*. 18; 323 – 335.
- Botella, J., Lledín, M., M. A. Valero, M. y C. Varela, M. 2001. Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. *Servicio de Pediatría. Hospital Infantil La Paz. Madrid. Vol. 18, N.º 3, pp. 152-160.
- Bravo Durán, D., Barreda Guzmán, S., Trujillo Hernández, A., & Silva Gómez, A. 2021. Obese female Zucker rats (fa/fa) exhibit dendritic retraction in neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus. *Journal of chemical neuroanatomy*, 113, 101919.
- Bray, G., Frühbeck, G., Ryan, D., & Wilding, J. 2016. Management of obesity. *Lancet* (London, England), 387(10031), 1947–1956.
- Buckley, J. L., & Rasmussen, E. B. 2012. Obese and lean Zucker rats demonstrate differential sensitivity to rates of food reinforcement in a choice procedure. *Physiology & behavior*, 108, 19–27.
- Bredewold, R., Schiavo, J., Van der Hart, M., Verreij, M. and Veenema, A. 2015. Dynamic changes in extracellular release of GABA and glutamate in the lateral septum during social play behavior in juvenile rats: Implications for sex-specific regulation of social play behavior. *Neuroscience*, Volume 307, 117 – 127
- Chan, C., Pederson, R., Buchan, A., Tubesing, K., & Brown, J. 1985. Gastric inhibitory polypeptide and hyperinsulinemia in the Zucker (fa/fa) rat: a developmental study. *International journal of obesity*, 9(2), 137–146.

- Chan, V., Jones, A., Liendo-Ch, P., McNeilly, A., Landon, J., & Besser, G. 1978. The relationship between circadian variations in circulating thyrotrophin, thyroid hormones and prolactin. *Clinical endocrinology*, 9(4), 337–349.
- Christian, K., Miracle, A., Wellman, C., & Nakazawa, K. 2011. Chronic stress-induced hippocampal dendritic retraction requires CA3 NMDA receptors. *Neuroscience*, 174, 26–36.
- Chu, D., Minh Nguyet, N., Nga, V., Thai Lien, N., Vo, D., Lien, N., Nhu Ngoc, V., Son, L., Le, D., Nga, V. B., Van Tu, P., Van To, T., Ha, L., Tao, Y., & Pham, V. (2019). An update on obesity: Mental consequences and psychological interventions. *Diabetes & metabolic syndrome*, 13(1), 155–160.
- Chua, S., White, D. & Wu-Peng, X. 1996. Phenotype of fatty due to Gln269Pro mutation in the leptin receptor. *Diabetes*. 45: 1141- 1143.
- Carré, J., & Archer, J. 2018. Testosterone and human behavior: the role of individual and contextual variables. *Current opinion in psychology*, 19, 149–153.
- Conrad, C. 2006. What is the functional significance of chronic stress-induced CA3 dendritic retraction within the hippocampus?. *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*, 5(1)
- Coronel, O., Carlos, M. & Pacheco, R. 2018. Ontogenia del comportamiento en ratas en una batería de pruebas conductuales. *Salus*. 22 (1)
- Cumin, F., Baum, H. 1996. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidneys. *Int J Obes Real Met Dis*. 20: 1120-1126.
- Dalla, C., Bangasser, D., Edgecomb, C. & Shors T. 2007. Neurogenesis and learning: acquisition and asymptotic performance predict how many new cells survive in the hippocampus. *Neurobiol Learn Mem*; 88:143-8.
- Dhar, M., Wayman, G., Zhu, M., Lambert, T., Davare, M., & Appleyard, S. 2014. Leptin-induced spine formation requires TrpC channels and the CaM kinase

- cascade in the hippocampus. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 34(30), 10022–10033.
- D'souza, A., Neumann, U., Glavas, M. & Kieffer, T. 2017. The glucoregulatory actions of leptin. *Molecular metabolism*, 6(9), 1052–1065.
- Dubois, P., & Elamraoui, A. 1995. Embryology of the pituitary gland. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 6(1), 1–7.
- Dudek, S., Alexander, G., and Farris, S. 2016. Rediscovering area CA2: unique properties and function. *Nat. Rev. Neurosci.* 17, 89–102.
- Eisenegger, C., Naef, M., Snozzi, R., Heinrichs, M. & Fehr, M. 2010. Prejudice and truth about the effect of testosterone on human bargaining behaviour. *Nature* 463, 356–359
- Espinoza, A., Martínez, A., & Reyes, Z. 2021. The role of ghrelin and leptin in feeding behavior: Genetic and molecular evidence. Papel de la grelina y la leptina en el comportamiento alimentario: evidencias genéticas y moleculares. *Endocrinología, diabetes y nutrición*, S2530-0164(21)00047-1
- Espinoza, I., Cabrera, F., Morales-Medina, J., Gómez-Villalobos, M., & Flores, G. 2024. The administration of Cerebrolysin elicits neuroprotective and neurorepair effects in an animal model of type 1 diabetes mellitus. *Behavioural brain research*, 471, 115115.
- Fabbri, E., An, Y., Gonzalez-Freire, M., Zoli, M., Maggio, M., Studenski, S., Egan, J., Chia, C., & Ferrucci, L. 2016. Bioavailable Testosterone Linearly Declines Over A Wide Age Spectrum in Men and Women From The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 71(9), 1202–1209.
- Fanselow, M. & Dong, H. 2010. Are The Dorsal and Ventral Hippocampus functionally distinct structures? *NIH Public Access*, 65(1): 2-11.

- Ferguson, J., Young, L., Hearn, E., Matzuk, M., Insel, T. y Winslow, J. 2000. Amnesia social en ratones que carecen del gen de la oxitocina. *Naturaleza Genet.* 25; 284 – 288.
- File, S. & Pope, H. 1974. Social interaction between drugged and undrugged rats. *Animal Learning & Behavior.*2.
- File, S. & Seth, P. 2003. A review of 25 years of the social interaction test. *Eur. J. Pharmacol.* 463: 35– 53.
- Forster, E., Zhao, S. & Frotscher, M. 2006. Laminating the hippocampus. *Nature Reviews Neuroscience*; 7:259-267.
- Frigolet, M. & Gutierrez, R. 2020. Los colores del tejido adiposo. *Gaceta Médica de México.* 156
- Fuentes, E., Venegas, B., Muñoz, G., Moran, C., Vazquez, R., Flores, G., Treviño, S., Diaz, A. & Guevara, G. 2023. High-carbohydrate and fat diet consumption causes metabolic deterioration, neuronal damage, and loss of recognition memory in rats. *Journal of Chemical Neuroanatomy.* 123, 1-11.
- Garavito, P., Mosquera, M., Fang, L., Payeres, F., Ruiz, M., Arias, I., Tuesca, R., Navarro, E. y Silvera, C. 2020. Polimorfismos de los genes del sistema leptina- melanocortina asociados con la obesidad en la población adulta en Barranquilla. *Biomedica.* 40(2).
- Ghalandari-Shamami, M., Nourizade, S., Barati, M., Yousefi, B., Pashayi, M., Ali Vafaei, A., Kokhaei, P., & Rashidy-Pour, A. 2021. Exercise and crocin prevent adolescent-stress induced impairment of spatial navigation and dendritic retraction in the hippocampal CA3 area in adult male rats. *Brain research,* 1754, 147274.
- Gibb, R. & Kolb, B. 1998. A method for vibratome sectioning of Golgi-Cox stained whole rat. *Journal of Neuroscience methods,* 79:1-4.
- Glastras, S., Chen, H., Teh, R., McGrath, R., Chen, J., Pollock, C., Wong, M., & Saad, S. 2016. Mouse Models of Diabetes, Obesity and Related Kidney Disease. *PloS one,* 11(8), e0162131.

- Gonnet, J. 2020. ¿Por qué la interacción? Una reconstrucción de los escritos tempranos de Erving Goffman. *Reflexiones* vol.99 n.1
- González, N. y Lizbeth, M. 2008. Las Células de la Mente: El Telar de la Creación. *Acta Universitaria*, 18,17-20.
- Gutiérrez, A. y Contreras, C. 2002. Algunos aspectos etológicos de la comunicación química en ratas y ratones de laboratorio. *Rev Biomed.* 13:189-209.
- Guyton, A. 2001. Tratado de Fisiología Médica. Editorial Mc Graw Hill Interamericana S.A., 10° edición; España. p. 799-814
- Guzzardi, M., Guiducci, L., Campani, D., La Rosa, F., Cacciato Insilla, A., Bartoli, A., Cabiati, M., De Sena, V., Del Ry, S., Burchielli, S., Bonino, F., Iozzo, P. 2022. Leptin resistance before and after obesity: evidence that tissue glucose uptake underlies adipocyte enlargement and liver steatosis/steatohepatitis in Zucker rats from early-life stages. *International journal of obesity*, 46(1), 50–58.
- Jhanwar-Uniyal, M., G. M., Finkelstein, J. A., & Leibowitz, S. F. (1991). Higher alpha-noradrenergic receptors in paraventricular nucleus of obese Zucker rats: decline after food deprivation. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 40(4), 853–859.
- Henze, D., Cameron, W., Barrionuevo, G. 1996. Dendritic morphology and its effects on the amplitude and rise-time of synaptic signals in hippocampal CA3 pyramidal cells. *J Comp Neurol.* 369(3):331-44.
- Harris, K., & Stevens, J. 1989. Dendritic spines of CA 1 pyramidal cells in the rat hippocampus: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics. *J. Neurosci.* 9: 2982–2997.
- Harvey, J., Solovyova, N., Irving, A. 2006. Leptin and its role in hippocampal synaptic plasticity. *Progress in Lipid Research.* Volume 45, Issue 5, Pages 369-378
- Hitti, F. & Siegelbaum, S. 2014. The hippocampal CA2 region is essential for social memory. *Nature* 508:88–92.
- Hong, I. & Kaang, B. 2022. The complexity of ventral CA1 and its multiple functionalities.
- Iniesta, I. 2012. Sobre el origen del asta de Amón *Neurología.* 29(8):490-496.

- Insausti, R., Tuñón, T., Sobreviela, T., Insausti, A., & Gonzalo, L. 1995. The human entorhinal cortex: a cytoarchitectonic analysis. *The Journal of comparative neurology*, 355(2), 171–198.
- Ishizuka, N., Cowan, W. & Amaral, D. 1995. A quantitative analysis of the dendritic organization of pyramidal cells in the rat hippocampus. *Journal of Comparative Neurology*. 362:17-45.
- Izquierdo, A., Crujeiras, A., Casanueva, F., & Carreira, M. 2019. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later. *Nutrients*, 11(11), 2704
- Johnson, P., Stern, J., Horwitz, B., Harris, R., Jr, & Greene, S. 1997. Longevity in obese and lean male and female rats of the Zucker strain: prevention of hyperphagia. *The American journal of clinical nutrition*, 66(4), 890–903.
- Kalueff, A., Stewart, A., Song, C., Berridge, K., Graybiel, A., & Fentress, J. (2016). Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. *Nature reviews. Neuroscience*, 17(1), 45–59.
- Kandel, E. & Siegelbaum S. 2000. Overview of synaptic transmission. In Kandel, E., Schwartz, J., Jessell, TM. Eds. *Principles of neural science*. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division. p. 175-86.
- Kasai, H., Matsuzaki, M., Noguchi, J., Yasumatsu, N. & Nakahara, H. 2003. Structure-stability-function relationships of dendritic spines. *Trends Neurosci*. 26: 360– 368.
- Kershaw, E. & Flier. 2004. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 89(6).
- Kilkenny, C., Browne, W., Cuthill, I., Emerson, M., & Altman, D. 2010. Improving bioscience research reporting: The ARRIVE guidelines for reporting animal research. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*, 1(2), 94–99.
- King, M., Pfister, H. y DiGiusto. 1975. EL Differential preferences for and activation by the odoriferous compartment of a shuttlebox in fear conditioned and naive rats. *Behav Biol*; 13: 175-81.

- Koch, C. & Zador, A. 1993. The function of dendritic spines: devices subserving biochemical rather than electrical compartmentalization. *J. Neurosci.* 13: 413–422.
- Kohara, K., Pigatelli, M., Rivest, A., Jung, H., Kitamura, T., Suh, J. 2014. Cell type-specific genetic and optogenetic tools reveal hippocampal CA2 circuits. *Nat. Neurosci.* 17, 269-279.
- Kolb, B., Forgie, M., Gibb, R., Gorny, G. & Rowntree S. 1998. Age, experience and the changing brain. *Neuroscience & Biobehavior Reviews.* 22:143 159.
- Lacroix, M., Caillol, M., Durieux, D., Monnerie, R., Grebert, D. and Pellerin, L. 2015 Long-lasting metabolic imbalance related to obesity alters olfactory tissue homeostasis and impairs olfactory-driven behaviors. *Chem Senses.* 40.
- Lash, J., Sherman, W., & Hamlin, R. 1989. Capillary basement membrane thickness and capillary density in sedentary and trained obese Zucker rats. *Diabetes.* 38(7), 854–860
- Latane, B. 1969. Gregariousness and fear in laboratory rats. *Journal of Experimental Social Psychology.* 5 (1).
- Lee, I. & Solivan, F. 2010. Dentate gyrus is necessary for disambiguating similar object-place representations. *Learn. Mem.* 17, 252–258.
- Lee, M. 1929. DETERMINATION OF THE SURFACE AREA OF THE WHITE RAT WITH ITS APPLICATION TO THE EXPRESSION OF METABOLIC RESULTS. *Neuro Endocrine Research*, Harvard Medical School, Boston.
- Lee, S. L. T., Lew, D., Wickenheisser, V., & Markus, E. J. 2019. Interdependence between dorsal and ventral hippocampus during spatial navigation. *Brain and behavior*, 9(10), e01410.
- Lei, Y., Wang, D., Bai, Y., Nougaisse, J., Weintraub, N., Guo, M., & Lu, X. 2022. Leptin enhances social motivation and reverses chronic unpredictable stress-

induced social anhedonia during adolescence. *Molecular psychiatry*, 27(12), 4948–4958

Levine N., Rademacher D., Collier T., O'Malley J., Kells A., San Sebastian W., Bankiewicz K. & Steece-Collier K. 2013. Advances in thin tissue Golgi-Cox impregnation: Fast, reliable methods for multi-assay analyses in rodent and non-human primate brain, *Journal of Neuroscience Methods*, 213:214-227.

Li, X., Aou, S., Oomura, Y., Hori, N., Fukunaga, K. and Hori, T. 2002. Impairment of long-term potentiation in leptin receptor deficient rodents. *Neuroscience*.113:607-615

Lin, Y., Hsieh, T., Tsai, T., Chen, C., Huang, C., & Hsu, K. 2018. Conditional Deletion of Hippocampal CA2/CA3a Oxytocin Receptors Impairs the Persistence of Long-Term Social Recognition Memory in Mice. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 38(5), 1218–1231.

Livingstone, D., Jones, G., Smith, K., Jamieson, P., Andrew, R., Kenyon, C., & Wlaker, B. 2000. Understanding the role of gluco- corticoids in obesity: Tissue-specific alterations of corticosterone metabolism in obese Zucker rats. *Endocrinology*, 141(2), 560–563.

Lönnqvist, F., Arner, P., Nordfors, L., & Schalling, M. 1995. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nature medicine*, 1(9), 950–953.

Lönnqvist, F., Thörne, A., Large, V. & Arner, P. 1997. Sex differences in visceral fat lipolysis and metabolic complications of obesity. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 17(7): 1472–1480.

López, D., Valdovinos, A., Méndez, M. & Mendoza, Victor. 2009. El Sistema Límbico y las Emociones: Empatía en Humanos y Primates. *Psicología Iberoamericana*. 17 (2): 60-69

- Magani, F., Damianich, A., Duaip, G., Rojo, Daniela., Trigila, A., Pimentel, J. y Federman, N., 2013. Reconocimiento de objetos por color en ratones *Mus musculus* cepa C57BL/6J. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*, Vol. 5, N°3.
- Magariños, A. & McEwen, B. 2000. Experimental diabetes in rats causes hippocampal dendritic and synaptic reorganization and increased glucocorticoid reactivity to stress, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97 (20) 11056-11061
- Maiorana, A., Del Bianco, C. & Cianfarani, S. 2007. Adipose tissue: A metabolic outcome of subjects born small for gestational age. *The review of diabetic studies.* 43(3).
- Manuel-Sánchez, D. M., Silva-Gómez, A. B. & Limon, D. 2022. Obese male Zucker rats exhibit dendritic remodeling in neurons of the hippocampal trisynaptic circuit as well as spatial memory deficits. *Wiley Periodicals LLC.* 10.1002: 1-10.
- Matiashova, L., Hoogkamer, A., & Timper, K. 2024. The Role of the Olfactory System in Obesity and Metabolism in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metabolites*, 14(1), 16.
- McCutcheon, J., & Marinelli, M. 2009. Age matters. *The European journal of neuroscience*, 29(5), 997–1014.
- McEwen, B., Nasca, C., & Gray, J. 2016. Stress effects on neuronal structure: Hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 3–23.
- Meira, T., Leroy, F., Buss, E.W. 2018. A hippocampal circuit linking dorsal CA2 to ventral CA1 critical for social memory dynamics. *Nat Commun* 9, 4163

- Morris, D. & Rui, L. 2009. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 297(6), 1247–1259.
- Noguchi, J., Matsuzaki, M., Davies, E., & Kasai, H. 2005. Spine-neck geometry determines NMDA receptor-dependent Ca²⁺ signaling in dendrites. 46: 609–622.
- Novelli, E., Diniz, Y., Galhardi, C., Ebaid, G., Rodrigues H., Mani, F., Fernandes, A., Cicogna A. & Novelli, J. 2007. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory Animals Ltd. Laboratory Animals*; 41, 111–119.
- Oettl, L., Ravi, N., Schneider, M., Scheller, M., Schneider, P., Mitre, M., da Silva Gouveia, M., Froemke, R., Chao, M., Young, W., Meyer-Lindenberg, A., Grinevich, V., Shusterman, R., & Kelsch, W. 2016. Oxytocin Enhances Social Recognition by Modulating Cortical Control of Early Olfactory Processing. *Neuron*, 90(3), 609–621.
- Olivares, J., Juárez, E. y García, F. 2015. El hipocampo: neurogénesis y aprendizaje. *Rev Med UV*. 21-24.
- Oomura, Y., Aou, S., Fukunaga, K., Moriguchi, S. and Sasaki, K. 2011. Prandial increases of leptin and orexin in the brain modulate spatial learning and memory. *Neurosci Behav Physiol*. 41:233-242.
- O'Mara, S., Commins, S., Anderson, M. & Gigg, J. 2001. The subiculum: a review of form, physiology and function. *Progress in neurobiology*, 64(2):129-155.
- Paxinos, G. & Watson, C. 1982. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Elsevier Inc.
- Perez, A. (2017). Los hemisferios cerebrales y sus funciones. *Recuperado de: la dental-tribune.com*.
- Pouteau, E., Turner, S., Aprikian, O., Hellerstein, M., Moser, M., Darimont, C., Fay, L. B. & Macé, K. 2008. Time course and dynamics of adipose tissue

development in obese and lean Zucker rat pups. *International journal of obesity*, 32(4), 648–657

Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B., & Sanacora, G. 2011. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature reviews. Neuroscience*, 13(1), 22–37.

Prud'homme, M., Lacroix, M., Badonnel, K., Gougis, S., Baly, C., Salesse, R. & Caillol, M. 2009. Nutritional status modulates behavioural and olfactory bulb fos responses to isoamyl acetate or food odour in rats: roles of orexins and leptin. *162*: 1287–1298

Patel, Z., Del Gaudio, J and Wise, S. 2015. Higher body mass index is associated with subjective olfactory dysfunction. *Behav Neurol*.

Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Hall, W., Lamantia, A., Mcnamara, J. & Williams, S. 2007. *Neurociencia*. Editorial Médica Panaméricana. Madrid, España.

Raam, T., McAvoy, K., Besnard, A., Veenema, A. & Sahay, A. 2017. Hippocampal oxytocin receptors are necessary for discrimination of social stimuli. *Nat. Commun.* 8.

Rao, R., Heimendahl, M., Bahr, V. & Brench M. 2019. Neuronal Responses to Conspicificin the Ventral CA1. *Cell Reports*. 27: 3460–3472.

Rebolledo, D., Solleiro, H., Velasco, M. y Roldan, G. 2020. Obesidad, síndrome metabólico y percepción olfativa. *Revista de Neurología/Formación Online*.70 (2).

Resendez, S., Namboodiri, V., Otis, J., Eckman, L., Rodriguez-Romaguera, J., Ung, R. L., Basiri, M., Kosyk, O., Rossi, M., Dichter, G., & Stuber, G. D. 2020. Social Stimuli Induce Activation of Oxytocin Neurons Within the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus to Promote Social Behavior in Male Mice. *The*

Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 40(11), 2282–2295.

Riera, C., Tsaousidou, E., Halloran, J., Follett, P., Hahn, O., Pereira, M., Ruud, L. E., Alber, J., Tharp, K., Anderson, C. M., Brönneke, H., Hampel, B., Filho, C., Stahl, A., Brüning, J. C., & Dillin, A. 2017. The Sense of Smell Impacts Metabolic Health and Obesity. *Cell metabolism*, 26(1), 198–211.e5

Rodriguez, S., Vidal-Puig, A., Gribble, F., Reimann, F. & Miki, T. 2019. Diet-Induced Obese Mice and Leptin-Deficient Lepob/ob Mice Exhibit Increased Circulating GIP Levels Produced by Different Mechanisms. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4448

Romero, E., Vásquez, E., Yussani A., Fonseca, S., Casillas, E., & Troyo, R. 2013. Circunferencia de cintura y su asociación con factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes con obesidad. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 70(5), 358-363.

Rosado, E., Monteiro, J., Chaia, V., & do Lago, M. F. 2006. Efecto de la leptina en el tratamiento de la obesidad e influencia de la dieta en la secreción y acción de la hormona [Effect of leptin in the treatment of obesity and influences of diet in the secretion and action of hormone]. *Nutricion hospitalaria*, 21(6), 686–693.

Rowe, D. 1989. Author/Audience Interaction in the Preschool: The Role of Social Interaction in Literacy Learning. *Journal of Reading Behavior*, 21(4), 311-349

Saéz, P., y Díaz, G. 2011. La interacción social en ratas como modelo conductual en el estudio de la entactogenia. *Rev. Farmacol.* 4(1): 40

Sánchez, F., Garcia, R., Alarcon, F. & Cruz, M. 2005. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gac Med Mex.* 141:6.

Sarfert, K., Knabe, M., Gunawansa, Nicole. & Blythe, S. 2017. Western-style diet induces object recognition deficits and alters complexity of dendritic

- arborization in the hippocampus and entorhinal cortex of male rats. *Nutritional Neuroscience and International Journal on Nutrition, Diet and Nervous System*. 1028-415: 2-10.
- Scott J. 1966. Agonistic behavior of mice and rats: a review. *American zoologist*, 6(4), 683–701.
- Shang, T., Lew D., Wickenheisser V., & Markus E. 2019. Interdependence between dorsal and ventral hippocampus during spatial navigation. 9(10).
- Shanley, L., O'Malley, D., Irving, A., Ashford, M., & Harvey, J. 2002. Leptin inhibits epileptiform-like activity in rat hippocampal neurones via PI 3-kinase-driven activation of BK channels. *The Journal of physiology*, 545(3), 933–944.
- Siever, L. 2008. Neurobiology of Aggression and Violence. *American Journal of Psychiatry*, 165(4), 429–442.
- Stranahan, A., Lee, K., Martin, B., Maudsley, S., Golden, E., Cutler, R., & Mattson, M. 2009. Voluntary exercise and caloric restriction enhance hippocampal dendritic spine density and BDNF levels in diabetic mice. *Hippocampus*, 19(10), 951–961.
- Sullivan, A. C., Triscari, J., & Comai, K. 1978. Caloric compensatory responses to diets containing either nonabsorbable carbohydrate or lipid by obese and lean Zucker rats. *The American journal of clinical nutrition*, 31(10 Suppl), S261–S266.
- Tada, T. & Sheng, M. 2006. Molecular mechanisms of dendritic spine morphogenesis. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16: 95–101.
- Tejada Noriega, A. 2013. La actitud y la Testosterona, la hormona del estilo de vida. *Horizonte Médico (Lima)*, 13(2), 46–50.
- Thibault, O., Anderson, K., DeMoll, C., Brewer, L., Landfield, P., & Porter, N. 2013. Hippocampal calcium dysregulation at the nexus of diabetes and brain aging. *European journal of pharmacology*, 719(1-3), 34–43.

- Thiebaud, N., Johnson, M., Butler, J., Bell, G., Ferguson, K., Fadool, A., Fadool, J. C., Gale, A., Gale, D., & Fadool, D. 2014. Hyperlipidemic diet causes loss of olfactory sensory neurons, reduces olfactory discrimination, and disrupts odor-reversal learning. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 34(20), 6970–6984.
- Trezza, V., Baarendse, P., & Vanderschuren, L. 2010. The pleasures of play: pharmacological insights into social reward mechanisms. *Trends in pharmacological sciences*, 31(10), 463–469.
- Tzakis, N. & Holahan, M. 2019. Social memory and the role of the hippocampal CA2 region. *Front. Behav. Neurosci. Sec. Learning and Memory*.
- Uribe, J. 2016. Via trasera de la síntesis de la testosterona. *Urología Colombiana*. 25 (1).
- Vanderschuren, L. J., Achterberg, E. J., & Trezza, V. 2016. The neurobiology of social play and its rewarding value in rats. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 70, 86–105.
- Valencia, R., Colín, L. & Fortoul, T. 2018. Las espinas dendríticas, su función y algunas alteraciones. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 61(1): 46-51.
- Vela-Navarrete, Remigio & Cardoso, J. & Montero, M. & Máteos-Cáceres, P. & Farré, A. 2009. Testosterona, función endotelial, salud cardiovascular y androgenodeficiencia del varón añoso. *Archivos Españoles de Urología (Ed. impresa)*. 62.
- Velasco, M., Perez, M., Reyes, Y. & Lazalde, R. 2022. La morfología diferencial de las neuronas piramidales. *Participación de la mujer en la ciencia*, 1-3.
- Volavka, J. & Nolan, K. 2008. Methodological Structure for Aggression. *Research. Psychiatr Q* 79, 293–300.

- Von Bohlen O. 2009. Structure and function of dendritic spines within the hippocampus. *Annals of anatomy = Anatomischer Anzeiger : official organ of the Anatomische Gesellschaft*, 191(6), 518–531.
- Wesson D. 2013. Sniffing behavior communicates social hierarchy. *Current biology: CB*, 23(7), 575–580.
- Whatson, T., Smart, J. & Dobbing. 1976. Undernutrition in early life: lasting effects on activity and social behavior of male and female rats. *Developmental Psychobiology*. 9(6).
- Wiegert, O., Pu, Z., Shor, S., Joëls, M., & Krugers, H. 2005. Glucocorticoid receptor activation selectively hampers N-methyl-D-aspartate receptor dependent hippocampal synaptic plasticity in vitro. *Neuroscience*, 135(2), 403–411.
- Winocur, G., Greenwood, C., Piroli, G., Grillo, C., Reznikov, L., Reagan, L., & McEwen, B. 2005. Memory impairment in obese Zucker rats: An investigation of cognitive function in an animal model of insulin resistance and obesity. *Behavioral Neuroscience*, 119(5), 1389–1395.
- Yllera, M., Lombardero, M y Camiño, M. 2020. Anatomía y fisiología de los animales de laboratorio. Roedores y lagomorfos.
- Yoshida, K., Drew, M., Kono, A., Mimura, M., Takata, N. & Tanaka, K. 2021. Chronic social defeat stress impairs goal-directed behavior through dysregulation of ventral hippocampal activity in male mice. 0:1–11.
- Young, R., Frink, R., & Longcope, C. 1982. Serum testosterone and gonadotropins in the genetically obese male Zucker rat. *Endocrinology*, 111(3), 977–981.
- Yuste, R., & Denk, W. 1995. Dendritic spines as basic functional units of neuronal integration. *Nature*. 375: 682–684.
- 3Rs-Centre Utrecht Life Sciences. 2016. *Conducta social*. Humane-endpoints.info.

Zucker, L. 1965. Hereditary obesity in the rat associated with hyperlipidemia. Annals of the New York Academy of Sciences.131