



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**

Laboratorio de Neurofisiología Experimental

**Morfología dendrítica de corteza motora primaria  
y actividad motora de ratas Zucker (*fa/fa*) postpúberes**

Tesis que para obtener el grado de:

**LICENCIADA EN BIOLOGÍA**

Presenta

**LESLY DOMÍNGUEZ JUÁREZ**

Directora de tesis

**D. en C. ADRIANA BERENICE SILVA GÓMEZ**

**ENERO, 2024**



## *DEDICATORIAS*

*A mis papás, hermanas y a mi hermano...*

*A mis abuelos, donde quiera que estén...*

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Benemérita Universidad de Puebla y a la Facultad de Ciencias Biológicas por permitirme iniciar mi formación en una de las áreas formativas que son de mi interés.

Agradezco al Bioterio “Claude Bernard” de la BUAP y a todo su personal por su apoyo para el cuidado y obtención de los modelos animales para que este proyecto se llevara a cabo.

Agradezco al Laboratorio de Neurofisiología Experimental de la Facultad de Ciencias Biológicas por haberme tomado en cuenta para realizar este proyecto.

Agradezco de manera especial a mi directora de tesis la Dra. Adriana Berenice Silva Gómez, en primer lugar, por tomarme en cuenta para trabajar con ella, de igual manera expreso mi profundo agradecimiento por siempre compartir su conocimiento conmigo, así como también por guiarme en este camino que abarcó esta etapa educativa. Agradezco todo el tiempo, espacio y la paciencia que tuvo conmigo en los últimos detalles de este proyecto. Nunca voy a dejar de agradecerle por todo lo que me brindó durante mi estancia en el laboratorio, es un gran ejemplo a seguir como mujer e investigadora, responsable y puntual en todo, simplemente a mi parecer extraordinaria. El cariño y aprecio que tengo por usted es indudable, le debo mucho porque sin duda aprendí y experimenté muchas cosas en este tiempo. Le deseo lo mejor para usted y toda su familia desde lo más profundo de mi ser.

Agradezco a los miembros de mi jurado, la M.C. Montserrat Balbuena Vázquez, por su tiempo, apoyo y dedicación en la revisión de mi escrito, así como también por todos los consejos que me brindó en estos últimos meses. A la Dra. Liliana Martínez Mendieta por el tiempo y la dedicación para revisar mi tesis, así como los comentarios valiosos que aportaron para enriquecer mi trabajo de manera significativa.

A mi familia, que gracias a ellos fue posible para mí llegar hasta este punto de la vida.

A ustedes mis padres amados Bernardina Juárez Gutiérrez y Tomás Domínguez Ramos, ya que sin su apoyo incondicional no hubiera logrado finalizar este trabajo, mami le agradezco a usted por todas y cada una de sus comidas preparadas con amor para la semana de foránea, por todas las desveladas que pasó para ayudarme a preparar mi maleta, le agradezco que a pesar de todo siempre hacía hasta lo imposible para estar cuando la necesitaba, gracias porque nunca me faltó nada estando tan lejos. A usted papá, le agradezco por acordarse de mí cada domingo y comprarme las tortitas de nata, le agradezco por todo el trabajo que tuvo que realizar para que no me faltara nada estando lejos de casa, por llevarme a la estación del carro a pesar de estar cansado o con fríos muy intensos, por decirme siempre que sí cuando se trataba de un asunto importante y entenderme cuando no podía ayudarlo en el trabajo. Les agradezco a ambos infinitamente la devoción, el amor, los valores, principios y demás que me brindan como padres para ser una buena persona y seguir en este camino, los amo infinitamente.

También le agradezco a mis hermanas Andrea, Yessenia y a mi hermano Pedro por estar apoyándome desde casa con lo que llegaba a requerir, por todos los favores que me hacen ya que siempre es de gran ayuda. Gracias por el ejemplo de la impetuosa resiliencia por parte tuya Andy, me enseñas mucho con cada acción y dedición que tomas, los amo muchísimo.

Les agradezco al resto de mi familia tíos, primos, sobrinos y demás ya que cuando paso tiempo en las reuniones que tenemos aprendo algo de cada uno, les agradezco por estar.

Le agradezco al señor dramas, jejeje, gracias por aconsejarme de la mejor manera siempre que hablábamos profundamente, me has enseñado mucho durante todo este tiempo que llevamos compartiendo, te lo agradezco hoy y lo haré siempre, te quiero muchísimo.

A mis amigas Wendy, Nadia, Vale y Dany a ustedes les agradezco por el tiempo que comparten conmigo, que a pesar de estar en diferentes partes están ahí siempre.

A mis amigas de la universidad, Sindy, Joss, Vicky, Nath, Perlita y Ale gracias por compartir su conocimiento y todos aquellos momentos de risas y aventuras en los salones, fuera de ellos y en cada rincón al que íbamos, espero que sepan que cuando compartimos tiempo soy realmente feliz y valoro cada minuto con ustedes, las amo mis bellas damas.

A ti querida Montse, te agradezco por ser ese amor bonito, por todos los semestres que compartimos juntas en la escuela los cuales siempre son recordados con amor, aprendo mucho de ti constantemente y amo verte feliz y compartiendo un pedazo de tú vida conmigo, te amo amiga.

Te agradezco Constelación por todo lo que me enseñaste en el inicio de mi proyecto, todo el proceso que me llevó para poder trabajar con los animales fue de gran importancia para mí, gracias por haber estado y por todos los consejos y observaciones

Amiga Vane, a ti te agradezco por apoyarme en mis pruebas, así como compartir información con las dudas que me surgían, gracias por estar y ser mi amiga, por todos esos momentos de risas y de pláticas profundas, simplemente gracias, te quiero amiga.

Richo, te agradezco por darte el tiempo cuando realicé las pruebas de campo abierto, por compartir momentos alocados y chidos en el lab y fuera de él. Leila, muchas gracias por compartir experiencias y conocimientos conmigo, así como todas esas aventuras fuera del laboratorio. Alfonso, gracias por resolver dudas que me surgieron en este camino, por compartir comida y por todos esos momentos muy bonitos donde se crearon recuerdos agradables. Alicia, a ti te doy las gracias por todo el conocimiento compartido, fue muy importante para mí la ayuda que me brindaste en lo último de mi presentación, con las observaciones y los consejos, así como también con la ayuda que me brindaste en lo último de mi presentación de verdad mil gracias. Adolfo, fue poco el tiempo compartido, pero gracias por permitir compartir momentos muy chidos contigo y en general con todos en el laboratorio. Gracias a todos por todo lo vivido, reído, disfrutado y demás dentro y fuera del lab, ahora son recuerdos que los llevo en el corazón.

Amigos, roomies, brodas, les agradezco por ser como una familia compuesta para mí, por estar ahí con sus chistes, locuras, risas, cotorreos, salidas y por compartir comida, haciendo que el estar lejos de casa no se sienta muy solitario. Neto, Johana, Luis, Jenny, Angie y Emi son como mi respiro después de la escuela, jeje. Han sido ya varios meses y para otros años, compartiendo y a la vez aprendiendo como sobrellevar la vida de estudiambre, amigos, los quiero mucho.

A todos mis amigos de la sección inicial de mi generación, así como a mis amigos ajenos a ellos gracias por seguir formando una bonita amistad y convivencia. Los quiero.

Muchas gracias a todos, los docentes, compañeros, y demás que estuvieron conmigo en mi vida y formación educativa.

## Índice

<b>Lista de abreviaturas</b>	7
<b>Resumen</b>	9
<b>1. Introducción</b>	10
1.1 <i>Corteza motora primaria M1</i>	11
1.1.1 <i>Corteza motora primaria M1 en roedores</i>	12
1.1.2 <i>Conectividad de M1 en roedores</i>	14
1.2 <i>Tipo de neurona en corteza motora primaria</i>	14
1.2.1 <i>Espinas dendríticas</i>	15
1.3 <i>Movimiento</i>	17
1.4 <i>Obesidad</i>	22
1.4.1 <i>Fisiología de la obesidad</i>	23
1.5 <i>Rata Zucker Diabetic Fatty (ZDF)</i>	24
1.6 <i>Leptina</i>	25
1.6.1 <i>Vías de señalización de la leptina</i>	26
1.6.2 <i>Resistencia a la leptina</i>	28
1.7 <i>Insulina</i>	29
1.7.1 <i>Vías de señalización de insulina</i>	30
1.7.2 <i>Resistencia a la insulina</i>	32
1.8 <i>Sexos</i>	32
<b>2. Antecedentes</b>	34
<b>3. Justificación</b>	36
<b>4. Pregunta de investigación e hipótesis</b>	37
<b>5. Objetivos</b>	37
5.1 <i>General</i>	37
5.2 <i>Particulares</i>	37
<b>6. Material y métodos</b>	38
6.1 <i>Diagrama general de trabajo</i>	38
6.2 <i>Material biológico</i>	38
6.3 <i>Actividad locomotora</i>	39
6.4 <i>Eutanasia</i>	40
6.5 <i>Determinación del fenotipo obeso</i>	40
6.6 <i>Determinación de macromoléculas en sangre</i>	41
6.7 <i>Ensayo para medir la concentración de estradiol en ratas hembras</i>	43

6.8	<i>Ensayo para medir la concentración de testosterona en ratas macho</i>	43
6.9	<i>Ensayo para medir la concentración de corticosterona en suero</i>	44
6.10	<i>Morfología neuronal</i>	44
	6.10.1 <i>Tinción de Golgi-Cox</i>	44
	6.10.2 <i>Análisis de la morfología neuronal</i>	46
	6.10.3 <i>Análisis de Sholl</i>	46
6.11	<i>Análisis estadístico</i>	47
<b>7.</b>	<b>Resultados</b>	48
	7.1. <i>Actividad locomotora</i>	48
	7.2. <i>Determinación del fenotipo obeso</i>	52
	7.3. <i>Determinación de macromoléculas</i>	53
	7.4. <i>Determinación de hormonas en suero</i>	54
	7.5. <i>Morfología neuronal</i>	56
<b>8.</b>	<b>Discusión</b>	63
<b>9.</b>	<b>Conclusión</b>	67
<b>10.</b>	<b>Perspectivas</b>	67
<b>11.</b>	<b>Referencias</b>	68

## Listado de abreviaturas

- AC: Circunferencia abdominal
- ACC: Acetil-CoA carboxilasa
- AChE: Estradiol-acetilcolinesterasa
- AKT: Proteínas cinasa B
- AMP: Adenosín Monofosfato
- AMPK: Proteína quinasa activada por AMP
- BAT: Tejido adiposo marrón
- CA: Campo abierto
- CMA: Corteza motora cingulada
- CT: Colesterol total
- cTBS: Estimulación theta burst continua.
- CxM: Corteza Motora
- CxPP: Corteza posterior parietal
- CxVM: Corteza visual motora
- DED: Densidad de espinas dendríticas
- DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
- E<sub>2</sub>: Estradiol
- ERK1/2: Quinasa regulada por señal extracelular
- *fa*: Alelo graso
- *Fa*: Alelo normal
- FCE: Fascículo corticoespinal
- FID: Federación Internacional de la Diabetes
- FoxO1: Caja de horquilla O1
- FR: Formación Reticular
- FSH: Foliculoestimulante
- GABA: Ácido gamma-aminobutírico
- GAP-43: Proteína asociada al crecimiento-43
- GB: Ganglios Basales
- GLU: Glucosa
- GLUT4: Transportador de glucosa tipo 4
- GnRH: Hormona liberadora de gonadotropinas
- GOD: Glucosa oxidasa
- Grb: Receptor del factor del crecimiento
- GRB10: Proteína 10 unida al receptor del factor de crecimiento
- GRB2: Proteína 2 unida al receptor de crecimiento
- GTP: Trifosfato de guanósina
- IMC: Índice de Masa Corporal
- IR: Receptor de insulina
- IRS: Sustrato del receptor de leptina
- IT: Neuronas Intratelencefálicas
- JAK: Cinasas Janus
- L5a Capa Va
- LDT: Longitud dendrítica total
- LE: Long Evans
- LH: Hormona luteinizante

- M1: Corteza Motora Primaria
- MAPK: Proteína quinasa activada por mitógenos
- mTOR: Rapamicina en mamíferos
- NAL: Longitud naso-anal
- NC: Núcleo Cuneiforme
- NMDAR: Receptores N-metil-D-aspartato
- NP: Neuropeptidos
- NPP: Núcleo Pedunculopontino
- NTC: Núcleo del Tallo Cerebral
- ObR: Receptor de leptina
- OF: Open Fiel Test (Prueba de campo Abierto)
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PDE3B: Fosfodiesterasa 3B
- PI3K: Fosfatidilinositol 3 quinasa
- PIP3: Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato
- PKC: Proteínas cinasa C
- POD: peroxidasa
- PSD: Densidad postsináptica
- PTEN: Homólogo de tensina eliminado en cromosoma 10
- PTP1B: Proteína tirosina fosfatasa 1B
- RML: Región mesencefálica locomotora
- rpm: Revoluciones por minuto
- RT WAT: Tejido adiposo retroperitoneal
- S1: Corteza suplementaria primaria
- SAT: Tejido adiposo abdominal subcutáneo
- Ser: Serina
- SH2B2: Proteína adaptadora 2
- SHP: Proteína fosfatasa
- SMA: Corteza motora suplementaria
- SNC: Sistema Nervioso Central
- SNP: Sistema Nervioso Periférico
- SOCS: Señalización de citosinas
- SRP: Ribonucleoproteína citosólica
- STAT: Transductor de señal y activador de transcripción
- T: Testosterona
- TR: Triglicéridos
- Try: Tirosina
- VAT: Tejido adiposo ventral
- VTA: Área tegmental ventral
- ZDF: Zucker Diabetic Fatty (*fa/fa*)

## Resumen

La obesidad es una enfermedad crónica definida por un exceso de grasa acumulada; se relaciona con hipertensión, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y otras enfermedades crónicas cardiovasculares y neurodegenerativas. Hoy en día la obesidad no sólo se presenta en la población adulta, últimamente han incrementado los casos de obesidad en niños en todo el mundo, pero principalmente en México.

En la pubertad, la corteza motora primaria (M1) presenta eventos de plasticidad neuronal que provocan la remodelación de los árboles dendríticos de las neuronas piramidales, así como cambios en la densidad de espinas dendríticas. Dichos cambios modifican las conexiones y el funcionamiento de circuitos neuronales que ayudan a establecer una organización óptima para la vida adulta. El objetivo de este proyecto fue analizar la actividad locomotora y la arborización dendrítica de neuronas de M1 de ratas hembra y macho Zucker obesas postpúberes y con ello identificar posibles alteraciones morfológicas de las neuronas por efecto de obesidad.

Se utilizaron 12 ratas postpúberes Long Evans (seis hembras y seis machos) (LE), así como 12 ratas postpúberes Zucker *fa/fa* (seis hembras y seis machos) (ZDF). Se tomaron medidas zoométricas, se aplicó la prueba de campo abierto (CA) y se midieron concentraciones en plasma de glucosa, de triglicéridos y de colesterol, además de obtener concentraciones séricas de estradiol, testosterona y corticosterona. Los encéfalos fueron disecados y procesados mediante el método de Golgi-Cox para evaluar la arborización dendrítica de M1 mediante análisis de Sholl y así determinar la longitud dendrítica total (LDT), la longitud por orden de ramificación y la densidad de espinas dendríticas (DED).

Las ratas ZDF *fa/fa* hembras y machos presentaron un fenotipo obeso debido a su peso corporal elevado y a la circunferencia abdominal. De igual manera presentaron concentraciones elevadas de triglicéridos y glucosa. Respecto a los niveles de estradiol se observó un aumento en las ratas hembras ZDF *fa/fa* con respecto al grupo control, sin embargo, no hubo diferencias en las concentraciones de testosterona en la rata macho ni de corticosterona en ambas ratas (hembras y machos). En el CA la distancia recorrida por las hembras ZDF *fa/fa* fue significativamente menor respecto de las ratas hembras LE. En cuanto a la morfología neuronal no se encontraron diferencias en la arborización dendrítica ni en la densidad de espinas dendríticas entre los grupos de estudio. En conjunto, los resultados muestran que la obesidad en etapas juveniles, no tiene un efecto negativo en la arborización de neuronas piramidales de la M1, sin embargo, sí afecta la conducta motora.

# 1. Introducción

La corteza cerebral está compuesta por diferentes capas corticales, las cuales difieren en tipos celulares y patrones de laminación de fibras nerviosas (Afifi & Bergman, 1999). A principios del siglo XX, Brodmann dividió la superficie cerebral en 52 áreas numeradas en el orden en que se analizaron. De las 52 áreas estudiadas, el área 4 es donde se localizan el mayor número de neuronas gigantes que se encuentran en la corteza cerebral, es la región estructural más diferenciada y delimitada citoarquitectónicamente y consiste en un segmento cortical en forma de cuña a lo largo del surco central dentro de la circunvolución precentral y la parte adyacente del tercio medio del lóbulo paracentral, donde se encuentran circuitos, vías, núcleos, entre otros, que ayudan con la contracción muscular (Brodmann & Gary, 2006).

Los centros neurales que son responsables del control motor se dividen en cuatro subsistemas donde cada uno genera contribuciones para el control motor. El control se puede definir como el proceso por el cual el SNC recibe, asimila e integra información sensorial con la experiencia para así planear y lograr ejecutar respuestas motoras (Cano-De-La-Cuerda et al., 2015). El primer subsistema son los circuitos locales en el interior de la sustancia gris de la médula espinal; en el segundo subsistema se encuentran las neuronas motoras superiores, algunos de sus cuerpos celulares llegan a estar en el tronco del encéfalo o la corteza cerebral, lo particular de este subsistema es que las proyecciones descendentes surgen desde áreas corticales en el lóbulo frontal en la que se encuentra el área 4 de Brodmann (corteza motora primaria M1); el tercer subsistema y el más grande es el cerebelo, ubicado sobre la superficie dorsal; por último, el cuarto subsistema corresponde a los

ganglios basales; no obstante, hasta el momento no se conoce completamente la secuencia de eventos que se llevan a cabo (Figura 1) desde el pensamiento, la emoción y el movimiento (Purves et al., 2015; Ullán-Serrano, 2012).

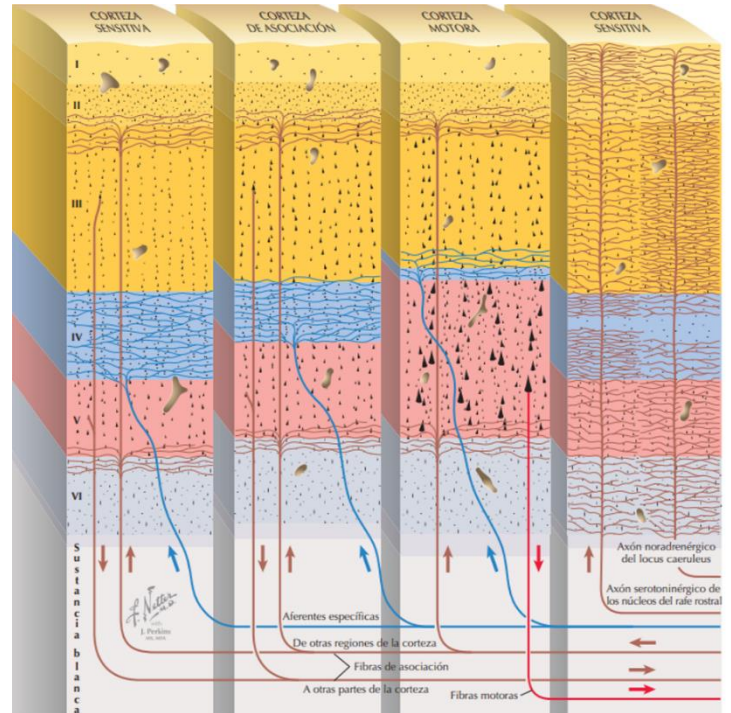


Figura 1. Organización de las estructuras neurales implicadas en el control del movimiento. Sistemas descendentes que incluyen a los cuatro subsistemas del control del movimiento (Tomada de Purves et al., 2015).

## 1.1 Corteza motora primaria M1

Las regiones de la neocorteza tienen seis capas laminares algunas más marcadas que otras, con diferentes conexiones que ayudan a cumplir las funciones correspondientes de cada región (Figura 2).

*Figura 2. Capas de diversas regiones de la corteza cerebral. Se observan diferencias de tamaño y de grosor en algunas capas de la M1 respecto de otras cortezas (Tomada de Felten et al. 2010).*



Ullán-Serrano (2012), denomina a la corteza motora como la región de la superficie cortical del lóbulo frontal donde surgen los movimientos en la parte contralateral del cuerpo. La corteza motora es la responsable de la iniciación, de la planificación y de la dirección de los movimientos voluntarios, y constituye el nivel superior de control motor donde las neuronas motoras superiores envían información a las motoneuronas inferiores de la médula espinal o del tronco del encéfalo por medio de la vía piramidal (las motoneuronas inferiores planifican los movimientos y las motoneuronas superiores los ejecutan (García-Porrero et al., 2015).

Existen al menos cuatro regiones de la corteza motora que mandan señales en diferentes direcciones y con diferentes funciones motoras: 1) la corteza motora primaria M1 (área 4 de Brodmann), 2) la corteza motora suplementaria (SMA), 3) la corteza premotora (área 6 porción lateral de Brodmann) y 4) el área motora cingulada (CMA) (Sauri et al., 2014). Dichas cortezas tienen una representación somatotópica de la musculatura somática a modo de homúnculo motor el cual muestra las porciones involucradas con movimientos finos y discriminativos hiperdesarrolladas (Figura 3). Específicamente,

la corteza motora primaria M1 ocupa una extensión de dos tercios posteriores del giro frontal ascendente (Puelles et al., 2008; Ullán-Serrano, 2012; García-Porrero et al., 2015).

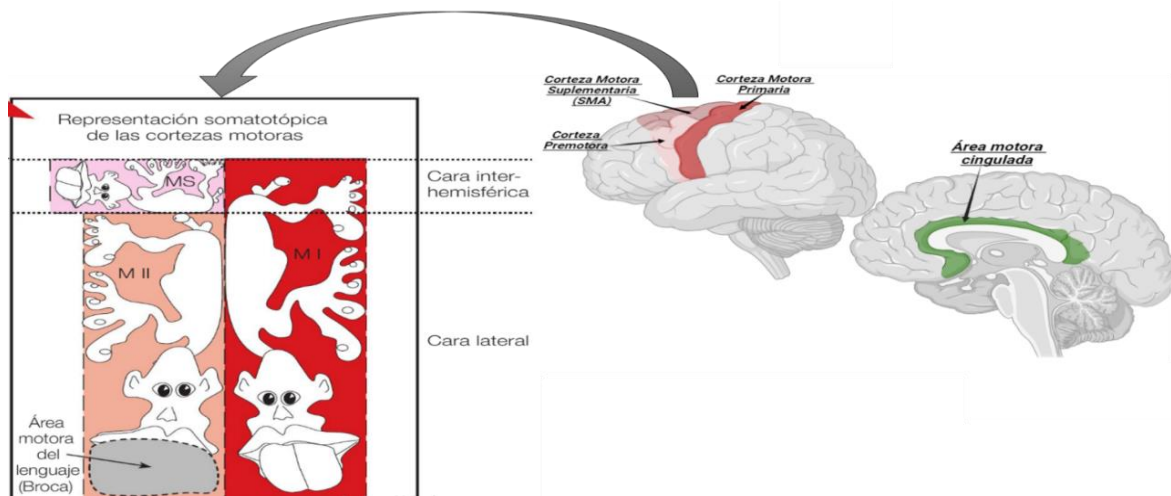


Figura 3. A) Áreas motoras de la corteza cerebral. La flecha gris señala la representación somatotópica de la musculatura somática (homúnculo motor) (Tomada de Puelles et al., 2008).

### 1.1.1 Corteza motora primaria M1 en roedores

La organización cortical de la corteza motora primaria en ratas (Figura 4) muestra un patrón de conexiones corticales que integran entradas sinápticas de múltiples fuentes de información como son la corteza visual y la corteza somatosensitiva, entre otras (Hooks et al., 2015; Whitlock, 2017).

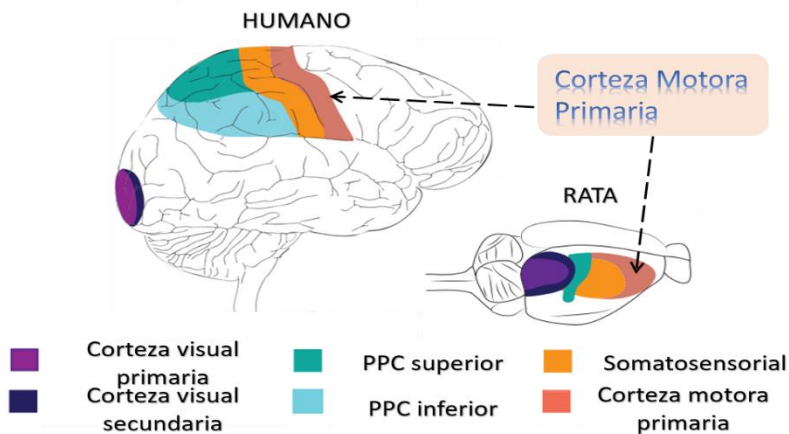


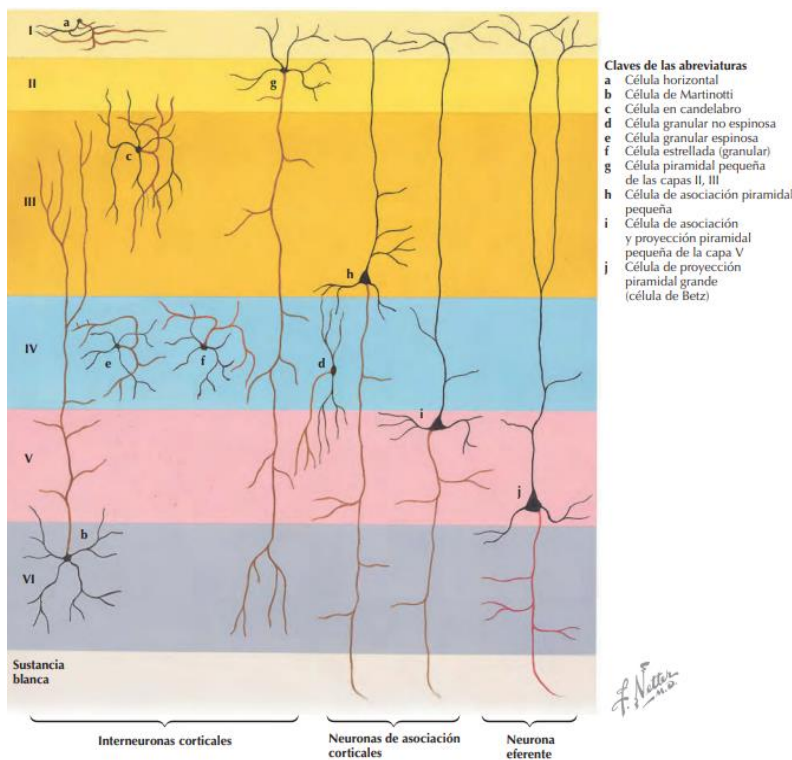
Figura 4. Esquema de la corteza parietal en relación con diferentes áreas corticales, la corteza motora está señalada con flechas (PPC se refiere a corteza parietal posterior) (Tomada y modificada de Whitlock, 2017).

Los roedores expresan cambios y reestructuraciones en los circuitos neuronales durante el aprendizaje motor que les permite realizar ciertas actividades involucrando secuencias de movimientos básicos que inducen plasticidad en la corteza motora primaria (Lee et al., 2022). La M1

de los roedores es agranular y contiene las mismas láminas principales de la neocorteza de los primates, se expresan neuronas que están relacionadas con el agarre, así como con el pre y post movimiento, además de las acciones que se llevan a cabo como empujar, tirar, mantener, etc., (Papale & Hooks, 2018; Martín-Vázquez et al., 2018).

De acuerdo a Valverde (2002) y García-Porrero et al. (2015), la corteza motora primaria y su citoarquitectura agranular se divide en capas corticales fundamentales (Figura 5) las cuales son: capa I o capa plexiforme externa conformada por interneuronas y en mayor extensión por axones y dendritas; también se encuentra la capa II que es nombrada como granular externa debido a su reducido tamaño, y que muestra células estrelladas empacadas que son interneuronas GABAérgicas; siguiéndole la capa III o capa piramidal externa en donde se ubican las células piramidales pequeñas y medianas que usan como transmisor los aminoácidos excitatorios aspartato y glutamato; posteriormente está la capa IV o también llamada capa granular interna la cual contiene también células estrelladas, el grosor de esta capa es muy delgada y como tal la capa IV es casi inexistente (García-Porrero et al., 2015). La capa V o capa piramidal interna, contiene las neuronas piramidales gigantes nombradas células de Betz, estas células gigantes acumulan gránulos de lipofuscina que ocupan un polo del cuerpo celular y son tan grandes que se distinguen de otras rápidamente, los axones de estas neuronas proyectan a largas distancias que son capaces de alcanzar los niveles caudales de la médula espinal (Braak & Braak, 1976; Ullán-Serrano, 2012; Puelles et al., 2008; Ramón

et al., 2019). Por último, se encuentra la capa VI o capa de células multiformes, contiene diversos tipos de interneuronas con somas fusiformes, sus proyecciones axonales llegan a diversos lugares tanto corticales como subcorticales (Ullán-Serrano, 2012; García-Porrero et al., 2015).



*Figura 5. Tipo de células corticales que se llegan a encontrar en la corteza cerebral (Tomada de Felten et al. (2010)).*

### 1.1.2 Conectividad de M1 en roedores

Estudiar cómo es que las entradas sinápticas de largo alcance involucran a las neuronas piramidales de la M1 es relevante para entender los circuitos involucrados en el movimiento (Hooks et al., 2013). La corteza motora primaria está inervada por el tálamo, por la corteza frontal y de la corteza parietal, procede de la corteza somatosensorial primaria (S1). Esta información llega a M1 a través del tálamo sensorial de orden superior. Las áreas corticales frontales también proyectan a M1 activando movimientos voluntarios, sin embargo, la información proveniente de las capas y de los tipos de células involucradas en entradas corticocorticales y talamocorticales son en gran parte desconocidas (Peters et al., 2017; Hooks et al., 2013).

No obstante, las capas individuales de la M1 determinan cómo las proyecciones sinápticas de largo alcance involucran a las neuronas piramidales. La conectividad específica de alguna lámina tiene grandes implicaciones funcionales, por ejemplo, si hablamos de las aferencias que reciben se han encontrados núcleos receptores de los ganglios basales, del cerebelo y del tálamo que se proyectan asimétricamente a la corteza motora. Los ganglios basales proyectan a las dendritas apicales de la capa I de las neuronas de la capa II, III y V, mientras que el cerebelo y tálamo proyectan directamente a la capa II, III y en menor medida a la capa V (Kuramoto et al., 2009; Peters et al., 2017; Hooks et al., 2013; Kuramoto et al., 2015).

### 1.2 Tipo de neurona en corteza motora primaria

La neurona piramidal es una innovación para los mamíferos, exhibe ciertas características distintivas de desarrollo, morfológicas y funcionales. Surgen en el neuroepitelio endodermio de la corteza y son atraídas por la reelina de las células de Cajal-Retzius utilizando fibras gliales radiales como guías que ascienden alcanzando la primera capa estableciendo ramas dendríticas (Marín-Padilla, 2014), estas células piramidales representan aproximadamente el 70% de la población neuronal de la corteza cerebral (Valverde, 2002).

De acuerdo con Rivara et al. (2003), la identificación de la M1 y sus límites han sido una polémica ya que está delimitada por la presencia de células de Betz, un tipo de subpoblación de neuronas piramidales gigantes en la capa cortical V. Estas células se distinguen morfológicamente por su tamaño, la acumulación de lipofuscina intracelular y su arquitectura dendrítica basal circunferencial o compleja (Nolan et al., 2024).

Nolan et al. (2024), definen a una célula de Betz como la unidad morfofuncional distintiva de la corteza motora primaria en los primates, que hace contacto monosináptico con las motoneuronas inferiores del tronco del encéfalo y de columna vertebral y pertenece a la amplia clase transcripcional de neuronas con proyecciones extraencefálicas de la capa V.

El soma de estas neuronas de Betz tiene una forma triangular o de pirámide con un diámetro que mide aproximadamente de  $40\mu\text{m}$  a  $110\mu\text{m}$ , también cuentan con un axón principal que surge de la base del cuerpo celular (Braak & Braak, 1976) haciendo contactos sinápticos glutamatérgicos (Spruston, 2008). Dependiendo de la mitad inferior o superior del soma, las dendritas tanto basales como apicales toman un curso ascendente o descendente y llegan a extenderse en las capas IV, V y hasta la capa VI teniendo una longitud de  $300\mu\text{m}$  hasta  $700\mu\text{m}$  de largo (Braak & Braak, 1976).

De acuerdo con Spruston (2008), las neuronas piramidales aceptan entradas sinápticas en el axón, en el soma y en las dendritas; como tal, el soma y el axón reciben entradas inhibitorias GABAérgicas, mientras que las dendritas aceptan entradas excitatorias de fuentes colaterales ya sea de la misma área o de un área adyacente, en cambio el penacho apical distal recibe entradas corticales y talámicas distantes.

### 1.2.1 Espinas dendríticas.

Las neuronas piramidales, tanto en las dendritas basales como en las apicales son cubiertas por pequeñas prominencias nombradas espinas dendríticas (Valverde, 2002), éstas son ricas en actina y aumentan la superficie de contacto sináptico teniendo sitios de procesamiento y almacenamiento de información en el cerebro (Hotulainen & Hoogenraad, 2010).

El desarrollo de las espinas comienza con filopodios que forman sinapsis con los axones adyacentes, éstos son móviles, se extienden o se retraen para así formar contactos sinápticos con ejes dendríticos y con una nueva protoespinas pequeña, tras este contacto sináptico los filamentos se transforman morfológicamente en espinas dendríticas (Chidambaram et al., 2019).

Hotulainen y Hoogenraad (2010) y Valverde (2002), mencionan que las espinas constan de tres estructuras básicas:

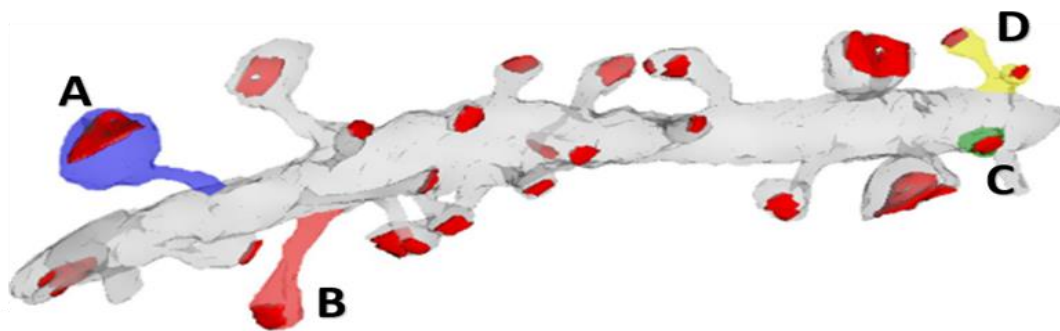
- Una base en forma de delta en la unión con el eje dendrítico, que mide  $0.5\mu\text{m}$ .
- Un cuello constreñido en el medio, de menos de  $3\mu\text{m}$  de longitud.

- Una cabeza bulbosa que contacta con el axón y que llega a medir entre  $0.5\mu\text{m}$  a  $1.5\mu\text{m}$  de diámetro.

Yuste (2010), menciona que existen tres tipos de espinas dendríticas denominadas: delgadas, en forma de hongo y achaparradas o stubby, aunque Bourne & Harris (2008), señalan un cuarto tipo de espinas dendríticas nombradas espinas ramificadas (Figura 6).

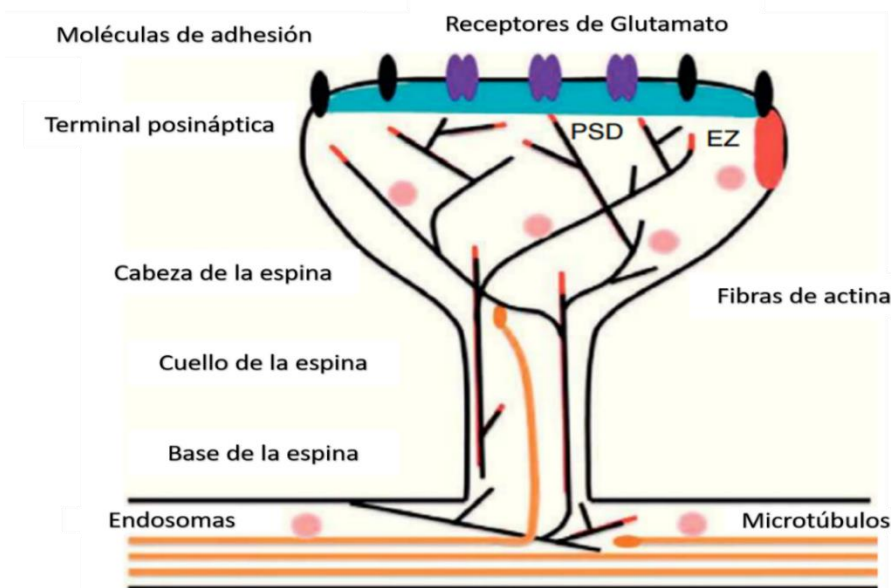
Cada tipo de espina tiene peculiaridades que las diferencia y tal es el caso de las espinas en forma de hongo, éstas tienen una gran cabeza y un cuello delgado, son ricas en F-actina y G-actina, son muy estables y forman sinapsis fuertes en las regiones de densidad postsináptica (PSD). Las stubby o achaparradas tienen una cabeza grande, pero no tienen cuello perceptible, se llegan a encontrar en el desarrollo postnatal temprano. Las espinas delgadas son protuberancias delgadas, son las más comunes, tienen una cabeza muy pequeña en forma de bulbo, cuentan con alta motilidad y los contactos que llegan a establecer son débiles. Por último, las ramificadas, son aquellas que tienen dos o más cabezas, además de que pueden tener forma de copa (Yuste, 2010; Segura et al., 2018; Bourne & Harris, 2008).

Dentro del citoesqueleto de las espinas dendríticas hay filamentos de actina, la cantidad de esta proteína es fundamental para las modificaciones morfológicas y fisiológicas, para la señalización retrógrada, para la estabilidad de la sinapsis y para el anclaje de receptores postsinápticos (Ethell & Pasquale, 2005; Halpain, 2000, Hotulainen & Hoogenraad, 2010).



*Figura 6. Representación de una dendrita que muestra la forma de los tipos de espinas dendríticas que hay. A) Espinas de hongo, expresa cuello delgado y una cabeza grande (morado); B) Espinas delgadas, cuello largo y cabeza pequeña en forma de bulbo (rosa); C) Espina stubby o achaparrada, presenta una protuberancia, aunque no tiene cuello (verde); D) Espina ramificada, presenta dos cabezas o más (amarillo) (Tomada y modificada de Bourne y Harris, 2008).*

La espina dendrítica expresa mecanismos postsinápticos para transmitir impulsos nerviosos, en este caso, la cabeza es relevante para la neurona por las conexiones que se hacen y esto es gracias a que contiene la densidad postsináptica (PSD) (Figura 7), la cual está formada por receptores de la superficie celular en complejo con proteínas de señalización, por canales iónicos densamente empaquetados, andamiaje citoplasmático y por sistemas de señalización involucrados en la plasticidad sináptica (Segura et al., 2018; Ethell & Pasquale, 2005). La mayoría de las vías de señalización intracelular controlan la forma de las espinas y el citoesqueleto de actina (Soria Fregozo & Pérez Vega, 2012).



*Figura 7. Representación esquemática de una espina de hongo y las estructuras postsinápticas para la transmisión de impulso nervioso, en donde muestra la membrana postsináptica que contiene la densidad postsináptica (PSD/color azul), las moléculas de adhesión (negro), además de los receptores de glutamato (morado) y la zona endocítica (EZ) que se encuentra lateral a la PSD. De igual manera se observan las fibras de actina (líneas negras) en donde en el cuello se contraen y en la cabeza de la espina se ramifican teniendo extremos con púas que polimerizan actina (puntas rojas), finalmente en el citoesqueleto se encuentran los microtúbulos (líneas anaranjadas) y los endosomas (rosa) (Tomada y modificada de Soria Fregozo & Pérez Vega 2012).*

### 1.3 Movimiento

El movimiento es concebido como el cambio ya sea de posición o de lugar del cuerpo proveniente del sistema nervioso, ya sea como un acto físico o biológico que le permite al individuo desplazarse. El origen puede ser consciente o inconsciente, sin embargo, en todos los casos está monitorizado y controlado. Los estímulos generadores del movimiento pueden provenir tanto del medio ambiente

como también del interior del cuerpo. El movimiento está involucrado en el aprendizaje motor, el desarrollo y el control motor, procesos asociados con la práctica y experiencia que permiten un cambio o respuesta del SNC (Correa & Correa, 2010). Se ha estudiado que las neuronas de M1 aumentan su densidad de espinas dendríticas con el aprendizaje motor, además de la supervivencia de forma selectiva esto asociado al movimiento e interacción que ocurre en el momento de compartir la información (Hwang et al., 2022).

Los movimientos voluntarios difieren de los movimientos reflejos, como tal los movimientos voluntarios implican la intención, la coordinación y la distancia hasta cierto punto para realizar una acción que tiene un objetivo concreto, mientras que los reflejos son patrones coordinados e involuntarios de contracción y relajación muscular desencadenados por estímulos periféricos específicos. Como se ha mencionado, estas acciones son controladas por sistemas motores del encéfalo, nuestro sistema motor traduce las indicaciones en los músculos y así surgen los movimientos (Ullán-Serrano, 2012).

Ahora bien, las células de Betz son las principales neuronas motoras superiores que están presentes en la M1, aunque existen muy pocas como para explicar las proyecciones directas, forman una serie de tractos descendentes desde la corteza motora hasta el tronco del encéfalo y la médula espinal desempeñando un papel importante en la activación de las neuronas motoras inferiores que controlan las actividades musculares y que ayudan a realizar los movimientos (Purves et al., 2015).

De acuerdo con Cuadrado et al. (2001), existen dos grupos de vías motoras, sin, embargo, una es más relevante por el nivel de estructuras involucradas y el tipo de movimiento que se genera.

La primera vía es la piramidal, la cual hace referencia a su paso por las pirámides del bulbo, esto es a través de fibras corticonucleares que descienden de la corteza motora hasta los núcleos de los pares craneales y se engloban dentro del fascículo corticoespinal (FCE), la vía piramidal es esencial para la realización de movimientos voluntarios delicados que requieren precisión, ajuste y destreza (Cuadrado et al., 2001; García-Porrero et al., 2015).

La segunda vía es la extrapiramidal, hace referencia al trayecto por los núcleos del tronco del encéfalo, con el cerebelo y núcleos basales, cabe mencionar que el tronco del encéfalo es responsable de movimientos automáticos y asociados con la postura y el tronco muscular (Cuadrado et al., 2001; Berkowitz, 2022).

La vía motora piramidal (Figura 8) está constituida por dos tractos: el primero es el tracto corticoespinal relacionado con la musculatura del tronco y de las extremidades dando lugar a movimientos muy hábiles y el segundo es el tracto corticobulbar el cual es encargado de la musculatura mímica, músculos masticadores, entre otros (Carlson, 2014; García-Porrero et al., 2015).

El tracto corticoespinal surge de las neuronas piramidales de la capa V correspondientes a las cortezas somáticas motora, premotora, somatosensorial y de las células gigantes de Betz en la capa V de la corteza motora primaria. Los axones de las neuronas piramidales atraviesan la cápsula interna del encéfalo anterior para entrar al pedúnculo cerebral en la base del mesencéfalo, posteriormente los axones cruzan la base del puente de Varolio y se dividen en fibras pontinas transversas por el bulbo raquídeo, para unirse sobre la superficie del bulbo y formar las pirámides bulbosas, una gran parte de fibras (alrededor de un 80 %) traspasan la línea media y decusan a los niveles inferiores de la médula espinal y así es como se conforman el tracto corticoespinal. Los axones colaterales que llegan a la sustancia gris terminan haciendo sinapsis con ayuda de interneuronas, sobre motoneuronas alfa y gamma de la parte lateral del asta anterior de la médula espinal, que inervan a los músculos distales de las extremidades. Este tracto corticoespinal lateral está privilegiado sobre neuronas motoras inferiores limitando a un subgrupo de neuronas motoras  $\alpha$  que inervan los músculos del antebrazo y de la mano, es importante que las proyecciones directas de la vía concreten su trayecto ya que es esencial para la ejecución de movimientos separados de los dedos de la mano. (Puelles et al., 2008; Ullán-Serrano, 2012; Carlson, 2014; García-Porrero et al., 2015; Purves et al., 2015; Berkowitz, 2022).

En cambio, el 20% de fibras restantes (las que no decusan) conforman el tracto corticoespinal ventral descienden ipsilateralmente y terminan haciendo sinapsis de forma directa por neuronas asociativas, sobre las motoneuronas alfa y gamma de la parte medial de la asta anterior que inervan la musculatura axial del tronco y los músculos proximales de las extremidades (García-Porrero et al., 2015; Puelles et al., 2008).

El segundo tracto de la vía motora piramidal es el corticobulbar donde las fibras atraviesan el centro oval y convergen hacia la cápsula interna, luego atraviesa el pedúnculo cerebral del mesencéfalo y desciende al tracto corticoespinal. La M1 da origen a las aferencias corticobulbares a núcleos faciales generando movimientos en la cara, cuando hay alguna anomalía en este trayecto ocurren diversas respuestas generando movimientos faciales voluntarios, parálisis facial emocional o movimientos concurrentes (García-Porrero et al., 2015; Puelles et al., 2008).

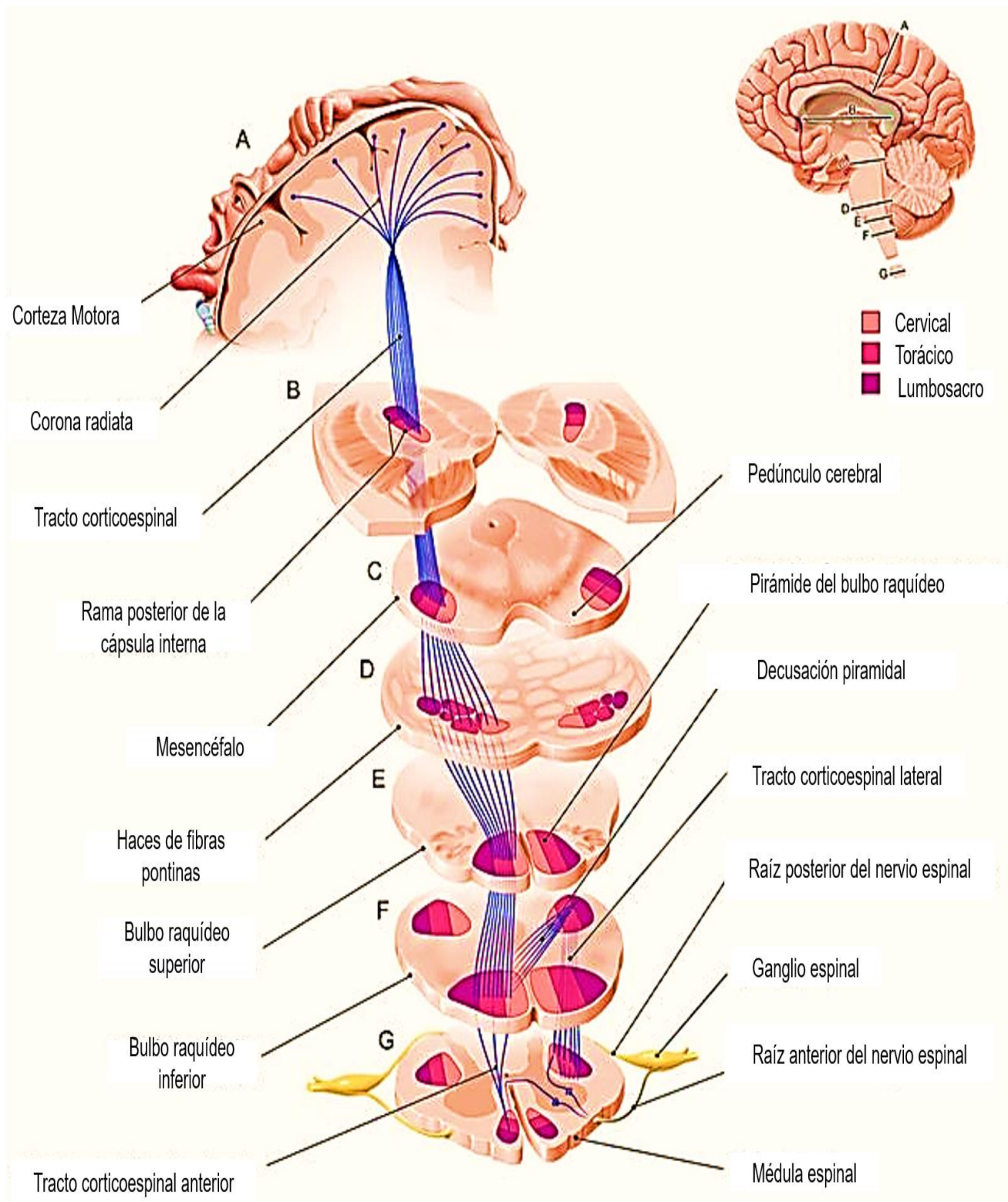
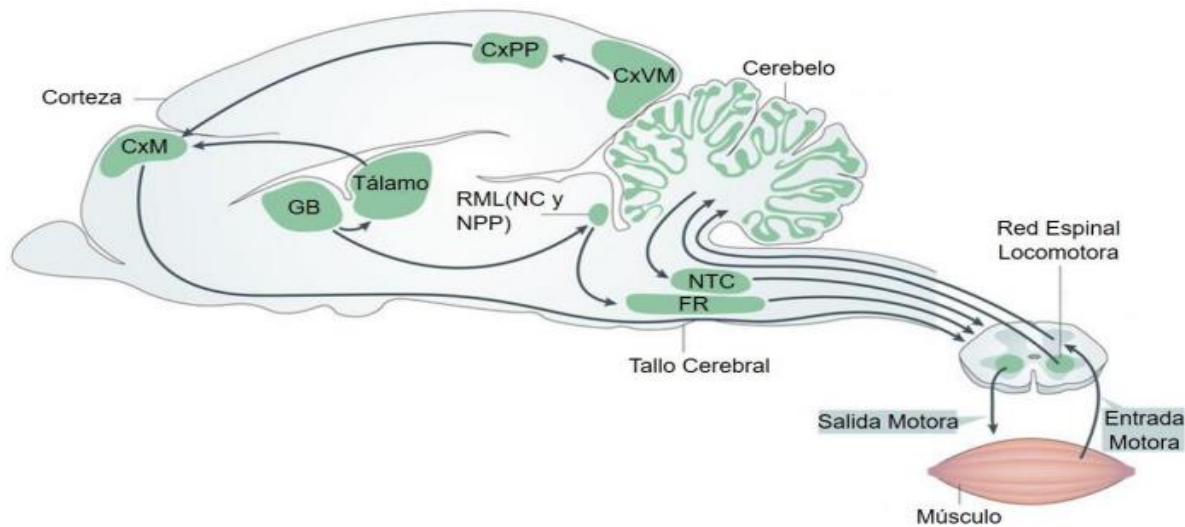


Figura 8. Esquema de la vía piramidal para el control del movimiento (Tomada y modificada de Serrano & Navarro, 2024).

Sin embargo, el caso de los roedores, el circuito motor es diferente ya que no está muy bien definido. Una característica del tracto corticoespinal en roedor es que establece fuertes proyecciones bilaterales hacia la médula espinal y estas proyecciones ipsilaterales consisten en axones del tracto no cruzados o axones normalmente cruzados que vuelven a cruzar la línea media dentro de la médula espinal (Welniarz et al., 2015).

De acuerdo a Kiehn (2016), los elementos clave del circuito en las redes locomotoras espinales son los generadores de ritmo y patrones (CPG'S), controlando tal actividad muscular. La comparación de la organización de los elementos clave que conforman los circuitos en animales con extremidades, revelan muchos puntos en común (Figura 9).



*Figura 9. Esquema de la vía corticoespinal en roedores. Núcleo del Tallo Cerebral (NTC), Formación Reticular (FR), Región mesencefálica locomotora (RML), Núcleo Cuneiforme (NC), Núcleo Pedunculopontino (NPP), Corteza posterior parietal (CxPP), Corteza visual motora (CxVM, Ganglios Basales (GB), Corteza Motora (CxM) (Tomada y modificada de Kiehn, 2016).*

Se sabe que el estudio de la actividad locomotora en roedores es uno de los métodos realizados para analizar y estudiar la sincronización, la cual nos puede proporcionar parámetros que nos ayudan a describir la actividad de un animal (Tosini, 2007).

Es importante recalcar que la actividad locomotora era aún más difícil de analizar por los factores genéticos, temperatura, alimentación y otros factores externos; gracias a los avances tecnológicos hoy en día y a los paradigmas automatizados es un poco más fácil de obtener información (Martin, 2003).

De acuerdo con Martin (2003), la actividad locomotora es un rasgo conductual implicado directa o indirectamente en las actividades conductuales; por ejemplo, el comportamiento, el ritmo circadiano, el aprendizaje y la memoria y, además, puede representar un biomarcador relevante para estudiar enfermedades como Parkinson, Alzheimer, adicciones, diabetes y enfermedad de Huntington.

La locomoción es fundamental para entender como tal a la actividad locomotora ya que el término “locomoción” se refiere a cómo es que camina un animal o el comportamiento esencial que permite a los animales moverse en el espacio (Danner et al., 2023). La locomoción depende de las redes de los circuitos espinales (CPG'S), de la influencia de los centros supraespinales y la modulación de las entradas aferentes (Redondo-Castro et al., 2013), por lo que los cambios en la coordinación dependen directamente de la salida del circuito (Danner et al., 2023).

#### 1.4 Obesidad

La obesidad es una patología crónica, compleja y multifactorial caracterizada por la acumulación excesiva de grasa corporal que es perjudicial para la salud, la cual afecta a una alta cantidad de la población mundial y está vinculada con la disminución de la esperanza de vida (Tomassoni et al., 2020; Sui et al., 2020; World Health Organization: WHO, 2024).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2022, reportó que 2500 millones de adultos (43% de la población mundial) tenían sobrepeso y que 890 millones (16%) presentaban obesidad; de igual forma en 2024 se informó que 37 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso y que 390 millones (20%) de niños y adolescentes de 5-19 años tenían sobrepeso y de éstos, 160 millones (8%) ya eran obesos.

Una propuesta de la OMS para clasificar a alguien con obesidad está basada en el Índice de Masa Corporal (IMC) expresado en  $kg/m^2$ . Sin embargo, no es recomendable sólo evaluarse con este índice porque como tal la obesidad es heterogénea, ya que hay estudios donde ciertas poblaciones con un peso normal o incluso con sobrepeso tienen exceso de tejido adiposo visceral y acumulación de grasa en tejidos magros, presentándose como depósitos de grasa ectópica en hígado, corazón, músculo esquelético, etc. (Piché et al., 2020).

A causa de la obesidad hay una mayor probabilidad de enfermedades cardiovasculares, trastornos metabólicos y demencia (Sui et al., 2020). En algunos estudios se han descubierto diferentes aspectos que están asociados con el individuo en la distribución de tejido adiposo y que cobran peso con el

tiempo como lo son los factores ambientales, el género, la raza y etnia (Sam, 2018). Como ya se mencionó, la obesidad aumenta la posibilidad de desarrollar enfermedades y una de ellas es la diabetes, una enfermedad crónica que surge cuando el páncreas no produce insulina o el organismo no es capaz de reconocerlo. Existen diferentes tipos de diabetes según la Federación Internacional de la Diabetes (FID), las cuales son: Diabetes tipo 1: es causada por una reacción inmune, en donde el sistema de defensa del organismo ataca a las células productoras de insulina del páncreas ( $\beta$  pancreáticas) y así no genera la producción de insulina. Diabetes de tipo 2: ésta surge cuando el organismo produce insulina, pero no es suficiente, o el organismo no reconoce los efectos de la insulina, lo que ocasiona una acumulación de glucosa en sangre. Por último, la diabetes Mellitus Gestacional, se presenta en mujeres y se diagnostica durante el embarazo, este tipo de diabetes suele presentarse en una etapa ya avanzada, surge porque el organismo no puede producir ni utilizar la insulina durante el embarazo (International Diabetes Federation, 2024).

Interesantemente, Muramatsu (2020), menciona que los humanos con diabetes pueden generar un tipo de enfermedad ligada a disfunción motora, debido a la neuropatía diabética, pues estos pacientes llegan a tener caídas de mayor riesgo, desequilibrio y alteración en el balance corporal; la diabetes también se relaciona con el aumento del riesgo de discapacidad física. Sin embargo, la afectación del sistema nervioso motor de los diabéticos ha recibido poca atención ya que los estudios se han centrado en los déficits que ocurren a nivel del Sistema Nervioso Periférico.

#### 1.4.1 Fisiopatología de la obesidad

La obesidad es resultado de un desequilibrio entre el gasto y el aporte de energía del individuo, esta energía procede de carbohidratos, proteínas y grasas. Los carbohidratos son el primer paso para el suministro de energía y cuando este consumo excede los requerimientos se metabolizan y la energía se almacena en forma de triglicéridos (grasas) en diferentes regiones del cuerpo, como tal las grasas son convertidas en ácidos grasos y glicerol; el exceso de energía introducida se transforma en tejido adiposo, cuando hay niveles bajos o incluso ausencia de glúcidos, las grasas son transportadas siendo utilizadas para la producción de energía, este proceso es nombrado lipólisis (González Jiménez, 2013).

El tejido adiposo tiene una gran relevancia para los animales; este tejido al menos en los mamíferos, puede estar compuesto por al menos dos tipos de grasa funcional: blanca y marrón. Como tal, el tejido adiposo blanco es el principal lugar de almacenamiento de energía y de la liberación de hormonas y

citocinas que ayudan a la modulación del metabolismo del cuerpo y a la resistencia de insulina, si hay una acumulación excesiva de tejido blanco, se causa la obesidad. Por otro lado, el tejido marrón es importante tanto para el gasto de energía basal como para la termogénesis química (Cypess et al., 2009). Cabe mencionar que hay distintos depósitos del tejido adiposo, por ejemplo: los depósitos de tejido adiposo abdominal y en particular el tejido adiposo ventral (VAT) es quien tiene el mayor riesgo de asociarse a una enfermedad cardiovascular o problemas metabólicos, los depósitos del tejido adiposo glúteo el cual está asociado con la sensibilidad a la insulina, los depósitos del tejido adiposo abdominal subcutáneo (SAT) están asociados al riesgo cardiometabólico (Sam, 2018)

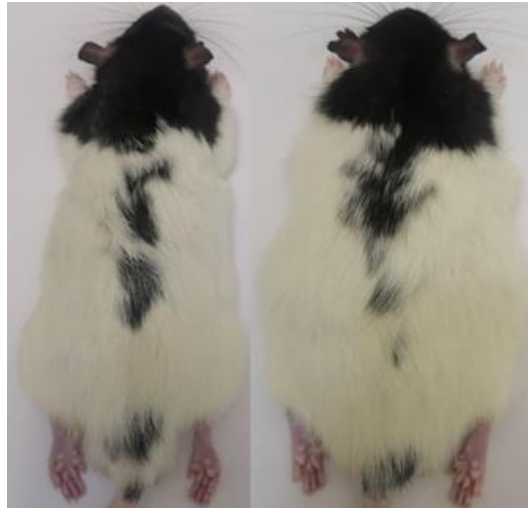
El adipocito es la célula principal del tejido adiposo, está especializada en almacenar el exceso de energía en forma de triglicéridos en sus cuerpos lipídicos, tiene un rol en numerosos procesos fisiológicos y metabólicos. El adipocito no sólo se encarga del equilibrio energético, sino también es una célula endócrina donde produce al menos 600 factores bioactivos que son considerados adipocinas. La leptina y adiponectina siguen siendo las más estudiadas para comprender a fondo su desempeño en la obesidad (Carmona et al., 2017).

### 1.5 Rata Zucker Diabetic Fatty (ZDF)

Para llevar a cabo investigaciones y análisis relacionados con enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la obesidad y el síndrome metabólico, hay un modelo animal que se emplea para estos casos, la rata obesa Zucker Diabetic Fatty (ZDF).

La rata ZDF es un modelo animal endogámico y multicolor, entre sus colores principales de pelaje están el marrón, el marrón y blanco, el negro y el blanco con negro. La rata se obtuvo por la cruce de animales de la cepa 13 M de Merck con animales de la cepa Sherman y presenta la mutación “fatty” (fa) en el gen Lepr del receptor de leptina (ObRb), esta mutación provoca alteraciones en el metabolismo de lípidos y resistencia a la insulina. El símbolo de “fa” es para el alelo graso y “Fa” para el normal, la mutación fa es de carácter autosómico recesivo, surge por la sustitución de un solo nucleótido en la posición 880 del gen que codifica para el receptor de leptina, específicamente se produce un intercambio de glutamina por prolina en el dominio extracelular del receptor. Los animales con genotipos homocigoto dominante (+/+) y heterocigoto (fa/+), no presentan problemas de obesidad, sin embargo, los homocigotos con alelo fa (fa/fa) desarrollan un fenotipo obeso. Las características visibles en la rata obesa son el sobrepeso y la apariencia de obesidad. Desde las primeras 3 semanas de vida se nota un aumento de la circunferencia abdominal en la rata (Figura 10), para la semana 14

su composición corporal es de más de un 40% de lípidos. Los animales afectados son hiperlipidémicos, hipercolesterolémicos e hiperinsulinémicos, así mismo desarrollan hipertrofia e hiperplasia adipocitaria (Zucker & Zucker, 1961; Clark et al., 1983; Argilés, 1989; Oana et al., 2005; Owens, 2006; Arias-Díaz & Balibrea, 2007; Aleixandre & Miguel, 2008; Yokoi et al., 2013).



*Figura 10. Rata Long Evans de 60 días del lado izquierdo y rata ZDF de 60 días en el lado derecho.*

### 1.6 Leptina

Ahora bien, una vez conocido sobre la mutación en la rata ZDF es importante saber cómo es que la leptina interactúa cuando está en un funcionamiento normal y anormal. El descubrimiento de la leptina ocurrió a finales del año 1994 (Zhang et al., 1994) su nombre viene del griego *leptos* que significa “delgado” (Martínez & Savón, 2005). El descubrimiento surgió durante un estudio con ratones *ob/ob* deficientes de leptina, es una hormona que también es conocida como proteína *ob*, que está compuesta por 167 aminoácidos, con un peso molecular de 16 kD y es producida principalmente por los adipocitos (Yamashita et al., 1997) y se encuentra en el gen *ob* en los cromosomas 7 y 6 en humanos y en ratones, respectivamente; es secretada a la sangre por diferentes estructuras y órganos como el tejido adiposo blanco, la placenta (en menor medida), el estómago y por las células estelares del hígado (González Jiménez et al., 2010; Almabhouh et al., 2020).

El receptor de leptina (Ob-R) forma parte de la familia de receptores de citoquinas clase I y tiene 6 isoformas las cuales son: Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re y Ob-Rf (Ob-Ra como la forma más corta, Ob-Re como la forma soluble y Ob-Rb como la forma más larga); de estas isoformas la Ob-Re

circula en sangre unido a leptina y su función es regular la concentración de hormona libre. Mientras tanto, la isoforma Ob-Rb tiene un dominio extracelular de unión a leptina, además de un dominio transmembranal e intracelular largo para la activación de la señalización intracelular relacionada con el sistema de las cinasas Janus (JAK-STAT) (Shiraishi et al., 1999; Carretero et al., 2001; Martínez & Savón, 2005).

La leptina es una hormona producida por el tejido adiposo, importante para la regulación central del balance energético, se libera al torrente sanguíneo y la cantidad que se logra liberar llega a ser proporcional a la cantidad de lípidos que se almacenan (Aleixandre & Miguel, 2008). Tiene diversas funciones biológicas en la reproducción, la formación de huesos, la respuesta inmune e inflamatoria y en la hematopoyesis, entre otras. Sin embargo, a nivel cerebral se expresa en los núcleos arcuato, dorso-medial, ventro-medial y lateral del hipotálamo, donde se activan o se inhiben las neuronas como respuesta a la activación del Ob-R (Diéguez-Campa et al., 2022). Las regiones hipotalámicas expresan neuropéptidos (NP) que se ven implicados en la regulación de la ingesta alimentaria y del peso corporal; el NP-Y constituye un agente orexígeno (inductor del oxígeno) cuyas concentraciones se vieron aumentadas en los ratones *ob/ob*, es relevante mencionar que en estos procesos participan otros NP como consecuencia de su activación por la leptina (González Jiménez et al., 2010).

Por su parte, Doherty et al. (2013) mencionan que la leptina promueve la plasticidad neuronal y esto se puede observar en los eventos a nivel sináptico, del receptor de glutamato y de neuroprotección evitando la apoptosis celular y lograr la supervivencia celular. Internamente o a nivel molecular, la leptina logra estimular la neurogénesis, crecimiento axonal, cambios en la morfología dendrítica y en la sinaptogénesis. En algunos análisis a nivel hipocampal y cortical la leptina se ve involucrada en los cambios de la densidad y motilidad de filopodios dendríticos, dando así lugar a la reorganización de los filamentos de actina y de otras moléculas como los receptores NMDAR (receptores N-metil-D-aspartato), las proteínas GAP-43 (proteína asociada al crecimiento-43), entre otros (O'Malley et al., 2007; Harvey, 2013; Luo et al., 2015; Paz-Filho, 2016; McGregor & Harvey, 2018).

#### 1.6.1 Vías de señalización de la leptina

La cascada de señalización inducida por leptina (Figura 11) surge cuando la unión de la leptina a la isoforma larga del receptor de esta hormona (LepRb u Ob-Rb) da lugar a una dimerización y a la formación del complejo LepRb/Janus quinasa 2 o JAK2. Este complejo activado se fosforila a sí mismo en los sitios Tyr985, Tyr1077 y Tyr1138 en LepRb, el transductor de señal y activador de la

transcripción (STAT) 3 y 5 se unen a Fosfo-Tyr1138 y Fosfo-Tyr1077 en LepRb para fosforilarse. Los dímeros ya activados STAT3 y STAT5 se translocan al núcleo y activan la transcripción de sus genes diana, que median el efecto anorexígeno de la leptina. Después, el supresor de la señalización de citosinas 3 (SOCS3), que es un gen de diana de STAT3, inhibe la vía JAK2/STAT3 e interactúa con Fosfo-Tyr985 o con JAK2 como inhibidor de la retroalimentación de la cascada de leptina. Posteriormente, la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) de igual manera va a inhibir la señalización de la leptina a través de la defosforilación de JAK2.

Después de la activación de JAK2, la proteína fosfatasa 2 SHP2 (que como tal contiene SH2), se une al Fosfo-985 en el LepRb y a la proteína adaptadora unida al receptor del factor de crecimiento 2 (Grb2), conduciendo a la activación de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). La cascada continua de manera que la leptina activa MAPK independientemente de SHP2 y regula la cascada fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) a través de la fosforilación del sustrato del receptor de insulina (IR). La fosfodiesterasa 3B (PDE3B), la caja de horquilla O1 (FoxO1) y la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) son objetivos posteriores de la PIK3 en la vía de señalización de leptina (Sánchez, 2005; Fuentes et al., 2010; Almanza-Pérez et al., 2008; Zhou & Rui, 2013; Park & Ahima, 2014; Hernández et al., 2015; Ahima & Flier, 2000; Liu et al., 2018).

La leptina regula la alimentación y el metabolismo a través de la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina 5' (AMPK) y acetil-CoA carboxilasa (ACC) en el cerebro y los órganos periféricos. En los individuos que presentan obesidad los niveles de leptina adiposa son elevados y no logran reducir el exceso de adiposidad ocasionando una resistencia a la leptina y esto se asocia a la alteración del transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica. La interrupción en la cascada de señalización de leptina en el hipotálamo por SOCS3 y PTP1B, promueve inflamación, estrés del retículo endoplásmico y autofagia (Zhou & Rui, 2013; Park & Ahima, 2014; Liu et al., 2018).

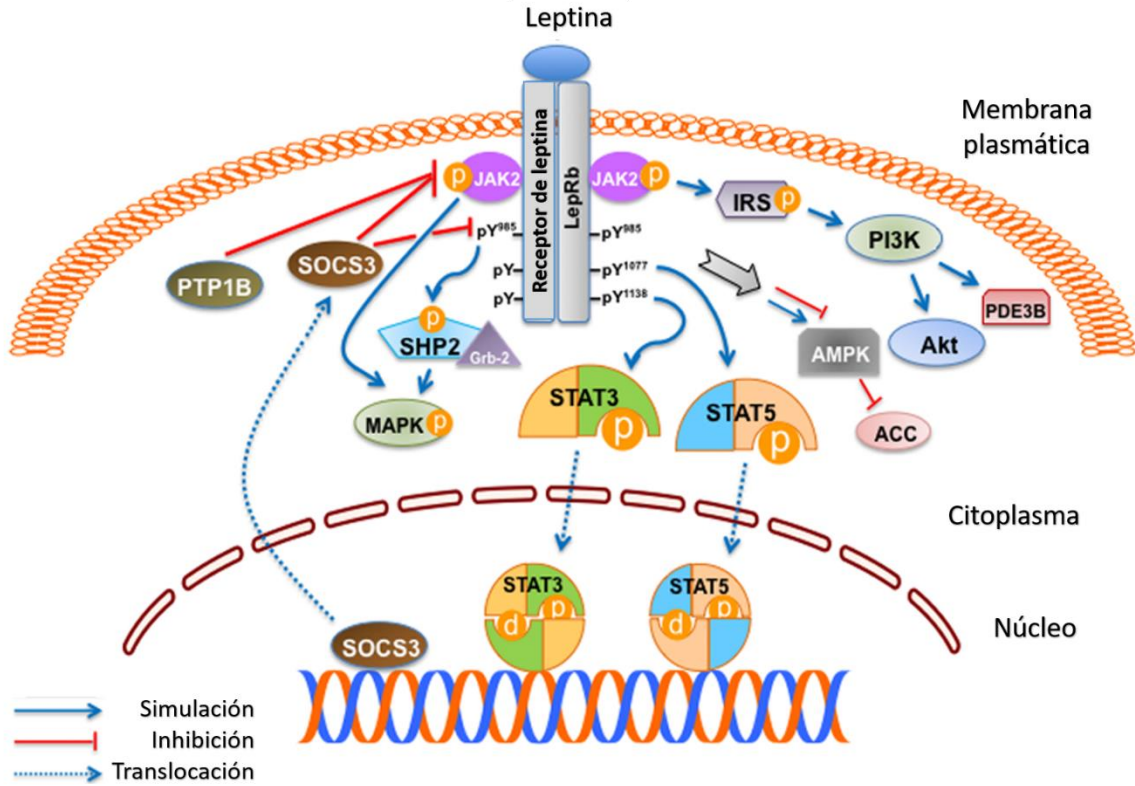


Figura 11. Vías de señalización de la leptina a través de la isoforma larga del receptor (OB-Rb). Proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), señalización de citocinas (SOCS3), cinasas Janus 2 (JAK 2), proteína fosfatasa 2 (SHP2), proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), receptor del factor de crecimiento 2(Grb-2), transductor de señal y activador de transcripción 3(STAT3), transductor de señal y activador de transcripción 5 (STAT5), sustrato del receptor de leptina (IRS), fosfato (p), fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K), fosfodiesterasa 3B (PDE3B), proteínas cinasas B (Akt), Acetil-CoA carboxilasa (ACC), proteína quinasa activada por AMP(AMPK) Imagen tomada y modificada de Park y Ahima (2014).

### 1.6.2 Resistencia a la leptina

La resistencia a esta hormona ocurre en la obesidad hay una concentración elevada de leptina en sangre. Se manifiesta en cuanto al control de peso corporal y el incremento del metabolismo basal; se puede producir a nivel hipotalámico o también en tejidos extraneuronales. La resistencia se puede deber a la mala regulación o incluso a una desensibilización de Ob-R. Esto se puede explicar con el fallo de alguna cascada de señalización de la leptina como en las proteínas SOCS, ya que se conoce que cuando hay una mayor cantidad de leptina estas proteínas inducen una expresión génica a través de STAT, además de que es capaz de inhibir la fosforilación en residuos de tirosina del Ob-Rb y hacer un cambio en la expresión endógena de SOCS3. Con esta regulación negativa no es posible

inducir un descenso del peso corporal y es donde se indica una resistencia a la leptina. Las causas de la resistencia parecen ser heterogéneas y también influyen los defectos constitutivos en el circuito neuronal río abajo de la leptina, ya que se ha demostrado que la inhibición de las neuronas GABAérgicas en el núcleo dorsal del rafe disminuye significativamente la ingesta de alimentos y el peso corporal. Otras posibles causas de la resistencia puede ser la disminución del transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica (Friedman, 2019; Zhang et al., 2005; Ahima & Flier, 2000; Liu et al., 2018)

### 1.7 Insulina

Se sabe que la insulina logra disminuir la concentración de nutrientes en la sangre (Lee & Pilch, 1994). La insulina es una hormona peptídica conformada por 51 aminoácidos, tiene un peso molecular de 5.8 kDa y es secretada por las células  $\beta$  en los islotes pancreáticos de Langerhans en respuesta a los niveles altos de nutrientes. El precursor de insulina, conformado por 110 aminoácidos, es la preproinsulina, caracterizado por ser un péptido con una señal N-terminal hidrofóbica que interactúa con las partículas de reconocimiento de señal de ribonucleoproteína citosólica (SRP) (Fu et al., 2012; Mujica, 2017). Chan et al. (1976), mencionan que esta partícula (SRP), a través de un canal conductor de péptidos separa a la preproinsulina para producir proinsulina la cual va a sufrir un plegamiento y la formación de tres enlaces disulfuro, este proceso requiere gran cantidad de proteínas chaperonas del retículo endoplasmático. Una vez plegada la proinsulina es transportada al aparato de Golgi, se incorpora en vesículas secretoras inmaduras donde es procesada para tener como producto la insulina y el péptido C. Estos productos se almacenan en gránulos secretores (junto con el polipéptido amiloide) de los islotes y otras células  $\beta$  (Fu et al., 2012).

Hasta el año de 1889 se comenzó a dar la importancia a la endocrinología del páncreas para el metabolismo de los hidratos de carbono por Mering y Minkowski, quienes describieron síntomas de diabetes mellitus grave después de la extracción del páncreas en un perro. Sin embargo, fue hasta 1922 que gracias a los trabajos de Frederick Grant Banting, John Macleod, Charles Best y James Bertam aislaron la insulina de las células pancreáticas caninas y bovinas (Thevis et al., 2010).

La insulina regula diversas alteraciones en el metabolismo y a nivel celular, como inhibición de la secreción del glucagón en el páncreas o el músculo. La hormona glucagón es muy relevante en el metabolismo ya que promueve el incremento de glucosa sanguínea al estimular la glucogenólisis, inhibir la glucogénesis y la lipogénesis. La función principal de la insulina es regular los niveles de

glucosa en sangre al incorporarlas al interior de las células (Wilcox, 2005; Park et al., 2021; Freeman et al., 2023)

El receptor de insulina (IR) es una proteína tetramérica compuesta por dos subunidades  $\alpha$  extracelulares (compuesta por 21 aminoácidos), que se encuentran localizadas en el exterior de la membrana plasmática y los cuales tienen sitios de unión a la insulina, y dos subunidades  $\beta$  (compuesta por 30 aminoácidos) las cuales tienen una porción pequeña extracelular, una porción transmembranal y una porción intracelular donde se localiza el dominio con actividad de cinasa de Tyr (Anaya & Ariza, 2005; Reyes & Plancarte, 2008).

El papel de la insulina en la homeostasis de la glucosa está representado por su efecto directo sobre músculo esquelético, hígado y los adipocitos blancos. En el músculo esquelético promueve la utilización y el almacenamiento de glucosa al aumentar el transporte intracelular de glucosa y la síntesis neta del glucógeno; en el hígado activa la síntesis de glucógeno, aumenta la lipogénesis e inhibe la gluconeogénesis al disminuir la expresión génica gluconeogénica y, por último, en el tejido adiposo la insulina inhibe la lipólisis y aumenta el transporte de glucosa y la adipogénesis (Park et al., 2021).

#### 1.7.1 Vías de señalización de insulina

Cuando la insulina interactúa con su receptor y es activado comienza la señalización que va a depender de intersecciones proteicas (Figura 12). Después de esta unión, la subunidad  $\beta$  tirosina-cinasa del IR fosforila a enzimas como el fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y así activa a las cascadas de señalización de proteínas cinasa B (Akt) y la C (PKC) induciendo la síntesis de glucógeno y proteínas. Estas vías regulan la mayoría de las acciones de la insulina en el metabolismo hablando de regulación, expresión génica y efectos mitógenos (Anaya & Ariza, 2005; Reyes & Plancarte, 2008; Mujica, 2017).

Una vez iniciadas estas dos señalizaciones (Figura 12) que comienza con SHC/GRB2 a través de la vía ERK1/2 que es la señalización mitógena, o con el sustrato del receptor de insulina (IRS) a través de la vía AKT y SH2B2/APS a través de la vía CRK/C10, ambas de la señalización metabólica, surgen mecanismos de retroalimentación negativa, como la estabilización y el reclutamiento de GRB10 al IR; la activación de las fosfatasa lipídicas PTEN, SHIP1 y SHIP2 que desfosforilan PIP3 y la activación de varias cinasas de estrés IKK, JNK, S6K y mTORC1 para fosforilar e inhibir al IR y al IRS (Le et al., 2023; Batista et al., 2021).

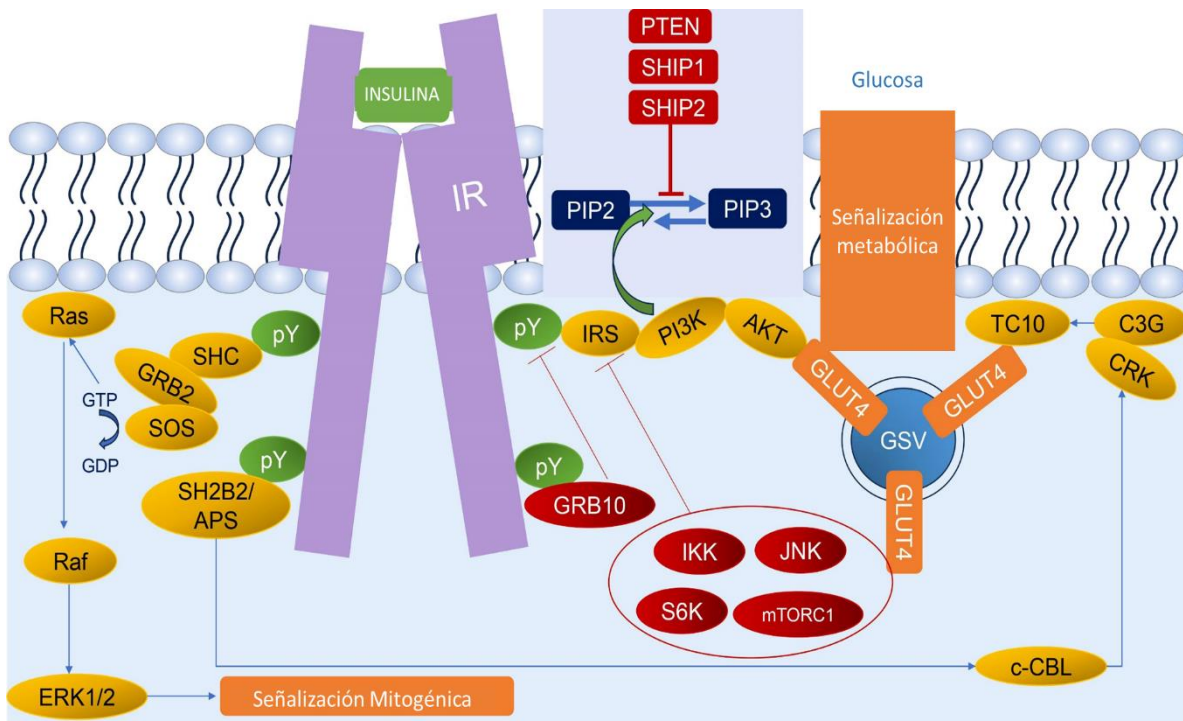


Figura 12. Cascadas de señalización de la insulina. GTPasas que transmiten señales extracelulares (Ras), MAPK que fosforila la MAPK MEK (Raf), quinasa reguladora de la señal extracelular (ERK1/2), dominio de homología Src (SHC), proteína 3 unida al receptor de crecimiento (GRB2), (SOS), proteína adaptadora 2 (SH2B2/APS), receptor de insulina (IR), sustrato del receptor de leptina (IRS), proteína 10 unida al receptor del factor de crecimiento (GRB 10), homólogo de tensina eliminado en cromosoma 10 (PTEN), fosfatasa lipídica 1 (SHIP 1), fosfatasa lipídica 2 (SHIP 2), fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP2), fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PIP3), fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K), Proteína cinasa B (AKT), (IKK), cinasa aminoterminal de c-Jun (JNK), quinasa del estrés (S6K), rapamicina en mamíferos (mTORC 1), transportador de glucosa tipo 4 (GLUT 4), vesículas de almacenamiento de GLUT 4 (GSV), miembro de la familia Rho de pequeñas GTPasas (TC10), cambio de guanina a la membrana plasmática (C3G), complejo con el factor de intercambio de nucleótidos (CRK), protooncogén (c-CBL) (Tomada y modificada de Le et al., 2023).

La respuesta metabólica iniciada por IRS y SH2B/APS garantizan la translocación efectiva del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) a la membrana mediante adaptación en la superficie celular compuesta por lípidos, proteínas quinasas, además de pequeñas GTPasas y proteínas adaptadoras. El GLUT4 pertenece a la familia GLUT de transportadores de hexosa transmembrana, tiene una mayor interactividad con la glucosa en las células musculares y adipocitos esta translocación del GLUT4 medida por la insulina aumenta hasta diez veces la absorción de glucosa (Le et al., 2023; Batista et al., 2021).

### 1.7.2 Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es una patología donde las células  $\beta$  dejan de funcionar ordinariamente, aquellos que llegan a tener resistencia a la insulina están predispuestos al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (Reyes & Plancarte, 2008). Cuando se desarrolla la resistencia a la insulina, los tejidos diana no pueden ejercer una respuesta fisiológica de reducción de glucosa (que consiste en la inhibición de gluconeogénesis, la lipólisis, la absorción celular de glucosa) y así se provoca hiperglucemia, hipertensión, dislipidemia, hiperuricemia, elevación de los marcadores inflamatorios, disfunción endotelial y un estado protrombótico (Freeman et al., 2023).

Se han indicado dos orígenes principales para la resistencia a la insulina y se podrían clasificar en defectos del receptor, como la disminución de la expresión de IR en la membrana plasmática y defectos posteriores al receptor, como la alteración de la transducción de señales (Le et al., 2023). Las alteraciones más comunes que se han encontrado son las disminuciones en el número de receptores y su actividad de cinasa, aumento en el estado de fosforilación en residuos de Ser/Thr de proteínas clave como el receptor IR y su sustrato (IRS), una disminución de la actividad de las cinasas PI3K y AKT y defectos de la expresión y función del transportador GLUT4 (Reyes & Plancarte, 2008).

### 1.8 Sexos

Los factores ambientales, la alimentación, la reproducción, la selección de parejas, entre otros, son esenciales para los organismos en general; por otro lado, los comportamientos son el resultado de diferencias anatómicas, conductuales y neurobiológicas en hembras y machos, conocido como dimorfismo sexual. Estas diferencias entre machos y hembras se pueden observar en cualquier organismo del reino animal. Hay características como los testículos, escroto, etc., que conduce a un fenotipo masculino; de igual manera, ovarios, útero, cuello uterino, etc., que indican el sexo femenino, aunque la influencia hormonal define dimorfismos fenotípicos mayores a nivel de periferia y encéfalo, sin embargo, esta influencia hormonal es vital para el correcto desarrollo y mantenimiento de los sistemas reproductores. Las hormonas esteroideas como la testosterona y estrógeno, secretadas en testículos y ovarios, influyen en la mayor parte de información respecto al dimorfismo sexual (Aloisi & Bonifazi, 2006; Purves et al., 2015; Bale & Epperson, 2016).

De acuerdo a McEwen y Milner (2017), las hormonas sexuales actúan en todo el cerebro a través de receptores genómicos y no genómicos y conllevan muchos procesos tanto celulares como moleculares

que alteran la estructura y función de sistemas neuronales que influyen en el comportamiento, además de proporcionar neuroprotección.

La biosíntesis de las hormonas esteroideas sexuales comienza a sintetizarse a partir del colesterol (Puga y Colmenares, 2019), que es convertido en progesterona, ésta es convertida a su vez en testosterona a través de una serie de reacciones enzimáticas para luego ser convertida en 5- $\alpha$ -dihidrotestosterona a través de la 5- $\alpha$ -reductasa, o a 17- $\beta$ -estradiol a través de la aromatasa. Son estas últimas quienes generan la mayor parte de los efectos hormonales en cerebros de roedores tanto en hembras como en machos; la oleada de testosterona en los machos en desarrollo es de estradiol, lo que afecta a las neuronas que tienen receptores apropiados (Purves et al., 2015).

Las hormonas conocidas como foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) de la hipófisis producen la maduración de las gónadas y la esteroidogénesis; aunque existe otra hormona del hipotálamo que permite a la hipófisis liberar gonadotrofinas, la GnRH, generando que los esteroideos desencadenen en el hipotálamo. En este mecanismo de regulación intervienen GABA, dopamina, serotonina, noradrenalina, entre otros (Gómez & Paniagua, 2002). La conexión entre las gónadas y la M1 se da mediante neuromoduladores permitiendo a través de las proyecciones axónicas la conexión con cortezas del cerebro. Las señales dopaminérgicas y serotoninérgicas tienen proyecciones para el control motor y pueden explicar características básicas del aprendizaje motor y los fenómenos relacionados con la memoria. La similitud de las vías de estos neurotransmisores se ve cuando inician en la sustancia nigra y se proyectan a ganglios basales y área tegmental ventral (VTA) y siguen al resto de la corteza (Luft & Schwarz, 2009; Hosp et al., 2011).

## 2. Antecedentes

De acuerdo con Tomassoni et al. (2020), la alta ingesta de alimentos, el poco ejercicio físico y las actividades metabólicas deterioradas son la causa del desequilibrio energético que puede llevar a la obesidad, por lo que el uso de modelos animales como es el caso de la rata ZDF nos permite un análisis sobre esta patología e incluso sobre otras más como enfermedades neurodegenerativas o cardiovasculares.

Se sabe que la obesidad influye en diversos cambios que van de la mano con la edad a nivel del cerebro y esto fue probado en ratas Zucker *fa/fa* al hacer una comparación de los altos niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos en sangre, en diferentes semanas de edad. Se encontró que el peso corporal de ratas ZDF difiere, así como las concentraciones de glucosa, colesterol, triglicéridos e incluso la insulina esto de manera creciente a partir de la semana 12 hasta la semana 20 (Tomassoni et al., 2020).

Por otra parte, Sui et al. (2020), mencionan que existe evidencia de que las personas obesas tienen alteraciones cerebrales y funcionales, además de déficits cognitivos y estas consecuencias están asociadas con la plasticidad alterada. En dicho estudio investigaron la relación que hay entre obesidad y la corteza motora, tomaron como muestra a varones con obesidad y sin obesidad a los cuales se les aplicó un protocolo de estimulación cerebral conocido como “estimulación magnética transcraneal continua theta burst” a la corteza motora para inducir una breve supresión de la excitabilidad cortical. Se encontró que la estimulación theta burst continua (cTBS) tenía una respuesta de plasticidad deteriorada en el grupo obeso en comparación con el grupo saludable, sugiriendo que la capacidad de plasticidad está reducida en personas obesas.

Se realizó un estudio por Oana et al. (2005), para comparar los cambios fisiológicos relacionados con adiponectina entre machos Zucker obesas (*fa/fa*) y ratas Zucker delgadas; la adiponectina es una hormona que se produce en el tejido adiposo y que ayuda a regular los niveles de glucosa y ácidos grasos en el metabolismo. Primero midieron los niveles de adiponectina en plasma y analizaron la expresión de RNAm del receptor 1 de adiponectina y de la adiponectina en tejido adiposo blanco retroperitoneal (RT WAT), tejido adiposo marrón (BAT), hígado y músculo sóleo. Se encontró que los niveles de adiponectina en plasma de las ratas Zucker obesas (*fa/fa*) son más altos que los de las ratas Zucker delgadas y la expresión de ARNm del receptor 1 de adiponectina en RT WAT, BAT e hígado de ratas Zucker obesas es bajo a pesar del alto nivel plasmático de adiponectina en plasma.

Por otra parte, no se sabe mucho sobre la actividad locomotora en ratas con obesidad; sin embargo, hay estudios previos que hablan sobre los posibles cambios que existen en corteza motora en relación con pruebas de aprendizaje, locomoción e incluso desarrollo de habilidades y memoria. Otro problema es que hay diversos factores como es la edad, el sexo, el estrés, el peso, la toma de decisiones que causan un estímulo y por lo tanto una respuesta diferente (Flores et al., 2014).

Shinotsuka et al. (2023), trabajaron en una investigación realizada en M1 ya que desempeña un papel fundamental al igual que el estriado dorsal en el aprendizaje motor y la retención de las conductas aprendidas. Las neuronas de M1 de la capa 5a representan la actividad relacionada con el movimiento en la última etapa del aprendizaje, sin embargo, no está claro si la actividad se llega a mantener como un engrama de memoria. Obtuvieron imágenes de calcio de dos fotones de las neuronas intratelencefálicas (IT) de la capa 5a que proyectan del cuerpo estriado a la extremidad anterior (en M1) durante sesiones tardías de una tarea de tracción de palanca. Encontraron que los animales entrenados exhibieron un rendimiento motor estable antes y después de los días sin entrenamiento y también descubrieron que las neuronas IT M1 L5a codificaron consistentemente el movimiento bien aprendido de las extremidades anteriores antes y después de los días sin entrenamiento, lo que sugieren que estas neuronas representan continuamente el movimiento hábil después del aprendizaje y sirven para afinar la cinemática del movimiento ya aprendido.

### **3. Justificación**

La obesidad es una enfermedad multifactorial que se expresa como consecuencia de hábitos alimenticios alterados o como resultado de mutaciones genéticas. Este trastorno provoca cambios fisiológicos y hasta morfológicos en un organismo (Foss & Dyrstad, 2011). Durante varios años se han realizado diversos estudios relacionados con dicha enfermedad y el efecto en los órganos y sistemas de manera fisiológica, sin embargo, es poca la información que se ha obtenido hasta el momento respecto de lo que pasa en diversas regiones o cortezas del sistema nervioso central (SNC).

En la rata Zucker obesa, que presenta gran similitud con el humano obeso por el incremento de peso corporal y los altos niveles de triglicéridos, de colesterol y de glucosa en sangre, se han realizado estudios en hipocampo y en corteza prefrontal respecto de la morfología neuronal, se encontró retracción dendrítica de las neuronas piramidales. Sin embargo, la información reportada refiere alteraciones en organismos adultos (Manuel-Sánchez et al., 2022; Utrilla-Ramos et al., 2024).

Durante el neurodesarrollo postnatal, los cerebros son altamente plásticos debido a que el refinamiento de circuitos y la maduración del SNC continúa después del nacimiento (Li & Asante, 2011). En relación a esto, Peters et al. (2017), mencionan que la corteza motora primaria (M1) no es una estructura estática para las órdenes motoras ya que sufre cambios durante el aprendizaje, lo que se ve reflejado por la formación y el mantenimiento de nuevas sinapsis que establecerán conectividad como parte del tracto piramidal descendente en la capa V para el control del movimiento (Economo et al., 2018).

De acuerdo con lo anterior y para disminuir la falta de conocimiento respecto del efecto de la obesidad en individuos juveniles, fue de interés para el presente estudio reconocer el estado de la arborización dendrítica de neuronas de corteza motora primaria de ratas macho y hembra postpúberes Zucker obesas.

## 4. Pregunta de investigación

¿Las ratas hembra y macho ZDF postpúberes presentan cambios en la actividad locomotora y en la morfología dendrítica de neuronas piramidales de la corteza motora primaria?

### Hipótesis

- Las ratas hembra y macho ZDF postpúberes muestran alteraciones en la actividad locomotora, en la arborización dendrítica y en la densidad de espinas dendríticas de neuronas piramidales de corteza motora primaria.

## 5. Objetivos

### 5.1 Objetivo General

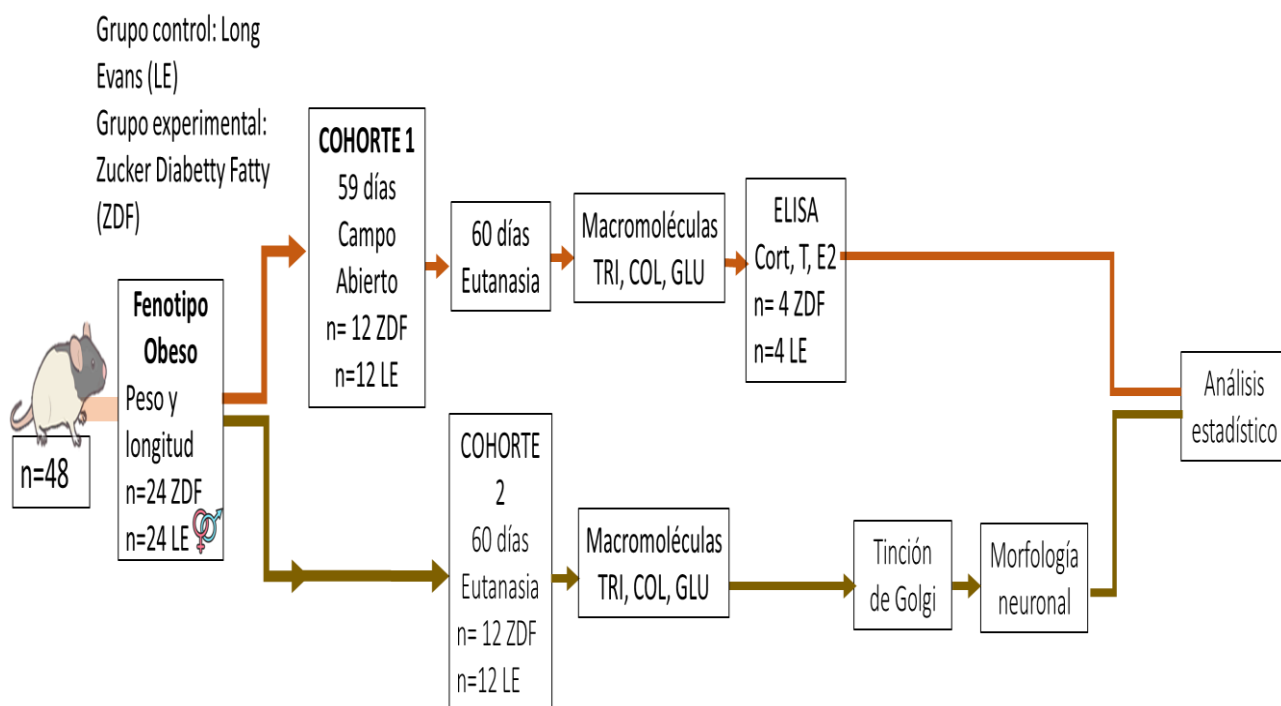
Analizar la actividad locomotora y la arborización dendrítica de neuronas de corteza motora primaria de ratas hembra y macho ZDF postpúberes.

### 5.2 Objetivos particulares

- Identificar el fenotipo obeso de ratas hembra y macho ZDF postpúberes mediante la evaluación de parámetros zoométricos y del índice de Lee.
- Cuantificar la actividad locomotora horizontal y vertical en campo abierto de ratas hembra y macho ZDF postpúberes para determinar si difiere en los animales no obesos.
- Comparar los niveles sanguíneos de glucosa, colesterol, triglicéridos, estradiol, testosterona y corticosterona de ratas hembra y macho ZDF de edad postpúber, con respecto a animales no obesos.
- Evaluar la arborización dendrítica de neuronas piramidales de corteza motora primaria de ratas hembra y macho ZDF postpúberes.
- Calcular la densidad de espinas dendríticas de las neuronas piramidales de corteza motora primaria de ratas hembra y macho ZDF postpúberes y contrastar con animales no obesos.

## 6. Materiales y Métodos

### 6.1 Diagrama general de trabajo



### 6.2 Material biológico

Se emplearon dos cohortes de ratas de 60 días de edad, de las cuales la cohorte 1 se utilizó para medir actividad locomotora en campo abierto y estuvo constituida por un total de 24 animales, por 12 ratas de la cepa Long Evans (LE) como grupo control, 6 hembras y 6 machos, y 12 ratas de la cepa Zucker obesa (ZDF - *fa/fa*) como grupo de estudio, 6 hembras y 6 machos. Los animales de la cohorte 2 con un total de 24 animales se emplearon para el análisis de la morfología neuronal; se utilizaron 12 ratas de la cepa Long Evans (LE) como grupo control, 6 hembras y 6 machos, y 12 ratas de la cepa Zucker obesa (ZDF - *fa/fa*) como grupo de estudio, 6 hembras y 6 machos. Los individuos se obtuvieron del Bioterio Claude Bernard de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), lugar en el cual fueron mantenidas bajo condiciones controladas de luz-oscuridad 12:12, humedad relativa del 55%, temperatura de  $21 \pm 1^\circ \text{C}$  y, con acceso a alimento y a agua *ad libitum*. Todos los procedimientos utilizados en este estudio se realizaron bajo las normas técnicas para el cuidado y el uso de animales de laboratorio alineándose a las condiciones de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 y del Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

### 6.3 Actividad locomotora

#### Campo Abierto

Antes de iniciar la prueba de campo abierto se tomaron datos para obtener el fenotipo de cada animal y asegurarnos de que como grupo experimental tuviéramos ratas obesas.

La prueba de campo abierto (CA) conocida como Open Field Test (OF), es un ensayo donde se expone a un animal a un entorno abierto (arena) sin estímulo externo, para dejarlo explorar durante un tiempo determinado, y así evaluar la actividad locomotora del individuo. La arena puede ser circular o rectangular y la base debe estar subdividida en sectores iguales. En esta prueba los primeros minutos nos permiten medir el comportamiento exploratorio además del número de cruces sobre las líneas que marcan los sectores en la base de la arena (Andersen & Tufik, 2015).

#### Procedimiento

A la edad de 59 días, los seis animales de cada grupo experimental y control, fueron trasladados al cuarto de conducta del laboratorio de Neurofisiología Experimental, para ser sometidos a la prueba de actividad locomotora en CA, a los animales no se les invirtió el ciclo, por lo que las pruebas se realizaron en la fase luminosa del ciclo (cuando las ratas son menos activas). Previamente, se les permitió un periodo de descanso de treinta minutos para disminuir el estrés generado por el traslado del Bioterio al laboratorio y su habituación al cuarto.

Inmediatamente después del tiempo de reposo, a cada animal se le colocó por 15 minutos en el interior del campo abierto que consiste de una caja de madera negra de 60x60x60 cm, con la base dividida en nueve cuadros de 20x20 cm de longitud (Figura 14). La sesión fue videograbada desde el ángulo superior para el posterior análisis del número de cuadros visitados, número de entradas a las esquinas y al cuadrante central, tiempo de permanencia en las esquinas y en el cuadrante central y número de erguidos (erguido consiste en el animal apoyándose en ambas patas traseras en posición vertical (levantado)). Se tomó como criterio de visita a los cuadros cuando el animal colocaba las cuatro extremidades en él, dicho número se multiplicó por 20 cm para obtener la distancia recorrida durante la prueba. Antes y después de cada prueba por animal, se realizó una limpieza de la caja para evitar que la conducta de los roedores fuera influenciada por olores ajenos, para ello, se utilizó una solución limpiadora que contiene agua, alcohol y pinol en una relación de 990:5:5 ml.

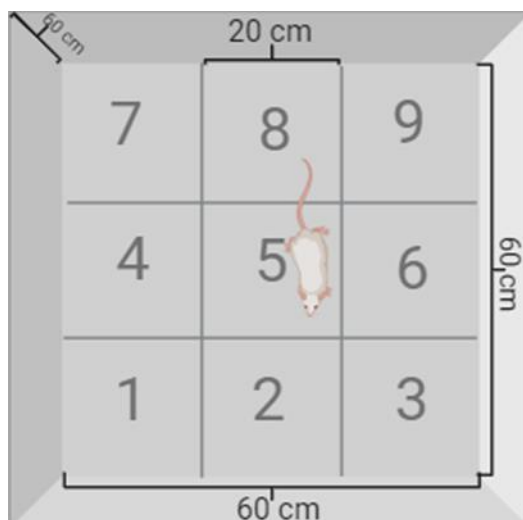


Figura 13. Campo abierto. Se observa la caja utilizada para el ensayo de actividad locomotora en CA.

#### 6.4 Eutanasia

A los 60 días de edad, los animales fueron anestesiados por vía intraperitoneal con una solución de Xilazina-Ketamina (10 mg/kg y 75 mg/kg, respectivamente) al 10%, tomando en cuenta la dosis de 0.20 ml/100 g de peso corporal vivo.

#### 6.5 Determinación del fenotipo obeso

##### Parámetros zoométricos

En condiciones de anestesia profunda y con ayuda de una cinta métrica, a cada animal se le midió la longitud naso-anal (NAL), que corresponde a la talla (cm), y la circunferencia abdominal (AC) en cm mientras la rata se encontraba en posición decúbito supino (Figura 13). Los datos del peso corporal y de la talla fueron utilizados para calcular el índice de Lee, el producto que se obtiene con la fórmula que se muestra a continuación, nos ayuda a determinar si tenemos ratas obesas, el valor tiene que ser mayor a 310% y es semejante al dato que se obtiene en los humanos (IMC) para saber si hay obesidad o no (Novelli et al., 2007; Lee, 1929; Arika et al., 2019):

$$\text{Índice de Lee \%} = \frac{\sqrt[3]{\text{Peso corporal (g)}}}{\text{Longitud naso - anal (cm)}} \times 1000$$

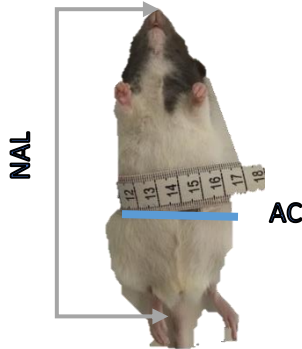


Figura 14. Medición de la circunferencia abdominal y la longitud naso-anal de los animales.

### 6.6 Determinación de macromoléculas en sangre

Inmediatamente después de la toma de medidas zoométricas se obtuvieron dos ml de sangre directamente del corazón, un ml fue colectado en un tubo con EDTA y el ml otro se colectó en un tubo sin aditivos. La sangre de todos los tubos se centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos para obtener plasma (tubo con EDTA) y suero (tubo sin aditivo) respectivamente, los cuales fueron alicuotados en tubos eppendorf y preservados a -80° C hasta que fueron utilizados.

#### 6.6.1 Niveles de Glucosa en plasma

La medición de Glucosa (GLU) en plasma se realizó con ayuda del kit de química clínica VALTEK Diagnostics®, mediante una reacción con el reactivo enzimático que consta de una mezcla de las enzimas Glucosa Oxidasa (GOD) y Peroxidasa (POD). En la primera etapa la GLU es oxidada a Ácido glucónico por la acción de la enzima GOD, 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. En los tubos se mezcló 0.01 ml de la muestra con 1 ml del reactivo enzimático y la mezcla se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente; se utilizó como solución estándar el calibrador sérico VALTROL-C, que tiene una concentración de 100 mg/dl de glucosa.

Con los datos obtenidos, se utilizaron las siguientes fórmulas para calcular la concentración de glucosa:

$$Factor = \frac{Concentración\ del\ calibrador}{Abs.\ calibrador}$$

$$\text{Glucosa } \left( \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) = \text{Factor} * \text{Absorbancia de la muestra}$$

### 6.6.2 Niveles de Colesterol en plasma

Se determinaron los niveles de colesterol total (CT) utilizando el kit de química clínica de la marca VALTEK Diagnostics®; la concentración de colesterol se determinó por acción de 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. Se mezcló 0.01 ml de la muestra de cada rata con 1 ml de reactivo enzimático para después incubar durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se utilizó la solución estándar, VALTROL- C que contiene 200 mg/dl de colesterol.

Se calculó la concentración de colesterol de todas las muestras mediante las siguientes fórmulas:

$$\text{Factor} = \frac{\text{Concentración del calibrador}}{\text{Abs. calibrador}}$$

$$\text{Colesterol total } \left( \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) = \text{Factor} * \text{Absorbancia de la muestra}$$

### 6.6.3 Niveles de Triglicéridos en plasma

Se cuantificaron los niveles de triglicéridos (tag) en plasma mediante el kit de química clínica VALTEK Diagnostics®, con la cual, los triglicéridos son hidrolizados por una lipasa específica liberando ácidos grasos y glicerol. El glicerol es fosforilado por la enzima gliceroquinasa y posteriormente, el glicerol-1-fosfato es oxidado a dihidroxiacetona fosfato por la 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 triglicéridos presente en la muestra, midiéndose la absorbancia a 510 nm. Se mezcló 0.01 ml de la muestra de cada una de las ratas con 1 ml de reactivo enzimático y posteriormente se incubó durante

5 minutos a temperatura ambiente (20 - 25° C). Se utilizó como solución estándar el calibrador sérico VALTROL-C, que contiene 200 mg/dl de triglicéridos.

La concentración de triglicéridos se obtuvo mediante las fórmulas siguientes:

$$Factor = \frac{Concentración\ del\ calibrador}{Abs.\ calibrador}$$

$$Triglicéridos \left( \frac{mg}{dl} \right) = Factor * Absorbancia\ de\ la\ muestra$$

#### 6.7 Ensayo para medir la concentración de estradiol en ratas hembras

Se midieron los niveles en suero de estradiol (E2) de cuatro ratas hembras LE y ZDF elegidas al azar de la cohorte 1, mediante un kit de ELISA de la marca Cayman®. Este ensayo se basa en la competencia entre el estradiol nativo y el conjugado estradiol-acetilcolinesterasa (E2/AChE) por una cantidad limitada de antisuero de estradiol. La concentración de E2/AChE se mantiene constante, mientras que la concentración de estradiol nativo varía, por tanto, la cantidad de AChE que puede unirse al antisuero de estradiol será inversamente proporcional a la concentración de estradiol nativo en el pozo. El complejo anticuerpo monoclonal de ratón anti-IgG de conejo se encuentra adherido previamente al pocillo. La microplaca se lava para eliminar los reactivos no unidos y se añade al pocillo el reactivo de Ellman (que contiene el sustrato de AChE). El producto de esta reacción enzimática tiene un color amarillo que absorbe fuertemente a 414 nm. La intensidad del color determinada espectrofotométricamente es proporcional a la cantidad de E2/AChE unido al pocillo, que es inversamente proporcional a la cantidad de estradiol nativo presente en el pocillo durante la incubación.

#### 6.8 Ensayo para medir la concentración de testosterona en ratas macho

De cuatro animales elegidos al azar ZDF y LE de la cohorte 1, se midieron los niveles de testosterona (T) en suero utilizando el kit de ELISA de la marca Cayman®. El ensayo se basa en la competencia entre la testosterona y un conjugado de testosterona-acetilcolinesterasa (AChE) por una cantidad

limitada de antisuero de testosterona. Debido a que la concentración de testosterona-AChE se mantiene constante, y a que la concentración de testosterona varía, la cantidad de AChE que puede unirse al antisuero de testosterona será inversamente proporcional a la concentración de testosterona en el pozo. Este complejo de anticuerpo monoclonal de ratón anti-IgG de conejo se ha adherido previamente al pocillo. La placa se lava para eliminar los reactivos no unidos y se añade al pocillo el reactivo Ellman (que contiene el sustrato de la AChE). El resultado de esta reacción enzimática tiene un color amarillo distintivo que absorbe fuertemente a 405 nm. La intensidad del color determinada espectrofotométricamente, es proporcional a la cantidad de testosterona presente en el pocillo durante la incubación.

#### 6.9 Ensayo para medir la concentración de corticosterona en suero

Se eligieron cuatro animales ZDF y cuatro LE de la cohorte 1 para determinar los niveles séricos de corticosterona (Cort) mediante el kit de ELISA de la marca Parameter™. El ensayo se basa en la técnica de unión competitiva. Un anticuerpo policlonal específico para la testosterona se une al anticuerpo anti-oveja de burro que recubre la microplaca. Después de un lavado para eliminar el exceso de anticuerpo policlonal, la corticosterona presente en una muestra compete con una cantidad fija de corticosterona marcada con peroxidasa de rábano picante (HRP) por sitios en el anticuerpo policlonal. Esto es seguido por otro lavado para eliminar el exceso de conjugado y de la muestra no unida. Se añade una solución de sustrato a los pocillos para determinar la actividad enzimática unida. El desarrollo de color se detiene y la absorbancia se lee a 450 nm. La intensidad del color es inversamente proporcional a la concentración de corticosterona en la muestra.

#### 6.10 Morfología neuronal

##### 6.10.1 Tinción de Golgi-Cox

Inmediatamente después de haber colectado la sangre por punción cardiaca, a los seis animales de cada grupo de la cohorte 2 se les hizo una perfusión intracardiaca de solución salina al 0.9% para eliminar el exceso de sangre del cerebro; mediante una craneotomía se retiró el cerebro y se incubó en 20 ml de solución de Golgi-Cox. Todos los desechos biológicos se colectaron en bolsas de material biológico para su incineración por parte del Bioterio Claude Bernard, BUAP.

Los cerebros se almacenaron durante 14 días, en total oscuridad, en la solución de Golgi-Cox, e inmediatamente después la solución fue reemplazada por sacarosa al 30% de 3 a 5 días en total

oscuridad. Una vez transcurrido este lapso y con ayuda de un vibratomo semiautomático (*Leica VT1000 S*) los encéfalos fueron seccionados en cortes coronales de 200  $\mu\text{m}$  de espesor al nivel de la corteza motora primaria (M1), en las coordenadas 3.70 a -0.92 mm respecto de Bregma (Figura 15) (Paxinos & Watson, 1997).

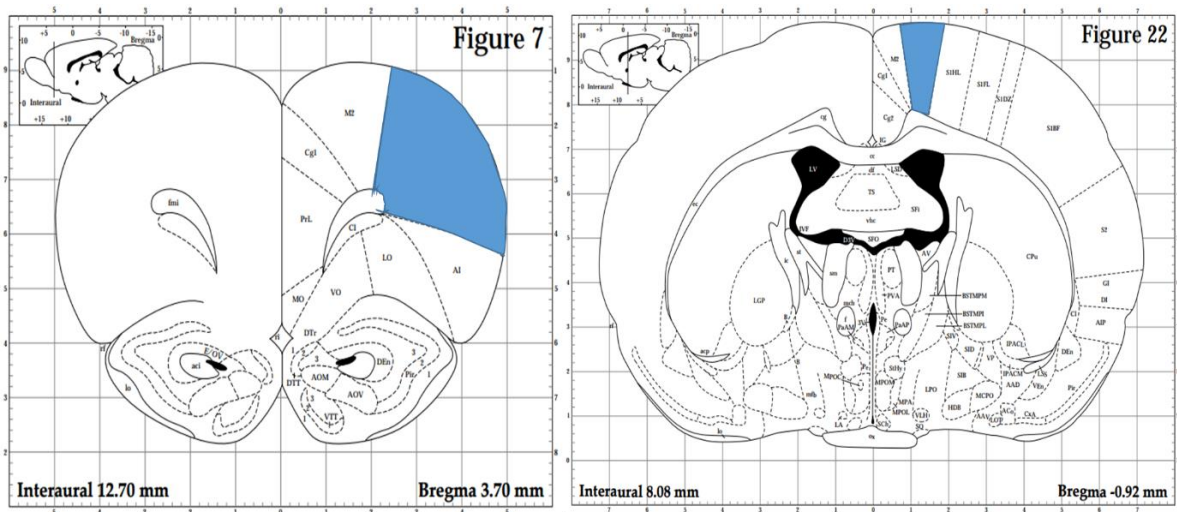


Figura 15. Ubicación de M1 de acuerdo a las coordenadas de Bregma, región sombreada de azul (Tomado de Paxinos & Watson, 1997).

Los cortes histológicos fueron montados en portaobjetos gelatinizados al 2% e incubados en una cámara húmeda durante toda la noche. Al día siguiente, el revelado se realizó en un cuarto oscuro sólo con iluminación roja. Las laminillas fueron incubadas durante 1 minuto en agua destilada, después se incubaron 30 minutos en hidróxido de amonio y pasado este tiempo fueron enjuagadas nuevamente en agua destilada durante 1 minuto. Posteriormente, fueron colocadas en fijador rápido Kodak® por 30 minutos más. De manera inmediata, el tejido se enjuagó nuevamente con agua destilada durante 1 minuto, y al término de este revelado de la tinción, el tejido se sometió a un proceso de deshidratación por medio de soluciones ascendentes de alcohol comenzando con alcohol al 50%, seguido de alcohol al 70% y al 95% (1 minuto por solución), para continuar con dos enjuagues de alcohol al 100% por 5 minutos cada uno y así finalmente llegar a clarificar con xileno durante 15 minutos. Una vez concluido este proceso, los tejidos fueron fijados con resina sintética (Entellan); las laminillas se dejaron reposar y secar por un periodo de 2 días por lo menos para ser analizadas con microscopía óptica. Cabe mencionar que todo el proceso de revelado se llevó a cabo en una campana de extracción de humo

utilizando guantes, lentes y mascarilla para evitar algún daño al experimentador (Gibb & Kolb, 1998; Das et al., 2013).

#### 6.10.2 Análisis de la morfología neuronal

Se utilizó un microscopio óptico *Leica* DM1000 LED que cuenta con un brazo de dibujo (cámara lúcida) para obtener reconstrucciones bidimensionales de las neuronas a una amplificación de 400x (40x objetivo del ocular) y de segmentos dendríticos de tercer orden 1000x (100x objetivo del ocular), para calcular la densidad de espinas dendríticas.

De acuerdo con la ubicación del soma neuronal, la morfología de neurona piramidal con árboles dendríticos apicales y basales completos, y una evidente impregnación de la tinción, se seleccionaron diez neuronas de la capa V de la corteza motora primaria (M1) (Paxinos & Watson, 1998) por encéfalo cinco del hemisferio izquierdo y cinco del hemisferio derecho. Se analizó un total de 240 neuronas.

#### 6.10.3 Análisis de Sholl

Se utilizó una plantilla con círculos concéntricos para llevar a cabo el análisis de Sholl (Da, 1953), el cual permite calcular el número de intersecciones dendríticas por círculo concéntrico que muestra la arborización dendrítica basilar y apical de las neuronas.

Este análisis consiste en acomodar un acetato de círculos concéntricos sobre el dibujo de la neurona, de tal modo que el primer círculo esté posicionado sobre el soma de la neurona piramidal, esta lámina de círculos concéntricos representa un espacio de 10  $\mu\text{m}$  entre los círculos. Se contabiliza el número de intersecciones dendríticas por círculo concéntrico, lo que se utilizó para calcular la longitud dendrítica total y la longitud dendrítica por orden de ramificación.

Coleman y Riesen (1968) indican que las neuronas se logran distinguir por sus grados de arborización mediante el número de órdenes, en la parte basal el primer orden tiene las dendritas que surgen del soma siguiendo, las de segundo orden y así sucesivamente con los demás órdenes de ramificación; mientras que las dendritas apicales de primer orden surgen del eje dendrítico principal en consiguiente las del segundo orden y así sucesivamente.

Por otro lado, se dibujaron segmentos dendríticos de tercer orden de ramificación de los árboles basilar y apical de las neuronas, de al menos 10  $\mu\text{m}$  de longitud, para calcular la densidad de espinas dendríticas (a una amplificación de 1000x).

### 6.11 Análisis estadístico

Los datos que se obtuvieron se sometieron a pruebas de normalidad para determinar el tipo de distribución de los datos y si cumplían con los requisitos de las pruebas paramétricas seleccionadas.

Los datos obtenidos de distancia recorrida, número de erguidos, entradas a las esquinas, entradas al centro, parámetros zoométricos y concentración de macromoléculas, se analizaron mediante una ANOVA de dos vías con una prueba de comparaciones múltiples de Tukey, se usa una *t* de student para analizar los datos de hormonas en suero, teniendo en cuenta a la cepa y al sexo como las variables independientes. Se consideró significativa la diferencia cuando la  $p < 0.05$ . Para el análisis de la arborización dendrítica, la densidad de espinas dendríticas y la longitud dendrítica total, se utilizó el promedio de las diez neuronas como medida única por animal. Estos datos fueron analizados por una ANOVA de dos días y una prueba *post hoc* de Tukey. Igualmente, se consideró significativa la diferencia si  $p < 0.05$

Se utilizó el software Graph Pad Prism versión 8.0 para realizar el análisis estadístico de los datos.

## 7. Resultados

### 7.1 Actividad locomotora (Prueba de campo abierto)

En la prueba de CA las hembras ZDF muestran una disminución con valores  $2163.333 \pm 136.080$  en la distancia recorrida en comparación con las hembras LE; además, las ratas hembras LE muestran un aumento significativo con valores  $2983.333 \pm 343.643$  en la distancia recorrida respecto de las ratas macho LE (Figura 16; Interacción:  $F_{(1,20)}=6.984$ ,  $P=0.0156$ ; Sexo:  $F_{(1,20)}=2.847$ ,  $P=0.1071$ ; Cepa:  $F_{(1,20)}=1.318$ ,  $P=0.2645$ ).

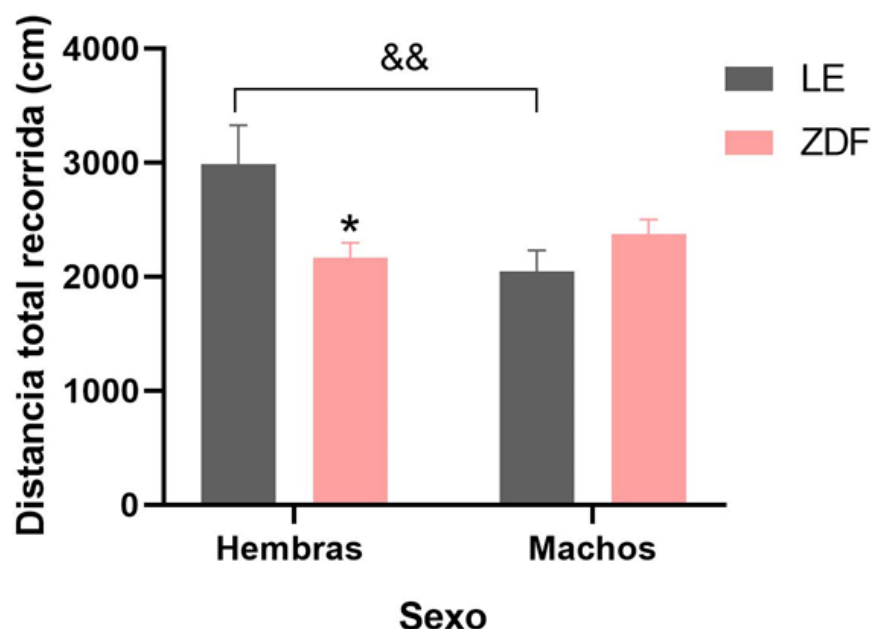


Figura 16. Distancia total recorrida por las ratas ZDF hembras y machos. Se muestra una disminución de la distancia recorrida durante la prueba de las ratas hembra ZDF respecto de las ratas hembra LE y un aumento en la distancia total recorrida de las ratas hembra LE respecto de las ratas macho LE. Se muestra la Media  $\pm$  E.E. (El análisis estadístico se realizó una ANOVA de dos vías y una post-ANOVA de Tukey  $*p < 0.01$ ;  $\&\&p < 0.001$ ;  $n=6$  por grupo).

### Tiempo total de deambulaci3n

Las ratas hembra ZDF tuvieron una disminuci3n en el tiempo de deambulaci3n con valores  $147.833 \pm 14.164$  en comparaci3n con las ratas hembra LE; tambi3n, las ratas hembra LE tuvieron un aumento significativo ( $209.333 \pm 19.961$ ) en dicha variable en comparaci3n con las ratas macho LE (Figura 17; Interacci3n:  $F_{(1,20)}=8.607$ ,  $P=0.0082$ ; Sexo:  $F_{(1,20)}=12.19$ ,  $P=0.0023$ ; Cepa:  $F_{(1,20)}=2.100$ ,  $P=0.1628$ ).

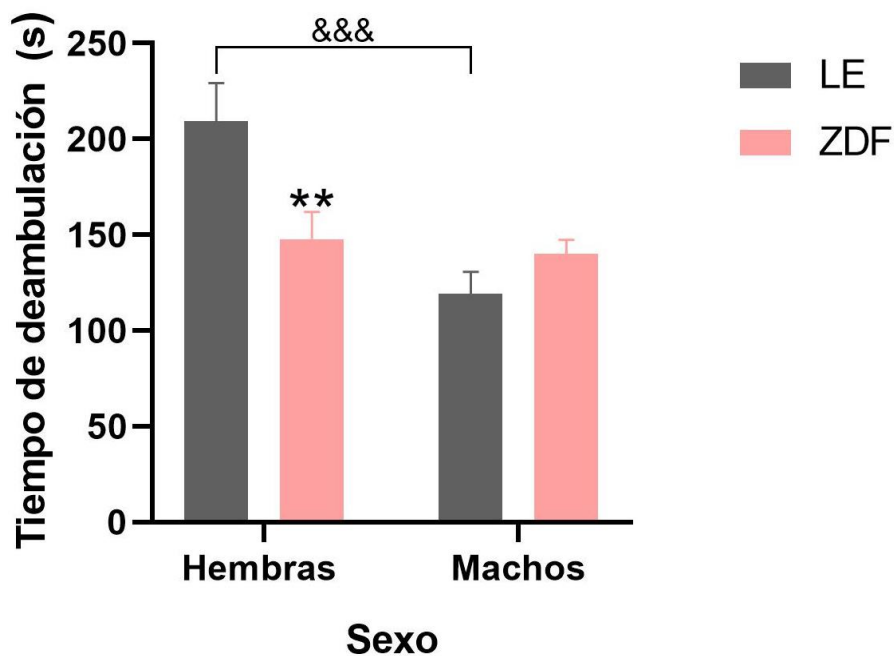


Figura 17. Tiempo total de deambulaci3n. Se muestran diferencias significativas en el tiempo de exploraci3n de las ratas hembra ZDF respecto del grupo control, y de las ratas hembras LE respecto de las ratas macho LE. Se muestra la Media  $\pm$  E.E. El an3lisis estadístico se realiz3 una ANOVA de dos v3as y una post-ANOVA de Tukey. (\*\* $P < 0.001$ , &&& $p < 0.0001$ ;  $n = 6$  por grupo).

### Erguidos

Las ratas hembra y macho ZDF no muestran diferencias significativas en el n3mero de erguidos respecto del grupo control correspondiente (Figura 18 A; Interacci3n:  $F_{(1,20)} = 0.4964$ ,  $P = 0.0892$ ; Sexo:  $F_{(1,20)} = 0.4609$ ,  $P = 0.5050$ ; Cepa:  $F_{(1,20)} = 0.4609$ ,  $P = 0.3739$ ). De igual manera, no hubo diferencias significativas en el tiempo de permanencia de erguidos entre los grupos experimentales (Figura 18 B; Interacci3n:  $F_{(1,20)} = 0.4207$ ,  $P = 0.5240$ ; Sexo:  $F_{(1,20)} = 1.003$ ,  $P = 0.3287$ ; Cepa:  $F_{(1,20)} = 3.176$ ,  $P = 0.0899$ ).

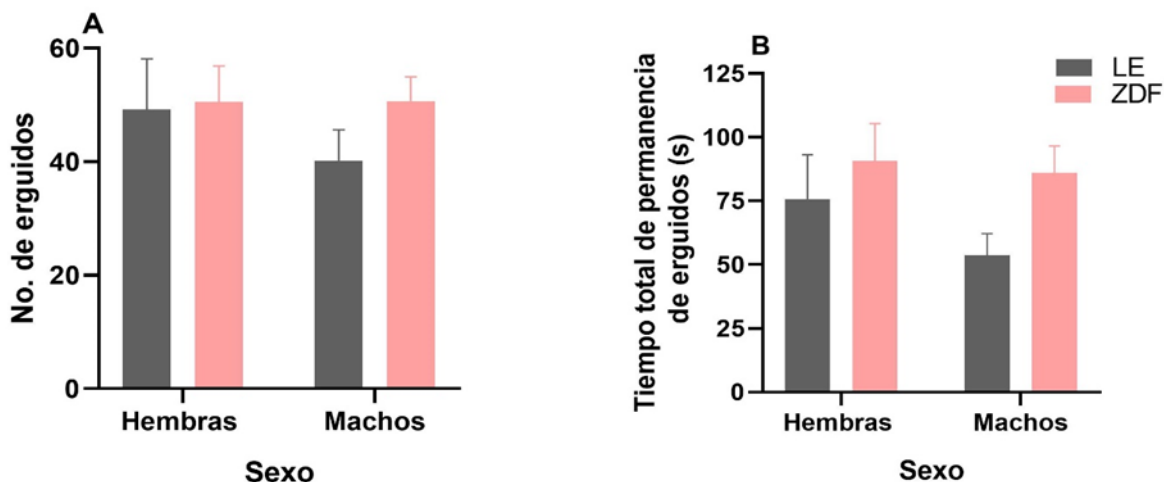


Figura 18. Exploración vertical. A) Número de erguidos. B) Tiempo de permanencia de erguidos. No se observaron diferencias significativas entre las ratas ZDF y las ratas LE respectivas. Se muestra la Media  $\pm$  E.E. El análisis estadístico se realizó una ANOVA de dos vías y una post-ANOVA de Tukey ( $n= 6$  por grupo).

#### Cuadrante central

Las ratas Zucker obesas hembras y machos, no tuvieron diferencias significativas en el número de entradas al cuadrante central (Figura 19 A; Interacción:  $F_{(1, 20)} = 0.04180$ ,  $P= 0.8401$ ; Sexo:  $F_{(1, 20)} = 0.09404$ ,  $P=0.7623$ ; Cepa:  $F_{(1, 20)} = 0.01045$ ,  $P=0.9196$ ), tampoco hubo diferencias en el tiempo de permanencia en el cuadro central respecto a los grupos experimentales (Figura 19 B; Interacción:  $F_{(1, 20)} = 0.4667$ ,  $P=0.5023$ ; Sexo:  $F_{(1, 20)} = 0.07747$ ,  $P=0.7836$ ; Cepa:  $F_{(1, 20)} = 3.929$ ,  $P=0.0614$ ).

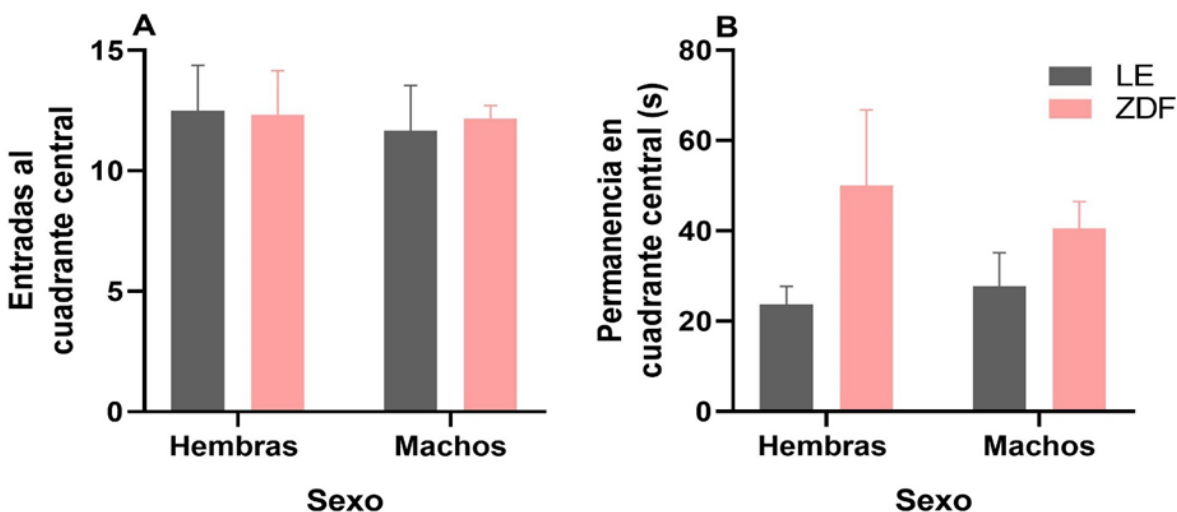


Figura 19. Centro del campo abierto. A) Entradas al cuadrante central. B) Permanencia en el cuadrante central. No hay diferencias significativas entre los grupos experimentales ni entre sexos dentro del mismo grupo. Se muestra la Media  $\pm$  E.E. El análisis estadístico se realizó una ANOVA de dos vías y una post-ANOVA de Tukey ( $n= 6$  por grupo).

## Esquinas

Las ratas hembra ZDF muestran una disminución en el número de entradas a las esquinas con valores  $33.333 \pm 2.185$  en comparación con las ratas hembras LE; además, las ratas machos LE mostraron una disminución en esta variable en comparación con las ratas hembra LE con un valor de  $27.666 \pm 3.200$  (Figura 20 A; Interacción:  $F_{(1, 20)} = 7.776$ ,  $P = 0.0113$ ; Sexo:  $F_{(1, 20)} = 6.194$ ,  $P = 0.0217$ ; Cepa:  $F_{(1, 20)} = 0.2023$ ,  $P = 0.6577$ ). Por otro lado, en el grupo de ratas macho LE, se observaron valores con una disminución en el tiempo de permanencia en las esquinas ( $31 \pm 2.804$ ) en comparación con las ratas hembra LE (Figura 20 B; Interacción:  $F_{(1, 20)} = 6.267$ ,  $P = 0.0211$ ; Sexo:  $F_{(1, 20)} = 6.686$ ,  $P = 0.0177$ ; Cepa:  $F_{(1, 20)} = 0.009764$ ,  $P = 0.9223$ ), mientras que las ratas hembra y macho ZDF no expresan cambios en el tiempo de permanencia en las esquinas respecto de las ratas LE.

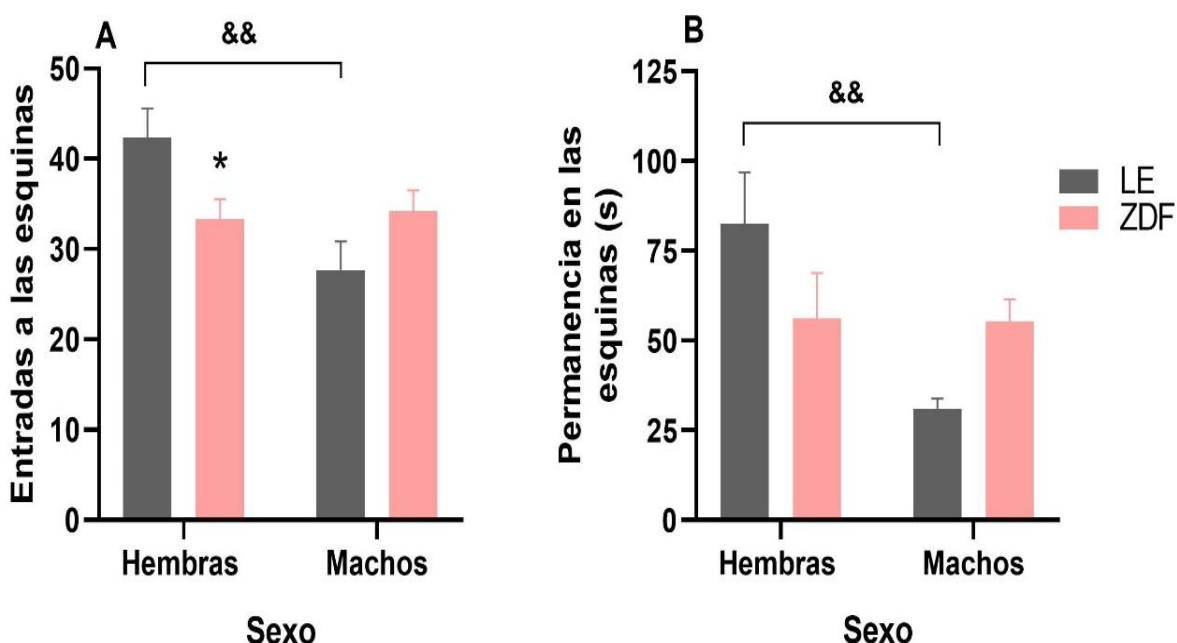


Figura 20. Esquinas del campo abierto. A) Número de entradas a las esquinas del CA. Se observa que las ratas hembra ZDF entran menos veces a las esquinas respecto de las ratas LE y que las ratas machos LE, también entran menor número de veces a las esquinas en comparación con las ratas hembra LE. B) Tiempo de permanencia en las esquinas. Las ratas LE macho permanecen menos tiempo en las esquinas que las ratas hembra LE. Se muestra la Media  $\pm$  E.E. El análisis estadístico se realizó una ANOVA de dos vías y una post-ANOVA de Tukey (\* $p < 0.01$ , && $p < 0.001$ ;  $n = 6$  por grupo).

## 7.2 Determinación del fenotipo obeso

### Parámetros zoométricos

Las ratas hembra Zucker *fa/fa* presentan un aumento significativo con  $218.916 \pm 9.224$  en su peso corporal en comparación con las ratas hembra LE, mientras que los machos Zucker *fa/fa* no muestran diferencias significativas en su peso corporal en comparación con los machos LE (Figura 21 A; Interacción:  $F_{(1, 44)} = 6.525$ ,  $P = 0.0142$ ; Sexo:  $F_{(1, 44)} = 67.49$ ,  $P < 0.0001$ ; Cepa:  $F_{(1, 44)} = 3.579$ ,  $P = 0.0651$ ). En relación a la talla, las ratas hembra Zucker *fa/fa* no tuvieron diferencias significativas en comparación con las ratas LE, aunque las ratas machos Zucker *fa/fa* presentan una disminución significativa ( $21.125 \pm 0.302$ ) en la talla en comparación con las ratas macho LE (Figura 21 B; Interacción:  $F_{(1, 44)} = 7.338$ ,  $P = 0.006$ ; Sexo;  $F_{(1, 44)} = 82.34$ ,  $P < 0.0001$ ; Cepa:  $F_{(1, 44)} = 15.16$ ,  $P = 0.0003$ ).

No obstante, las ratas hembra y macho Zucker *fa/fa*, mostraron un incremento significativo en el índice de Lee en comparación con las ratas LE con valores  $311.840 \pm 3.521$  en hembras ZDF y  $304.216 \pm 5.118$  para machos ZDF (índice mayor a 310%; Figura 21 C; Interacción:  $F_{(1, 44)} = 0.03745$ ,  $P = 0.8474$ ; Sexo:  $F_{(1, 44)} = 3.671$ ,  $P = 0.0619$ ; Cepa:  $F_{(1, 44)} = 40.42$ ,  $P < 0.0001$ ). Los datos respecto de la circunferencia abdominal muestran un aumento muy significativo con valores  $17.208 \pm 0.371$  entre las ratas hembra y  $19.075 \pm 0.367$  para machos ZDF respecto de las ratas LE respectivas y, además, se observan diferencias relacionadas con el sexo (Figura 21 D; Interacción:  $F_{(1, 44)} = 2.109$ ,  $P = 0.1535$ ; Sexo:  $F_{(1, 44)} = 53.49$ ,  $P < 0.0001$ ; Cepa:  $F_{(1, 44)} = 67.72$ ,  $P < 0.0001$ ).

Medidas zoométricas					
Grupo	n	Peso	Talla	C. abdominal	Índice de Lee
LE ♀	12	182±4.041	19.667±0.216	14.125±0.231	288.165±2.066
LE ♂	12	271.416±6.733	22.983±0.358	16.916±0.280	281.940±3.060
ZDF <i>fa/fa</i> ♀	12	218.916±9.224**	19.333±0.224	17.208±0.371****	311.840±3.521***
ZDF <i>fa/fa</i> ♂	12	265.916±11.356	21.125±0.302***	19.075±0.367***	304.216±5.118***

Tabla 1. Media ± E.E. de las medidas zoométricas de las ratas Long Evan (LE) y Zucker *fa/fa* (ZDF *fa/fa*) postpúberes hembras y machos.

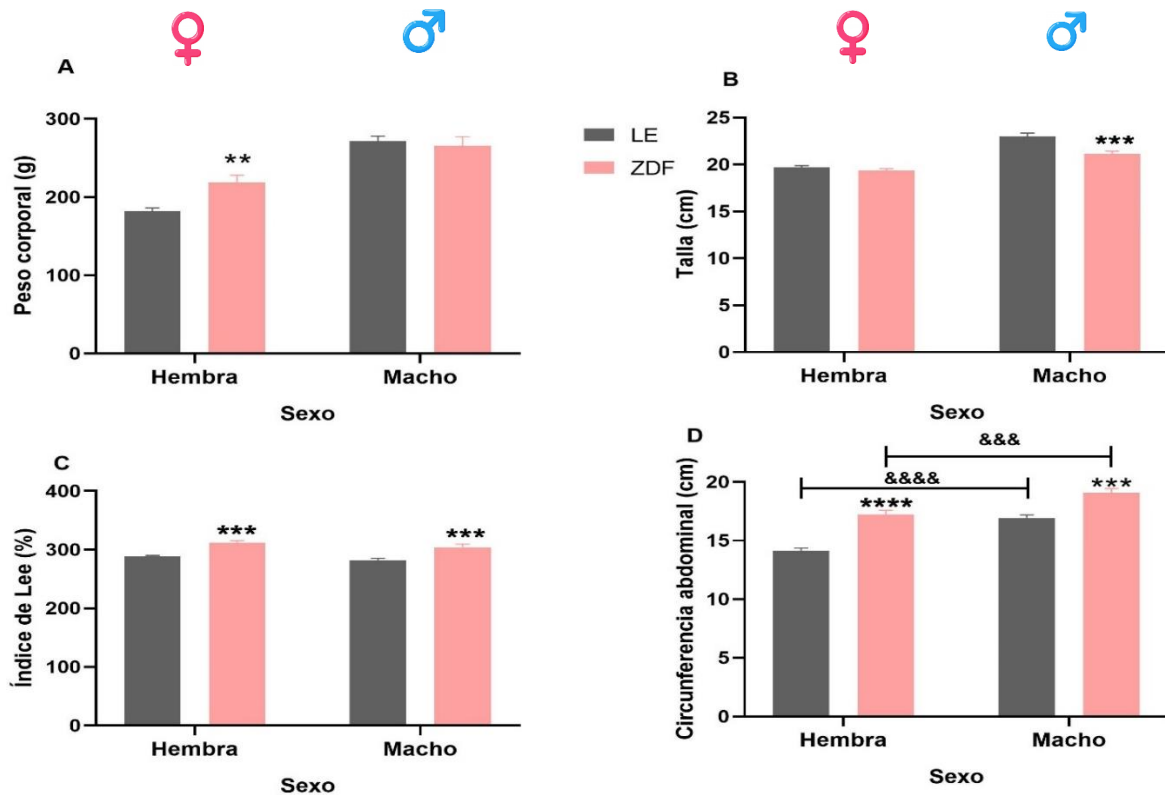


Figura 21. Medidas zoométricas de las ratas hembra y macho LE y ZDF. A) Se observa un aumento significativo en el peso de las hembras ZDF, sin embargo, no se observan cambios entre las ratas macho. B) Se observan disminuciones significativas en la talla de los machos ZDF. C) El índice de Lee fue mayor a 310% en las ratas hembra y macho ZDF. D) En la circunferencia abdominal hubo diferencias significativas en hembras y machos tanto en las ratas ZDF y en las ratas LE. Se muestra la Media  $\pm$  E.E. El análisis estadístico se realizó una ANOVA de dos vías y una post-ANOVA de Tukey (\*\* $p < 0.001$ , \*\*\* $p < 0.0002$ , \*\*\*\* $p = 0.0002$ , \*\*\*\* $p = 0.0002$ , \*\*\*\* $p = 0.0001$ , &&& $p = 0.0008$ , &&&& $p < 0.0001$ ;  $n = 12$  por grupo).

### 7.3 Determinación de macromoléculas

Se observó que los valores de triglicéridos presentan un aumento significativo con valores  $195.450 \pm 31.584$  tanto en las ratas hembra como en las ratas machos ZDF respecto de las ratas LE con valores  $248.409 \pm 31.353$  (Figura 22 A; Interacción:  $F_{(1,43)} = 1.753$ ,  $P = 0.1924$ ; Sexo:  $F_{(1,43)} = 0.8022$ ,  $P = 0.3754$ ; Cepa:  $F_{(1,43)} = 36.39$ ,  $P < 0.0001$ ). Además, se observó un incremento en la glucosa con valores  $276.104 \pm 15.969$  en machos ZDF en comparación con machos LE, aunque las hembras no mostraron diferencias significativas (Figura 22 B; Interacción:  $F_{(1,43)} = 4.787$ ,  $P = 0.0341$ ; Sexo:  $F_{(1,43)} = 5.145$ ,  $P = 0.0284$ ; Cepa:  $F_{(1,43)} = 3.164$ ,  $P = 0.0824$ ). No se encontraron diferencias significativas en colesterol total entre los grupos ni entre hembras y machos ZDF postpúberes (Figura 21 C; Interacción:  $F_{(1,43)} = 0.04645$ ,  $P = 0.8304$ ; Sexo:  $F_{(1,43)} = 1.319$ ,  $P = 0.2572$ ; Cepa:  $F_{(1,43)} = 10.29$ ,  $P = 0.0025$ ).

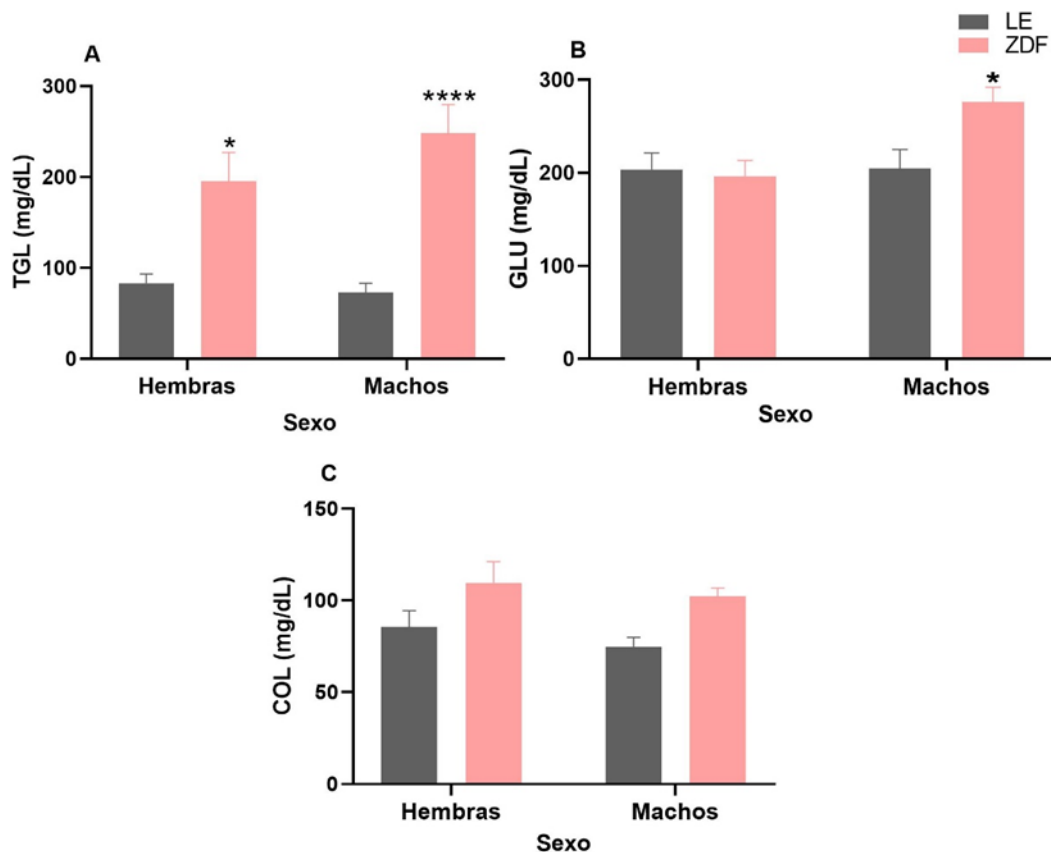


Figura 22. Parámetros bioquímicos en sangre de ratas hembra y machos ZDF. A) Se muestran diferencias significativas en triglicéridos tanto en las ratas hembra como en las ratas macho (\* $P < 0.01$  \*\*\*\* $P < 0.0001$   $n = 12$  por grupo). B) Se encuentran diferencias significativas en machos ZDF en glucosa (\* $P < 0.01$   $n = 12$  por grupo). C) Los niveles de colesterol no muestran diferencias significativas. Se muestra la Media  $\pm$  E.E. El análisis estadístico se realizó una ANOVA de dos vías y una post-ANOVA de Tukey.

#### 7.4 Concentración de hormonas en suero

Las ratas hembra ZDF tienen un incremento en los niveles de estradiol (E2)  $17.520 \pm 0.117$  en comparación con las hembras no obesas (Figura 23 A;  $t_{(3)} = 29.68$ ,  $P < 0.0001$ ). Los niveles de testosterona (T) en machos ZDF no mostraron diferencias significativas en comparación con los machos LE (Figura 23 B;  $t_{(6)} = 1.804$ ,  $P = 0.1213$ ), al igual que los niveles de corticosterona no difieren entre hembras y machos con respecto a su control LE (Figura 23 C; Interacción:  $F_{(1, 12)} = 0.1798$ ,  $P = 0.6791$ ; Sexo:  $F_{(1, 12)} = 1.555$ ,  $P = 0.2363$ ; Cepa:  $F_{(1, 12)} = 2.721$ ,  $P = 0.1249$ ).

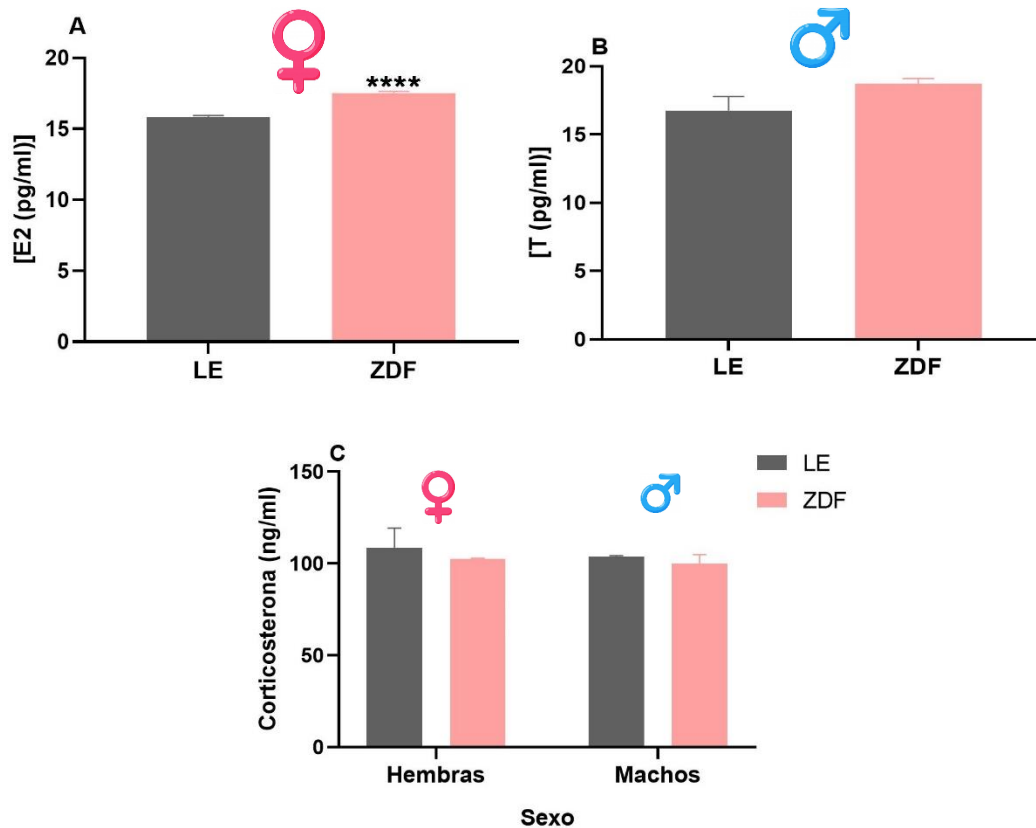


Figura 23. Concentración de hormonas en suero. A) Niveles de estradiol de las ratas hembra. B) Niveles séricos de testosterona en machos. C) Niveles de corticosterona en hembras y machos. Sólo se observan diferencias significativas en los niveles séricos de estradiol. Se muestra la Media  $\pm$  E.E. El análisis estadístico se realizó una prueba t-Student para estradiol y testosterona, además, de una ANOVA de dos vías y una post-ANOVA de Tukey para corticosterona (\*\*\*\* $P < 0.0001$   $n = 4$  por grupo).

### 7.5 Morfología neuronal

En la tabla 2 se muestran fotografías de neuronas representativas de corteza M1 de ratas hembra y macho LE y Zucker *fa/fa*.

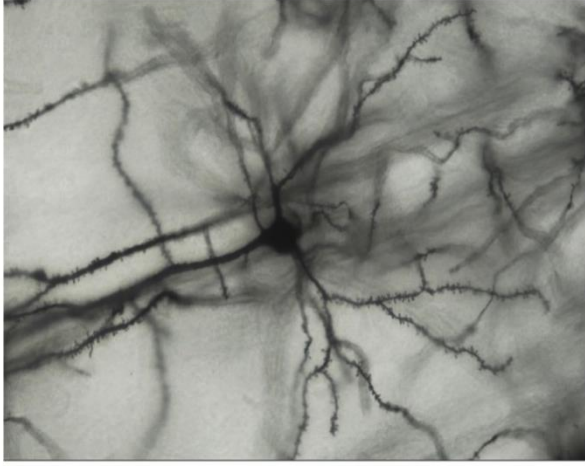
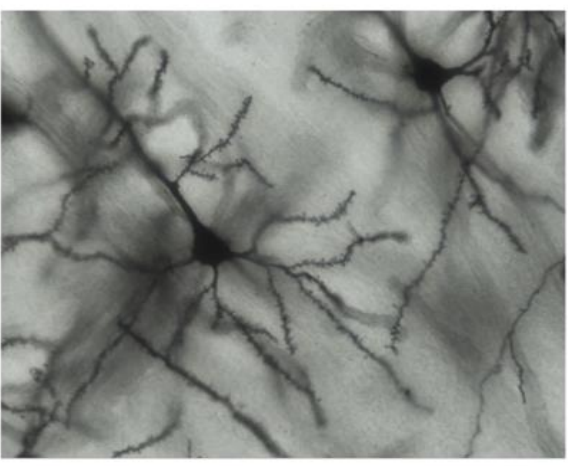
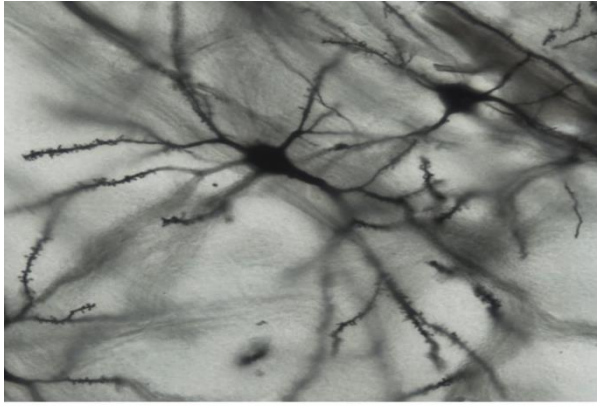
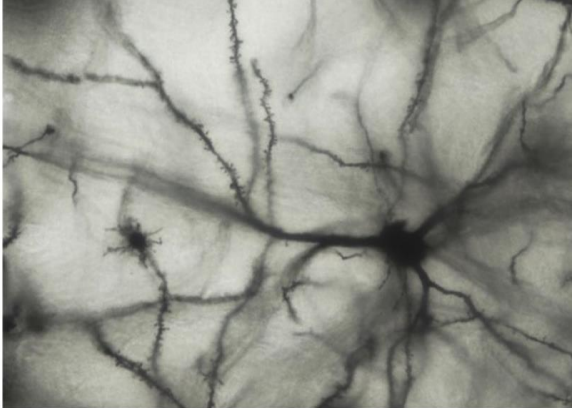
Sexo	Long Evans	Zucker <i>fa/fa</i>
♀		
♂		

Tabla 2. Micrografías de neuronas piramidales de corteza M1 con impregnación de Golgi-Cox.

#### Análisis morfológico

En relación a la arborización dendrítica de los árboles basilar y apical de las neuronas M1 de ratas hembra Zucker *fa/fa*, no se mostraron diferencias significativas en comparación con las ratas LE (Figura 24 A Interacción:  $F_{(78, 790)} = 0.2570$ ,  $P > 0.9999$ ; Sexo:  $F_{(78, 790)} = 107.6$ ,  $P < 0.0001$ ; Cepa:  $F_{(1, 790)} = 1.493$ ,  $P = 0.2221$ ). De igual manera en la arborización dendrítica tanto basal como apical en machos

ZDF no se observaron diferencias significativas con respecto a los machos LE (Figura 24 B Interacción:  $F_{(59, 600)}=1.250, P=0.1070$ ; Sexo:  $F_{(29, 600)}=95.32, P<0.0001$ ; Cepa:  $F_{(59, 600)}=19.30, P<0.0001$ ).

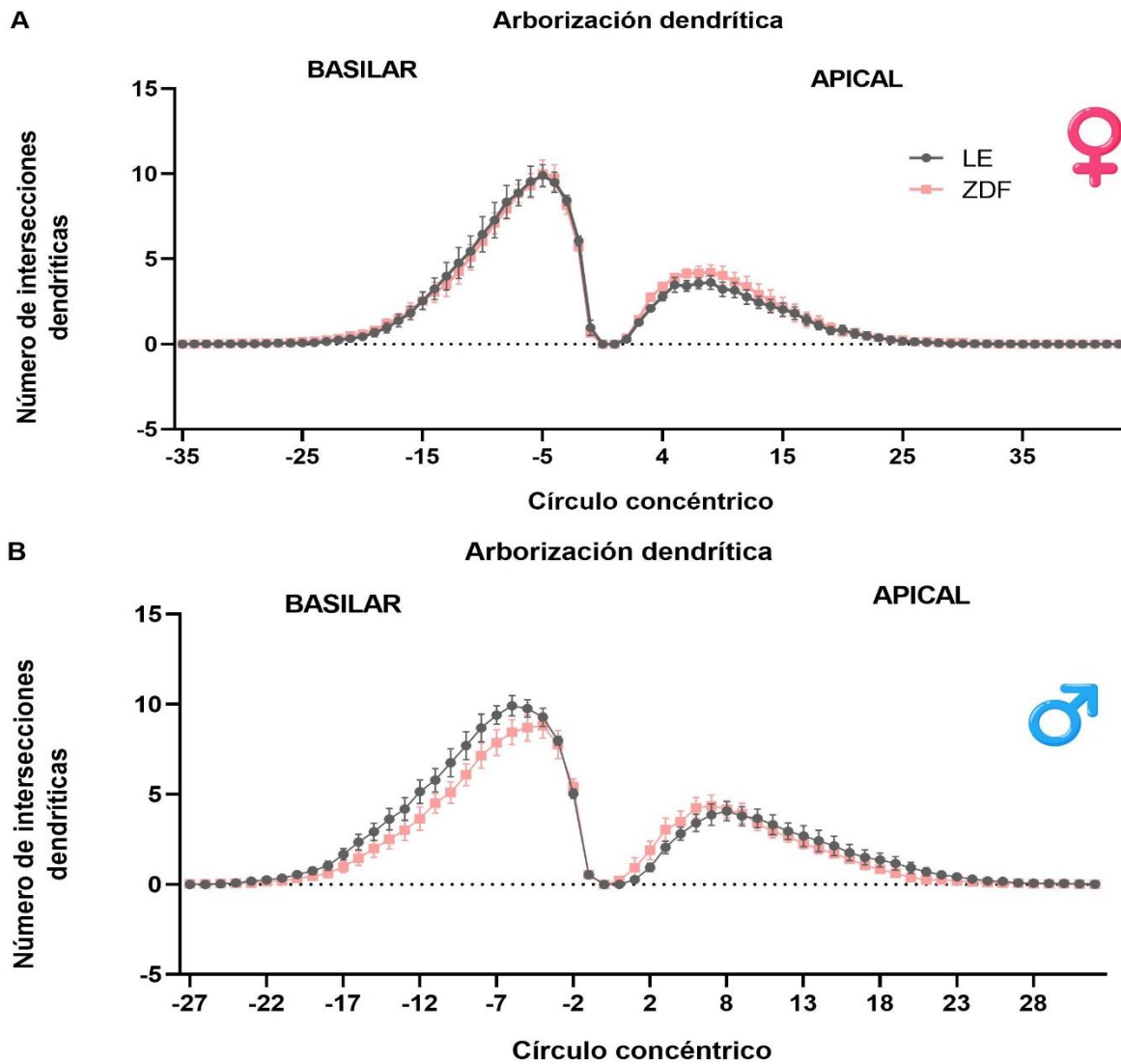


Figura 24. Arborización dendrítica de los árboles basales y apicales de neuronas M1 de ratas ZDF. A) Ratas hembra. B) Ratas macho. No se encontraron diferencias significativas. Se muestra la Media  $\pm$  E.E. El análisis estadístico se realizó una ANOVA de dos vías y una post-ANOVA de Tukey ( $n=6$  por grupo).

### Longitud dendrítica total

En cuanto a la longitud dendrítica total (LDT) de los árboles dendríticos de neuronas de corteza M1, no se observaron diferencias significativas entre los grupos para el árbol basal (Figura 25 A;

Interacción:  $F_{(1, 20)} = 0.8117$ ,  $P = 0.3784$ ; Sexo:  $F_{(1, 20)} = 0.4351$ ,  $P = 0.5170$ ; Cepa:  $F_{(1, 20)} = 1.289$ ,  $P = 0.2697$ ), ni para el árbol apical (Figura 25 B; Interacción:  $F_{(1, 20)} = 0.9895$ ,  $P = 0.3317$ ; Sexo:  $F_{(1, 20)} = 0.5802$ ,  $P = 0.4551$ ; Cepa:  $F_{(1, 20)} = 0.006606$ ,  $P = 0.9360$ ).

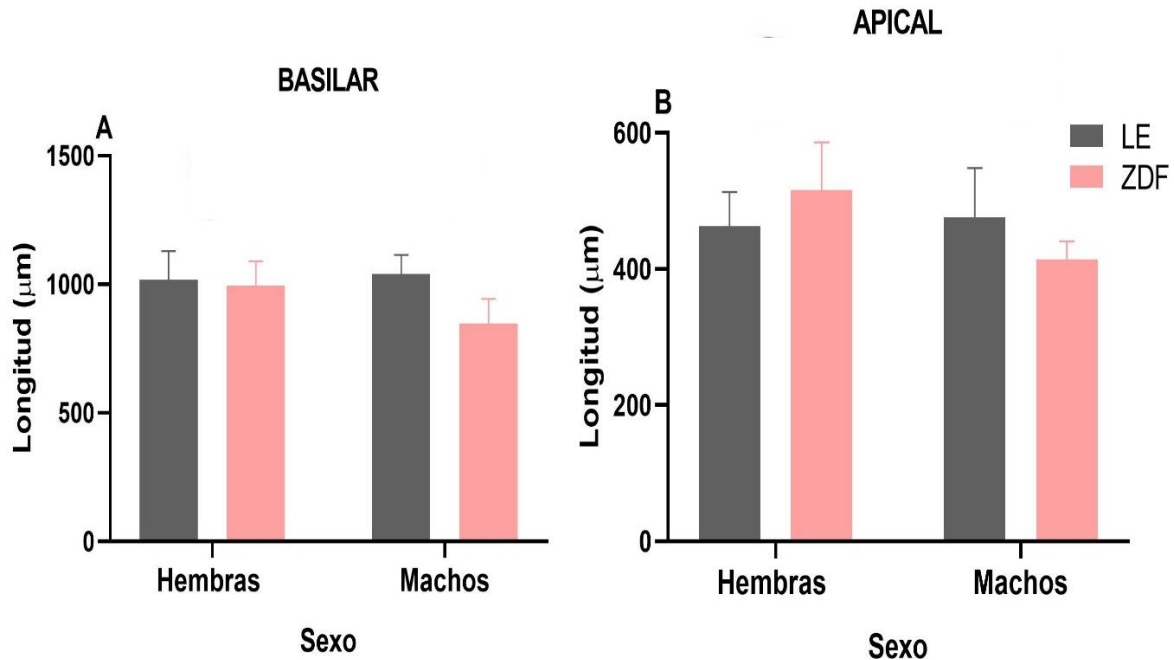


Figura 25. Longitud dendrítica total de neuronas de corteza M1. A) Árbol basilar. B) Árbol apical. No se encontraron diferencias significativas en esta variable entre las ratas ZDF y las LE. Se muestra la Media  $\pm$  E.E. El análisis estadístico se realizó una ANOVA de dos vías y una post-ANOVA de Tukey ( $n=6$  por grupo).

#### Longitud por orden de ramificación

Las hembras ZDF no mostraron diferencias significativas en comparación con las hembras LE en relación a la longitud por orden de ramificación, ni del árbol basilar (Figura 26 A; Interacción:  $F_{(5, 60)} = 0.5759$ ,  $P = 0.7182$ ; Sexo:  $F_{(5, 60)} = 66.21$ ,  $P < 0.0001$ ; Cepa:  $F_{(1, 60)} = 0.04099$ ,  $P = 0.8402$ ) ni del árbol apical de las neuronas piramidales de corteza M1 (Figura 26 B; Interacción:  $F_{(4, 50)} = 0.9862$ ,  $P = 0.4237$ ; Sexo:  $F_{(4, 50)} = 47.30$ ,  $P < 0.0001$ ; Cepa:  $F_{(1, 50)} = 1.127$ ,  $P = 0.2935$ ).

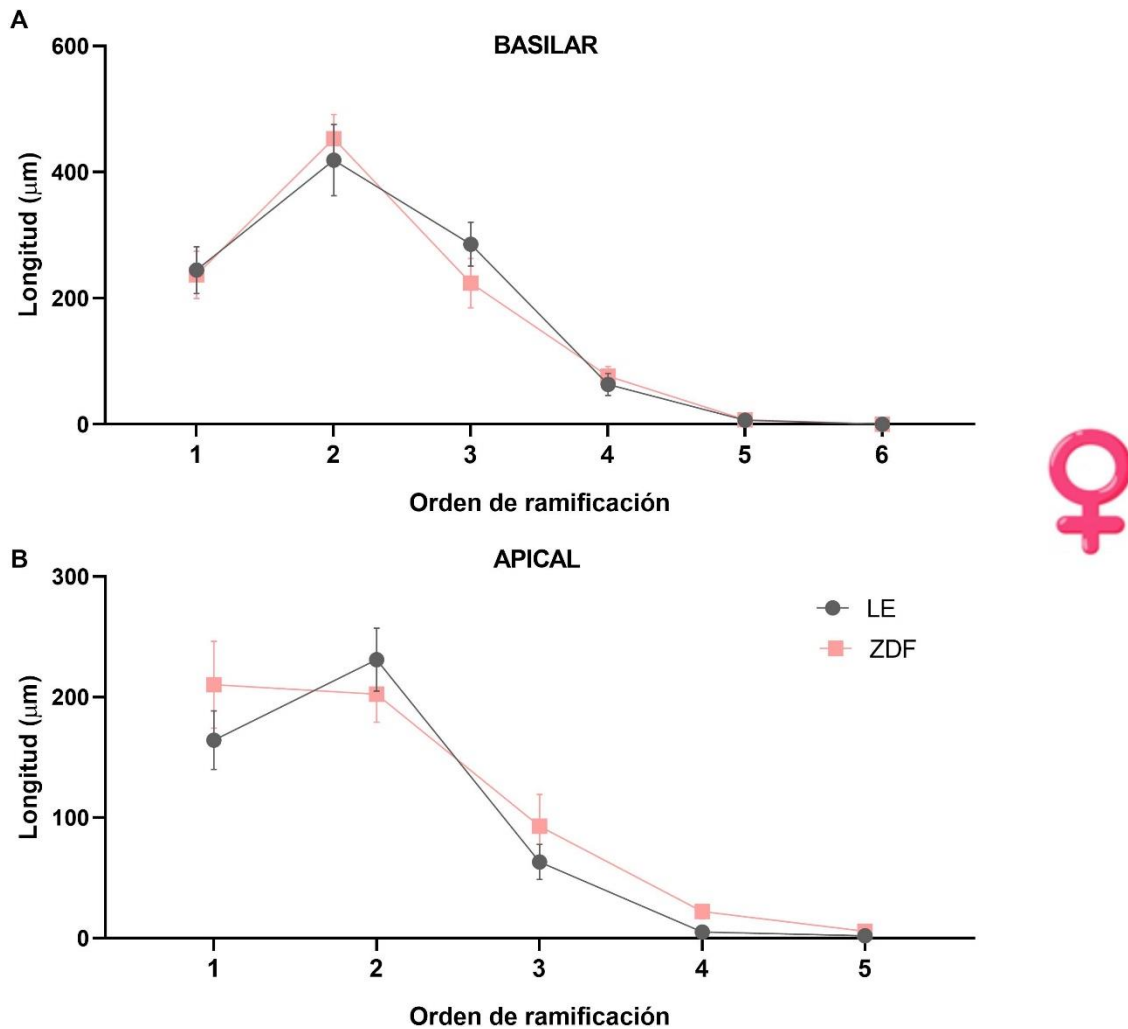


Figura 26. Longitud por orden de ramificación dendrítica de neuronas M1 de ratas ZDF hembras. A) Árbol dendrítico basilar. B) Árbol dendrítico apical. No observaron diferencias significativas entre las ratas hembra ZDF y LE. Se muestra la Media  $\pm$  E.E. El análisis estadístico se realizó una ANOVA de dos vías y una post-ANOVA de Tukey ( $n=6$  por grupo).

Asimismo, la longitud dendrítica por orden de ramificación de las neuronas de corteza M1 de ratas machos ZDF no varió en comparación con las de las ratas LE, al nivel del árbol basilar (Figura 27 A; Interacción:  $F_{(6, 70)}=1.109$ ,  $P=0.3661$ ; Sexo:  $F_{(6, 70)}=105.2$ ,  $P<0.0001$ ; Cepa:  $F_{(1, 70)}=3.902$ ,  $P=0.0522$ ). Sin embargo, en el árbol apical los machos ZDF tuvieron una disminución significativa con valor  $161.5 \pm 15.261$  en la longitud dendrítica al nivel del segundo orden de ramificación (Figura 27 B; Interacción:  $F_{(4, 50)}=2.787$ ,  $P=0.0363$ ; Sexo:  $F_{(4, 50)}=53.11$ ,  $P<0.0001$ ; Cepa:  $F_{(1, 50)}=1.133$ ,  $P=0.2923$ ) respecto de las ratas macho LE.

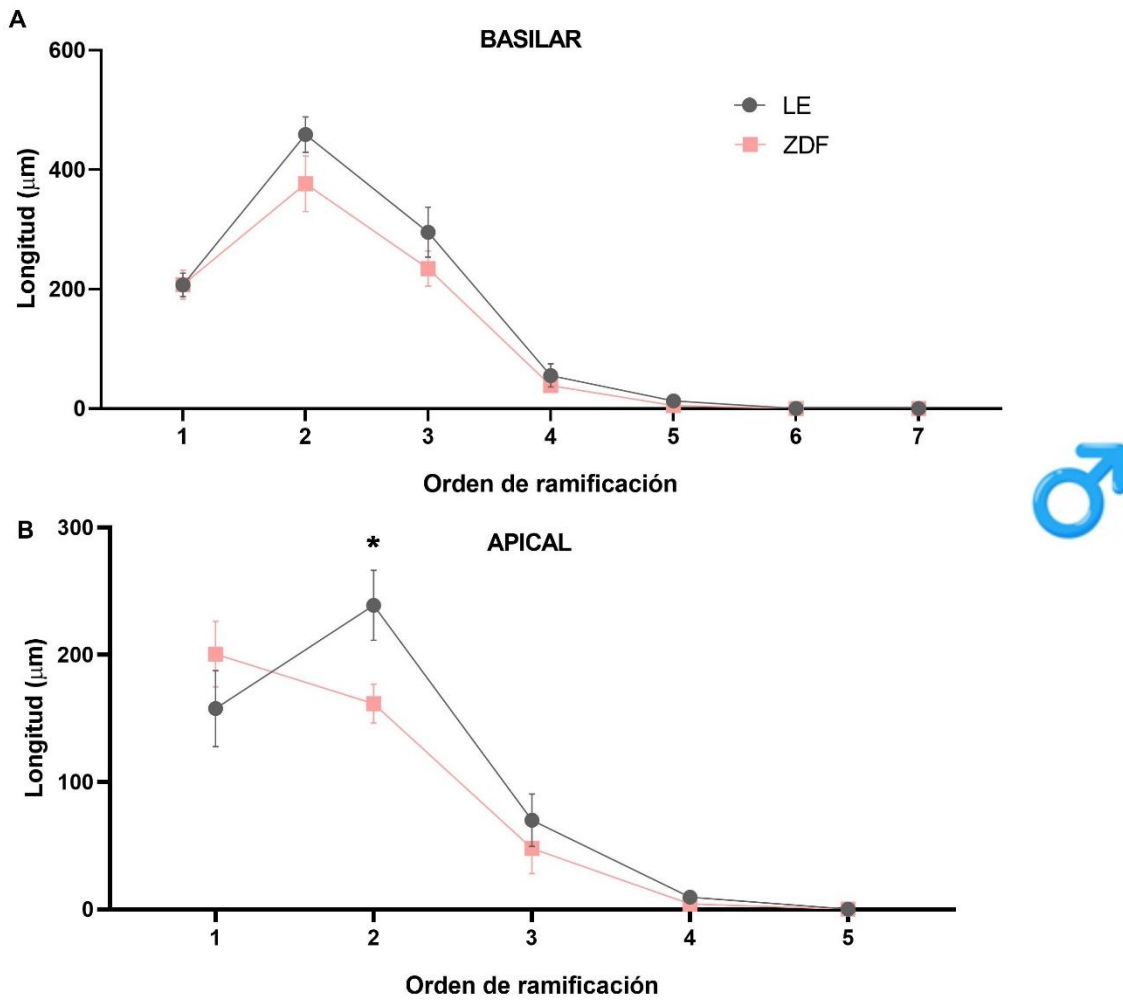


Figura 27. Longitud por orden de ramificación dendrítica de neuronas M1 de ratas ZDF macho. A) Árbol dendrítico basilar. B) Árbol dendrítico apical. Se observó una disminución significativa en dicha variable entre las ratas ZDF, respecto de las ratas LE. Se muestra la Media  $\pm$  E.E. El análisis estadístico se realizó una ANOVA de dos vías y una post-ANOVA de Tukey ( $*p < 0.01$ ;  $n = 6$  por grupo).

En la tabla 3 se observan fotografías de segmentos dendríticos de tercer orden de ramificación de los árboles apicales y basilares de neuronas de corteza M1 de ratas hembra y macho LE y Zucker, en las que se pueden identificar a las espinas dendríticas.

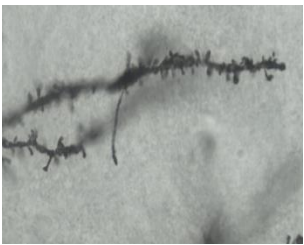
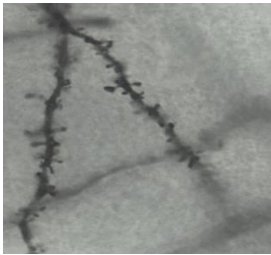
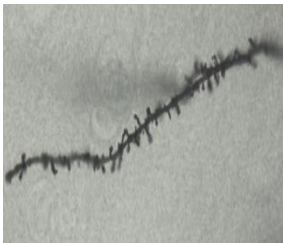
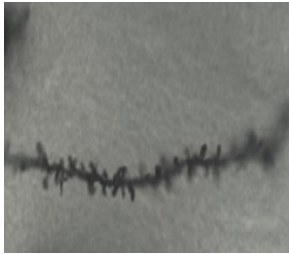
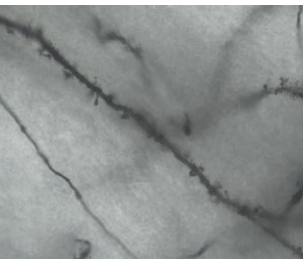

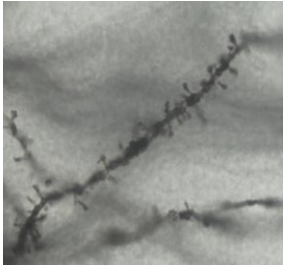
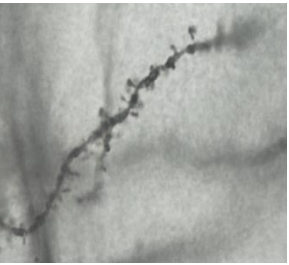
Sexo	Long Evans-BASILAR	Long Evans-APICAL	Zucker fa/fa-BASILAR	Zucker fa/fa-APICAL
♀				
♂				

Tabla 3. Micrografías de segmentos dendríticos que permiten observar a las espinas dendríticas de neuronas piramidales de corteza M1 teñidas con el método de Golgi-Cox.

#### Densidad de espinas dendríticas

En la densidad de espinas dendríticas no se observaron diferencias significativas entre los grupos experimentales ni al nivel del árbol basilar (Figura 29 A; Interacción:  $F_{(1, 20)}=0.2764$ ,  $P=0.6049$ ; Sexo:  $F_{(1, 20)}=0.4158$ ,  $P=0.5263$ ; Cepa:  $F_{(1, 20)}=0.07218$ ,  $P=0.7909$ ), ni del árbol apical de las neuronas piramidales de corteza M1 (Figura 29 B; Interacción:  $F_{(1, 20)}=0.8475$ ,  $P=0.3682$ ; Sexo:  $F_{(1, 20)}=0.06860$ ,  $P=0.7961$ ; Cepa:  $F_{(1, 20)}=1.181$ ,  $P=0.2901$ ).

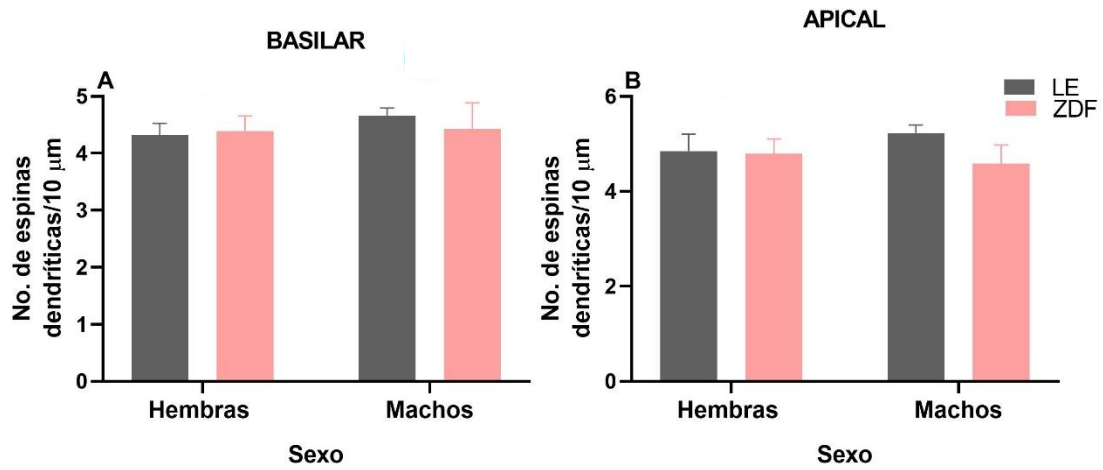


Figura 29. Densidad de espinas dendríticas. A) Árbol dendrítico basilar. B) Árbol dendrítico apical. No hay diferencias significativas entre las ratas ZDF y las ratas LE. Se muestra la Media  $\pm$  E.E. El análisis estadístico se realizó una ANOVA de dos vías y una post-ANOVA de Tukey ( $n=6$  por grupo).

## 8. Discusión

El presente trabajo evaluó el efecto que tiene la obesidad y sus comorbilidades sobre la actividad locomotora y a su vez sobre la morfología neuronal de corteza motora primaria (M1) de ratas ZDF hembras y machos postpúberes. Los datos observados respecto a la actividad locomotora y la arborización dendrítica de las células de Betz, neuronas de corteza motora primaria de la capa V, aluden que estos procesos o cambios son dependientes del sexo y de la obesidad.

En la prueba de CA la actividad locomotora se vio modificada debido a la disminución en la distancia total recorrida, así como también en el tiempo de ambulación por parte de las hembras ZDF. Las diferencias en la actividad locomotora entre ratas hembra y ratas macho apoyan que dicha variable es sexualmente dismórfica y por tanto las hembras y los machos exploran su entorno de manera diferente (Blizard et al., 1975).

De acuerdo con Gould (2009) y Tropp & Markus (2001), se conoce que las ratas hembras delgadas tienden a deambular y a recorrer una mayor distancia cuando se someten a una prueba de campo abierto y también son más activas. La disminución en la actividad locomotora de las ratas hembras ZDF se podría explicar con lo mencionado por Frisbee & Stepp (2001), quienes demuestran que los tejidos musculares de las ratas ZDF se deterioran más rápido que en ratas delgadas lo cual ha sido comprobado por la disminución en la reactividad dilatadora dependiente de óxido nítrico de las arteriolas distales del músculo esquelético en su investigación.

Por otro lado, la disminución en las entradas a las esquinas que mostraron las hembras ZDF con respecto a las LE, sugiere reactividad emocional de los individuos y un posible comportamiento de ansiedad de acuerdo con lo que mencionan Seibenhener & Wooten (2015) y Schiavo et al. (2023). La disminución posiblemente se debe a variables como la luz, ya que Cheung & McCormack (1983) y Alstott & Timberlake (2008) mencionan diversas variaciones en la actividad locomotora con ambientes luminosos en la prueba. Ahora bien, como la rata hembra se le reconoce ser hiperactiva en este caso la rata hembra Zucker no muestra ser hiperactiva dando así comportamientos no exploratorios.

Los datos respecto de los parámetros zoométricos nos indican un estado de obesidad para las ratas Zucker *fa/fa*, ya que la circunferencia abdominal, la talla, el peso corporal y el índice de Lee muestran un incremento, lo que concuerda con resultados previamente reportados; el índice de Lee obtenido

fue mayor a 310% una característica de la obesidad de acuerdo con Lee (1929), Novelli et al. (2007) y Arika et al. (2019).

De igual manera es importante mencionar que se observó un dimorfismo sexual en los parámetros de peso corporal y talla. Respecto al peso corporal, nuestros resultados coinciden con los que reportaron Yokoi et al. (2013), quienes realizaron la caracterización fenotípica de la cepa *fa/fa* y *fa/+* a diferentes edades.

Además, estas ratas presentaron niveles altos de glucosa y triglicéridos en plasma, lo que concuerda con resultados antes documentados que demuestran una desregulación metabólica por el aumento de estas macromoléculas (Wang et al., 2014; Wong et al., 2016). Las ratas ZDF se caracterizan por hiperfagia, dislipidemia, alteración de la tolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertensión, etc., (Raut & Bandawane, 2018). Las ratas macho Zucker obesas muestran un aumento de glucosa en sangre y resistencia a la insulina y esto es notable a partir de las primeras 3 a las 5 semanas de edad (Guzzardi et al., 2022), mientras que las ratas hembras Zucker obesas no presentan niveles altos de glucosa y sólo desarrollan la obesidad, pero no progresan a la hiperglucemia a menos que tengan una dieta rica en grasas (Hempe et al., 2012).

Los cambios en los niveles de las macromoléculas pueden estar relacionados con la mutación “fatty” debido a que el receptor ObRb disfuncional provoca alteración en las cascadas de señalización intracelular como la cascada de señalización de la insulina y por tanto alteraciones en la homeostasis de la glucosa (Yamashita et al., 1997; Park & Ahima, 2014).

Por otro lado, nuestros datos de triglicéridos que se ven reflejados en un aumento del doble de concentración por parte de las hembras y machos Zucker obesos, pueden deberse a que las ratas ZDF presentan problemas con el metabolismo de lipoproteínas relacionados con una baja expresión basal de receptores LDL hepáticos, también muestran alteraciones basales en los ácidos grasos en el tejido muscular (Manuel-Sánchez et al., 2022). Los ácidos grasos desempeñan funciones muy relevantes ya que actúan como fuente importante de energía para los tejidos del cuerpo, como el corazón, el músculo esquelético y el hígado. Cuando son anormalmente altos, en el organismo comienza un estado de lipotoxicidad que provoca estrés oxidativo, apoptosis e inflamación (Vázquez-Jiménez et al., 2017).

El aumento en la lipoproteinlipasa del tejido adiposo también tiene relación con la mutación “fatty” en las ratas ZDF ya que si hay un incremento en la actividad enzimática hay un aumento en la captura de triglicéridos en el tejido. La actividad de esta lipoproteinlipasa está elevada en las ratas ZDF desde los 12 días de edad, lo que indica que incluso antes de que sean obesos se favorece aún más las anomalías en el metabolismo. Cuando se extrajo la sangre se notó el aspecto lechoso en la muestra, lo que nos quiere decir que tiene una sobreproducción hepática de lipoproteínas. El aumento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de alta densidad (HDL) ocasiona una disminución en la expresión de receptores hepáticos para las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Aleixandre & Miguel, 2008).

Es relevante el estudio de las hormonas ya que hay un eje importante conocido como hipotálamo-hipófisis el cual está encargado de mantener un equilibrio al integrar las entradas y salidas hormonales, así como también neuronales (Sanz-Pastor et al., 2024).

Se conoce de acuerdo a Leidy et al. (1993) que, al menos en humanos, la secreción espontánea de hormona del crecimiento llega a disminuir la obesidad, este mecanismo de igual manera se observa en la rata Zucker obesa con respecto a las ratas Zucker delgadas. Ellos resaltan que la regulación del desarrollo y del sexo por la secreción de la hormona GH en rata Zucker obesa no se ha estudiado completamente, pero que puede proporcionar cambios en las concentraciones de hormonas a partir de la quinta a la octava semana de crecimiento en ratas.

En cuanto a las concentraciones de hormonas, en hembras obesas se observa un incremento con un promedio  $17.520 \pm 0.117$  en la concentración de estradiol comparado con las hembras LE, lo cual es similar a lo descrito por Honnma et al. (2010), quienes realizaron ensayos hormonales de muestras de rata en diferentes semanas. De acuerdo con Domínguez et al. (1998) y Aguado (2002), hay estructuras cerebrales que se conectan de manera multisináptica con los ovarios e incluyen fibras eferentes simpáticas y fibras catecolaminérgicas del ovario. Sin embargo, también se tiene que tomar en cuenta la variedad de moléculas elevadas en las hembras como son los ácidos grasos ya que las hormonas están directamente relacionadas con los cambios metabólicos que se pueden presentar (Honnma et al., 2010).

Las concentraciones de testosterona en machos obesos no difieren de los machos LE, esto se podría explicar desde el análisis donde comienza la madurez sexual de los machos, los cambios que pueden darse en la pubertad son diferentes en las mujeres y en los hombres; en el caso de las ratas también

son distintos y de acuerdo con Puga y Colmenares et al. (2021), al menos en las hembras la pubertad llega a los 43 días postnatal y de acuerdo con Lewis et al. (2002) y Ojeda & Skinner (2006), en los machos la pubertad comienza a desarrollarse a partir de los 49 y 56 días postnatales; sin embargo, el punto máximo de la testosterona se llega a alcanzar a los 63 y 70 postnatales con esto se podría entender el por qué es que no se observó una diferencia.

La familia de las hormonas esteroides regula una gama muy amplia de funciones fisiológicas, los glucocorticoides tienen efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos, además de otras funciones más (Vinson, 2009; Brookes et al., 2012). Cuando se presenta un estímulo externo en los animales podrían presentar estrés por la manipulación que viven, los glucocorticoides pueden ocasionar cambios fisiológicos o comportamentales. Para descartar que el estrés esté afectando los resultados encontrados en esta investigación se midieron los niveles de corticosterona, la cual tiene una función transcripcional específica que interviene en la plasticidad neuronal y en cambios metabólicos ya que puede incrementar la glucosa en sangre a través del proceso gluconeogénesis y la lipólisis, se inhibe la síntesis de proteínas y disminuye la osteogénesis (De Kloet et al., 1998). En el presente estudio las ratas Zucker obesas no mostraron alteraciones en las concentraciones de corticosterona en comparación con el grupo control, sin embargo, White et al. (1989) determinaron la tasa de depuración metabólica de corticosterona plasmática en ratas Zucker obesas encontrando niveles mayores, lo cual lo relacionaron con el peso corporal de las ratas. Sugiriendo que la tasa de secreción de corticosterona suprarrenal debe ser mayor en ratas obesas (Plotsky et al. 1992), sin embargo, nuestros datos no muestran dicho aumento en los glucocorticoides lo que puede estar relacionado con un incremento en la actividad de la 5- $\beta$  reductasa, provocando un incremento en la excreción urinaria de los glucocorticoides 5- $\beta$  lo que puede verse reducido en la obesidad (Livingstone et al., 2005).

La arborización dendrítica, la longitud total, y la densidad de espinas dendríticas no mostraron diferencias relacionadas con la obesidad.; sin embargo, se observó una disminución en la longitud por orden de ramificación en específico en el segundo orden de ramificación del árbol apical en las machos obesos, lo que concuerda con Petit et al. (1988). Este resultado puede deberse a que, en los animales machos obesos a la edad de 60 días ya pueden presentar hiperglucemia y por la mutación del gen que codifica al receptor de leptina puede estar causando alteraciones en la sinaptogénesis, el crecimiento, la neurogénesis y la morfología de los axones y las dendritas, ya que Uysal et al. (2017) llegaron a observar que la mutación puede inhibir enzimas celulares apoptóticas y logra aumentar la motilidad y la densidad sináptica.

Los cambios en las conexiones sinápticas son esenciales para el funcionamiento del sistema nervioso, se conoce que la corteza cerebral de los mamíferos experimenta un aumento rápido antes del nacimiento en la densidad sináptica y una disminución durante el desarrollo postnatal hasta la pubertad y una vez que se llega a la adultez el número de sinapsis se establece (Ma et al., 2016). En conjunto nuestros datos sugieren que la obesidad no tiene un efecto en el establecimiento de los circuitos neuronales durante el neurodesarrollo postnatal.

## 9. Conclusiones

- ✓ Las ratas hembra ZDF muestran una disminución en la actividad locomotora (distancia recorrida y tiempo de deambulación).
- ✓ Las ratas hembra y macho ZDF postpúberes, presentan obesidad.
- ✓ Las ratas hembra y macho ZDF postpúberes, presentan niveles elevados de triglicéridos.
- ✓ Las ratas macho ZDF postpúberes presentan niveles altos de glucosa.
- ✓ Las ratas hembra ZDF postpúberes presentan concentraciones elevadas de estradiol.
- ✓ Las ratas hembras y machos Zucker *fa/fa* no presentan alteraciones en la arborización dendrítica de neuronas piramidales de M1.

## 10. Perspectivas

- ✓ Trabajar con otras técnicas para medir actividad locomotora como es el rotarod, la barra transversal, malla vertical, etc.
- ✓ Analizar la arborización dendrítica de otras regiones como es el cerebelo, ganglios basales y posiblemente las proyecciones de médula espinal para relacionar los cuatros subsistemas que conforman el control motor.
- ✓ Medir ciclo estral en las hembras para ver si se encuentra una diferencia en cada etapa y poder relacionar más a fondo las concentraciones de estradiol que obtuvimos.
- ✓ Evaluar la arborización dendrítica de corteza motora en ratas ZDF adultas o viejas.

## 11. Literatura citada

1. Afifi, A. K., & Bergman, R. A. (1999). *Neuroanatomía funcional: texto y atlas*.
2. Aguado L. I. (2002). Role of the central and peripheral nervous system in the ovarian function. *Microscopy research and technique*, 59(6), 462–473. <https://doi.org/10.1002/jemt.10232>
3. Ahima, R. S., & Flier, J. S. (2000). Leptin. *Annual review of physiology*, 62, 413–437. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.62.1.413>
4. Aleixandre, A., & Miguel, M. (2008). Ratas Zucker como modelo experimental para el estudio de diferentes enfermedades. *Endocrinología y Nutrición*, 55(5), 217–222. [https://doi.org/10.1016/s1575-0922\(08\)70670-3](https://doi.org/10.1016/s1575-0922(08)70670-3)
5. Almahouh, F. A., Md Mokhtar, A. H., Malik, I. A., Aziz, N. A. A. A., Durairajanayagam, D., & Singh, H. J. (2020). Leptin and reproductive dysfunction in obese men. *Andrologia*, 52(1), e13433. <https://doi.org/10.1111/and.13433>
6. Almanza-Pérez, J. C., Blancas-Flores, G., García-Macedo, R., Alarcón-Aguilar, F. J., & Cruz, M. (2008). Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 [Leptin and its association with obesity and type 2 diabetes]. *Gaceta medica de Mexico*, 144(6), 535–542.
7. Aloisi, A. M., & Bonifazi, M. (2006). Sex hormones, central nervous system and pain. *Hormones and behavior*, 50(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2005.12.002>
8. Alstott, J., & Timberlake, W. (2009). Effects of rat sex differences and lighting on locomotor exploration of a circular open field with free-standing central corners and without peripheral walls. *Behavioural brain research*, 196(2), 214–219. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.09.001>
9. Anaya, C. o. M., & Ariza, I. D. S. (2005). Acción insulínica y resistencia a la insulina: aspectos moleculares. DOAJ (DOAJ: Directory Of Open Access Journals). <https://doaj.org/article/101c8e7192ec4a2ea752ccd672ba978e>
10. Andersen, M. L., & Tufik, S. (2015). *Rodent Model as Tools in Ethical Biomedical Research*. Springer.
11. Argilés, J. M. (1989). The obese zucker rat: A choice for fat metabolism 1968–1988: Twenty years of research on the insights of the Zucker mutation. *Progress In Lipid Research*, 28(1), 53–66. [https://doi.org/10.1016/0163-7827\(89\)90007-6](https://doi.org/10.1016/0163-7827(89)90007-6)
12. Arias-Díaz, J., & Balibrea, J. (2007). Modelos animales de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 [Animal models in glucose intolerance and type-2 diabetes]. *Nutrición hospitalaria*, 22(2), 160–168. <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v22n2/revision3.pdf>
13. Arika, W. M., Kibiti, C. M., Njagi, J. M., & Ngugi, M. P. (2019). Anti-obesity effects of dichloromethane leaf extract of *Gnidia glauca* in high fat diet-induced obese rats. *Heliyon*, 5(11), e02800. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02800>
14. Bale, T. L., & Epperson, C. N. (2017). Sex as a Biological Variable: Who, What, When, Why, and How. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 42(2), 386–396. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.215>
15. Batista, T. M., Haider, N., & Kahn, C. R. (2021). Defining the underlying defect in insulin action in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 64(5), 994–1006. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05415-5>
16. Berkowitz, A. L. (2022). *Clinical Neurology & Neuroanatomy: A Localization-based Approach*. McGraw-Hill Education / Medical.

17. Blizard, D. A., Lippman, H. R., & Chen, J. J. (1975). Sex differences in open-field behavior in the rat: the inductive and activational role of gonadal hormones. *Physiology & behavior*, 14(5), 601–608. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(75\)90188-2](https://doi.org/10.1016/0031-9384(75)90188-2)
18. Bourne, J. N., & Harris, K. M. (2008). Balancing structure and function at hippocampal dendritic spines. *Annual review of neuroscience*, 31, 47–67. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125646>
19. Braak, H., & Braak, E. (1976). The pyramidal cells of Betz within the cingulate and precentral gigantopyramidal field in the human brain. *Cell And Tissue Research*, 172(1). <https://doi.org/10.1007/bf00226052>
20. Brodmann, K., & Gary, L. J. (2006). *Brodmann's localization in the cerebral cortex: the principles of comparative localisation in the cerebral cortex based on cytoarchitectonics*. <http://ci.nii.ac.jp/ncid/BA78988478>
21. Brookes, J. C., Galigniana, M. D., Harker, A. H., Stoneham, A. M., & Vinson, G. P. (2012). System among the corticosteroids: specificity and molecular dynamics. *Journal of the Royal Society, Interface*, 9(66), 43–53. <https://doi.org/10.1098/rsif.2011.0183>
22. Cano-de-la-Cuerda, R., Molero-Sánchez, A., Carratalá-Tejada, M., Alguacil-Diego, I. M., Molina-Rueda, F., Miangolarra-Page, J. C., & Torricelli, D. (2015). Theories and control models and motor learning: clinical applications in neuro-rehabilitation. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 30(1), 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.010>
23. Carmona, W. S., Oliver, A. S., & Jurado, J. G. (2017). Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Revista Chilena de Nutrición*, 44(3), 226-233. <https://doi.org/10.4067/s0717-75182017000300226>
24. Carretero, J. B., Barbancho, M. L., González, M. A. V., & DaCosta, C. V. (2001). Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas. *Anales de Medicina Interna*, 18(3). <https://doi.org/10.4321/s0212-71992001000300012>
25. Chan, S. J., Keim, P., & Steiner, D. F. (1976). Cell-free synthesis of rat preproinsulins: characterization and partial amino acid sequence determination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 73(6), 1964–1968. <https://doi.org/10.1073/pnas.73.6.1964>
26. Cheung, P. W., & McCormack, C. E. (1983). Splitting of the locomotor activity rhythm in rats by exposure to continuous light. *The American journal of physiology*, 244(4), R573–R576. <https://doi.org/10.1152/ajprequ.1983.244.4.R573>
27. Chidambaram, S. B., Rathipriya, A. G., Bolla, S. R., Bhat, A., Ray, B., Mahalakshmi, A. M., Manivasagam, T., Thenmozhi, A. J., Essa, M. M., Guillemin, G. J., Chandra, R., & Sakharkar, M. K. (2019). Dendritic spines: Revisiting the physiological role. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 92, 161–193. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.01.005>
28. Clark, J. B., Palmer, C. J., & Shaw, W. N. (1983). The diabetic zucker fatty rat. *Experimental Biology And Medicine*, 173(1), 68-75. <https://doi.org/10.3181/00379727-173-41611>
29. Coleman, P. D., & Riesen, A. H. (1968). Environmental effects on cortical dendritic fields. I. Rearing in the dark. *PubMed*, 102(Pt 3), 363-374. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5656134>
30. Correa, A. M. G., & Correa, C. H. G. (2010). EDUCACIÓN FÍSICA DESDE LA CORPOREIDAD y LA MOTRICIDAD. *Revista Hacia la Promoción de la Salud*, 15(2), 173-187. <https://www.redalyc.org/pdf/3091/309126694012.pdf>

31. Cuadrado, M. L., Arias, J. A., Palomar, M. A., & Linares, R. (2001). La vía piramidal: nuevas trayectorias [The pyramidal tract: new pathways]. *Revista de neurologia*, 32(12), 1151–1158.
32. Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., Kuo, F. C., Palmer, E. L., Tseng, Y., Doria, A., Kolodny, G. M., & Kahn, C. R. (2009). Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *New England Journal of Medicine*, 360(15), 1509-1517. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0810780>
33. Da, S. (1953). Dendritic organization in the neurons of the visual and motor cortices of the cat. *PubMed*, 87(4), 387-406. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13117757>
34. Danner, S. M., Shepard, C. T., Hainline, C., Shevtsova, N. A., Rybak, I. A., & Magnuson, D. S. K. (2023). Spinal control of locomotion before and after spinal cord injury. *Experimental neurology*, 368, 114496. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114496>
35. Das, G., Reuhl, K. R., & Zhou, R. (2013). The Golgi–Cox method. En *Methods in molecular biology* (pp. 313-321). [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-444-9\\_29](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-444-9_29)
36. De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joëls, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine reviews*, 19(3), 269–301. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0331>
37. Diéguez-Campa, C. E., Ledón-Pretellini, J. C., De los Santos-Coyotl, J. A., Angel-Chávez, L. I., Flores-Apodaca, I. A., & Neri, I. P. (2022). La leptina y su papel en la neuroendocrinología de la obesidad. *Deleted Journal*, 27(3). <https://doi.org/10.31157/an.v27i3.323>
38. Doherty, G. H., Beccano-Kelly, D., Yan, S. D., Gunn-Moore, F. J., & Harvey, J. (2013). Leptin prevents hippocampal synaptic disruption and neuronal cell death induced by amyloid  $\beta$ . *Neurobiology of aging*, 34(1), 226–237. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.08.003>
39. Domínguez, R., Cruz, M. E., & Morán, C. (1998). Differential effects of ovarian local anaesthesia during pro-oestrus on ovulation by the right or left ovary in normal and hemiovariectomized adult rats. *Journal of reproduction and fertility*, 113(2), 185–190. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.1130185>
40. Economo, M. N., Viswanathan, S., Tasic, B., Bas, E., Winnubst, J., Menon, V., Graybuck, L. T., Nguyen, T. N., Smith, K. A., Yao, Z., Wang, L., Gerfen, C. R., Chandrashekar, J., Zeng, H., Looger, L. L., & Svoboda, K. (2018). Distinct descending motor cortex pathways and their roles in movement. *Nature*, 563(7729), 79–84. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0642-9>
41. Ethell, I. M., & Pasquale, E. B. (2005). Molecular mechanisms of dendritic spine development and remodeling. *Progress in neurobiology*, 75(3), 161–205. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.02.003>
42. Felten, D. L., Shetty, A. N., & Netter, F. H. (Frank H. (2010). *Netter atlas de neurociencia*. (2a ed.). Elsevier.
43. Flores S. A. G., Zaldívar R. J., Salgado B. H., & Pineda C. J. C. (2014). La respuesta locomotora al ambiente novedoso en el corredor circular predice cambios de los índices depresivos y antidepresivos durante la prueba de nado forzado en ratas Wistar hembras. *Revista Biomédica*, 25, 3-15.
44. Foss, B., & Dyrstad, S. M. (2011). Stress in obesity: cause or consequence?. *Medical hypotheses*, 77(1), 7–10. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.03.011>
45. Freeman, A. M., Acevedo, L. A., & Pennings, N. (2023). Insulin Resistance. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

46. Friedman J. M. (2019). Leptin and the endocrine control of energy balance. *Nature metabolism*, 1(8), 754–764. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0095-y>
47. Frisbee, J. C., & Stepp, D. W. (2001). Impaired NO-dependent dilation of skeletal muscle arterioles in hypertensive diabetic obese Zucker rats. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 281(3), H1304–H1311. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.281.3.H1304>
48. Fu, Z., R. Gilbert, E., & Liu, D. (2012). Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *Current Diabetes Reviews*, 9(1), 25–53. <https://doi.org/10.2174/1573399811309010025>
49. Fuentes, T., Santana, A., Olmedillas, H., Guadalupe, A., Calbet, J., & Guerra, B. (2010). Señalización intracelular activada por leptina y su modulación por el ejercicio físico (II). *Arch. med. deporte*, 141-152.
50. García-Porrero, P. J. A., & Hürle, G. J. M. (2015). Sistemas de acción o motores. En: *Neuroanatomía Humana*. (1 ed.). Madrid, España: Panamericana pp. 305-342.
51. Gibb, R., & Kolb, B. (1998). A method for vibratome sectioning of Golgi–Cox stained whole rat brain. *Journal Of Neuroscience Methods*, 79(1), 1-4. [https://doi.org/10.1016/s0165-0270\(97\)00163-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0270(97)00163-5)
52. Gómez, B. P., & Paniagua, M. V. (2002). Fisiología de la reproducción: Hormona liberadora de gonadotropinas. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 45(6), 252-257.
53. González Jiménez E. (2013). Obesity: etiologic and pathophysiological analysis. *Endocrinología y nutrición: organo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutricion*, 60(1), 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.03.006>
54. González Jiménez, E., Aguilar Cordero, M. J., García García, C. de J., García López, P. A., Alvarez Ferre, J., & Padilla López, C. A. (2010). Leptina: un péptido con potencial terapéutico en sujetos obesos [Leptin: a peptide with therapeutic potential in the obese]. *Endocrinología y nutrición: organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutricion*, 57(7), 322–327. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2010.03.018>
55. Gould, T. D. (2009). Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice. En *Neuromethods*. <https://doi.org/10.1007/978-1-60761-303-9>
56. Guzzardi, M. A., 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* (2005), 46(1), 50–58. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00941-z>
57. Halpain S. (2000). Actin and the agile spine: how and why do dendritic spines dance? *Trends in neurosciences*, 23(4), 141–146. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01576-9](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01576-9)
58. Harvey J. (2013). Leptin regulation of neuronal morphology and hippocampal synaptic function. *Frontiers in synaptic neuroscience*, 5, 3. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2013.00003>
59. Hempe, J., Elvert, R., Schmidts, H. L., Kramer, W., & Herling, A. W. (2012). Appropriateness of the Zucker Diabetic Fatty rat as a model for diabetic microvascular late complications. *Laboratory animals*, 46(1), 32–39. <https://doi.org/10.1258/la.2011.010165>
60. Hernández, M. E. A., Morales, F. R. R., Henríquez, J. B. H. E., De Jesús Daniel López Muñoz, J., Castillo, P. E., Rodríguez, R. V. G., Planell, C. B. O., Croda-Todd, M. T., & Pérez, E. G. (2015). Mecanismos bioquímicos de la leptina implicados en el desarrollo de

- la obesidad. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*, 15(2), 103-113. <https://www.medigraphic.com/pdfs/veracruzana/muv-2015/muv152g.pdf>
61. Honnma, H., Endo, T., Kiya, T., Shimizu, A., Nagasawa, K., Baba, T., Fujimoto, T., Henmi, H., Kitajima, Y., Manase, K., Ishioka, S., Ito, E., & Saito, T. (2010). Remarkable features of ovarian morphology and reproductive hormones in insulin-resistant Zucker fatty (fa/fa) rats. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 8, 73. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-73>
  62. Hooks, B. M., Lin, J. Y., Guo, C., & Svoboda, K. (2015). Dual-channel circuit mapping reveals sensorimotor convergence in the primary motor cortex. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(10), 4418–4426. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3741-14.2015>
  63. Hooks, B. M., Mao, T., Gutnisky, D. A., Yamawaki, N., Svoboda, K., & Shepherd, G. M. (2013). Organization of cortical and thalamic input to pyramidal neurons in mouse motor cortex. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(2), 748–760. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4338-12.2013>
  64. Hosp, J. A., Pekanovic, A., Rioult-Pedotti, M. S., & Luft, A. R. (2011). Dopaminergic projections from midbrain to primary motor cortex mediate motor skill learning. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(7), 2481–2487. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5411-10.2011>
  65. Hotulainen, P., & Hoogenraad, C. C. (2010). Actin in dendritic spines: connecting dynamics to function. *The Journal of cell biology*, 189(4), 619–629. <https://doi.org/10.1083/jcb.201003008>
  66. Hwang, F. J., Roth, R. H., Wu, Y. W., Sun, Y., Kwon, D. K., Liu, Y., & Ding, J. B. (2022). Motor learning selectively strengthens cortical and striatal synapses of motor engram neurons. *Neuron*, 110(17), 2790–2801.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.06.006>
  67. International Diabetes Federation. (2024, 12 junio). What Is Diabetes | International Federation of Diabetes. <https://idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes/>
  68. Kiehn O. (2016). Decoding the organization of spinal circuits that control locomotion. *Nature reviews. Neuroscience*, 17(4), 224–238. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.9>
  69. Koss, W. A., Belden, C. E., Hristov, A. D., & Juraska, J. M. (2014). Dendritic remodeling in the adolescent medial prefrontal cortex and the basolateral amygdala of male and female rats. *Synapse (New York, N.Y.)*, 68(2), 61–72. <https://doi.org/10.1002/syn.21716>
  70. Kuramoto, E., Furuta, T., Nakamura, K. C., Unzai, T., Hioki, H., & Kaneko, T. (2009). Two types of thalamocortical projections from the motor thalamic nuclei of the rat: a single neuron-tracing study using viral vectors. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 19(9), 2065–2077. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn231>
  71. Kuramoto, E., Ohno, S., Furuta, T., Unzai, T., Tanaka, Y. R., Hioki, H., & Kaneko, T. (2015). Ventral medial nucleus neurons send thalamocortical afferents more widely and more preferentially to layer 1 than neurons of the ventral anterior-ventral lateral nuclear complex in the rat. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 25(1), 221–235. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht216>
  72. Le, T. K. C., Dao, X. D., Nguyen, D. V., Luu, D. H., Bui, T. M. H., Le, T. H., Nguyen, H. T., Le, T. N., Hosaka, T., & Nguyen, T. T. T. (2023). Insulin signaling and its application. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1226655. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1226655>
  73. Lee, C., Kim, Y., & Kaang, B. K. (2022). The Primary Motor Cortex: The Hub of Motor Learning in Rodents. *Neuroscience*, 485, 163–170. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.01.009>

74. Lee, J., & Pilch, P. F. (1994). The insulin receptor: structure, function, and signaling. *The American journal of physiology*, 266(2 Pt 1), C319–C334. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1994.266.2.C319>
75. Lee, M. O. (1929). Determination Of The Surface Area Of The White Rat With Its Application To The Expression Of Metabolic Results. *American Journal Of Physiology/The American Journal Of Physiology*, 89(1), 24-33. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1929.89.1.24>
76. Leidy, J. W., Jr, Romano, T. M., & Millard, W. J. (1993). Developmental and sex-related changes of the growth hormone axis in lean and obese Zucker rats. *Neuroendocrinology*, 57(2), 213–223. <https://doi.org/10.1159/000126362>
77. Lewis, E. M., Barnett, J. F., Jr, Freshwater, L., Hoberman, A. M., & Christian, M. S. (2002). Sexual maturation data for Crl Sprague-Dawley rats: criteria and confounding factors. *Drug and chemical toxicology*, 25(4), 437–458. <https://doi.org/10.1081/dct-120014794>
78. Li, H. L., & Asante, C. O. (2011). Developmental plasticity of descending motor pathways. *Journal of neurophysiology*, 105(5), 1963–1965. <https://doi.org/10.1152/jn.01104.2010>
79. Liu, J., Yang, X., Yu, S., & Zheng, R. (2018). The Leptin Resistance. *Advances in experimental medicine and biology*, 1090, 145–163. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-1286-1\\_8](https://doi.org/10.1007/978-981-13-1286-1_8)
80. Livingstone, D. E., McInnes, K. J., Walker, B. R., & Andrew, R. (2005). Increased A-ring reduction of glucocorticoids in obese Zucker rats: effects of insulin sensitization. *Obesity research*, 13(9), 1523–1526. <https://doi.org/10.1038/oby.2005.186>
81. Luft, A. R., & Schwarz, S. (2009). Dopaminergic signals in primary motor cortex. *International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 27(5), 415–421. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2009.05.004>
82. Luo, X., McGregor, G., Irving, A. J., & Harvey, J. (2015). Leptin Induces a Novel Form of NMDA Receptor-Dependent LTP at Hippocampal Temporoammonic-CA1 Synapses. *eNeuro*, 2(3), ENEURO.0007-15.2015. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0007-15.2015>
83. Ma, L., Qiao, Q., Tsai, J. W., Yang, G., Li, W., & Gan, W. B. (2016). Experience-dependent plasticity of dendritic spines of layer 2/3 pyramidal neurons in the mouse cortex. *Developmental neurobiology*, 76(3), 277–286. <https://doi.org/10.1002/dneu.22313>
84. Manuel-Sánchez, D. M., Limón, D., & Silva-Gómez, A. B. (2022). Obese male Zucker rats exhibit dendritic remodeling in neurons of the hippocampal trisynaptic circuit as well as spatial memory deficits. *Hippocampus*, 32(11-12), 828-838. <https://doi.org/10.1002/hipo.23473>
85. Marín-Padilla M. (2014). The mammalian neocortex new pyramidal neuron: a new conception. *Frontiers in neuroanatomy*, 7, 51. <https://doi.org/10.3389/fnana.2013.00051>
86. Martin J. R. (2003). Locomotor activity: a complex behavioural trait to unravel. *Behavioural processes*, 64(2), 145–160. [https://doi.org/10.1016/s0376-6357\(03\)00132-3](https://doi.org/10.1016/s0376-6357(03)00132-3)
87. Martínez, M., & Savón, L. (2005). La leptina, hormona clave en la regulación del consumo de alimentos y el balance energético del organismo animal. *Revista Cubana de Ciencia Agrícola*, 39(1), 3-12. <https://www.redalyc.org/pdf/1930/193017852001.pdf>
88. Martín-Vázquez, G., Asabuki, T., Isomura, Y., & Fukai, T. (2018). Learning Task-Related Activities From Independent Local-Field-Potential Components Across Motor Cortex Layers. *Frontiers in neuroscience*, 12, 429. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00429>

89. McEwen, B. S., & Milner, T. A. (2017). Understanding the broad influence of sex hormones and sex differences in the brain. *Journal of neuroscience research*, 95(1-2), 24–39. <https://doi.org/10.1002/jnr.23809>
90. McGregor, G., & Harvey, J. (2018). Regulation of Hippocampal Synaptic Function by the Metabolic Hormone, Leptin: Implications for Health and Neurodegenerative Disease. *Frontiers in cellular neuroscience*, 12, 340. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00340>
91. Mujica, F. G. (2017). Insulina. Estructura, síntesis, secreción, depuración y degradación (Revisión). *Vitae: Academia Biomédica Digital*, 71, 1. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6431287>
92. Muramatsu K. (2020). Diabetes Mellitus-Related Dysfunction of the Motor System. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7485. <https://doi.org/10.3390/ijms21207485>
93. Nolan, M., Scott, C., Hof, P. R., & Ansorge, O. (2024). Betz cells of the primary motor cortex. *The Journal of comparative neurology*, 532(1), e25567. <https://doi.org/10.1002/cne.25567>
94. Novelli, E. L. B., Diniz, Y. S., Galhardi, C. M., Ebaid, G. M., Rodrigues, H. G., Mani, F., Fernandes, A. M., Cicogna, A. C., & Filho, J. L. V. B. N. (2007). Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory Animals*, 41(1), 111-119. <https://doi.org/10.1258/00236770779399518>
95. Oana, F., Takeda, H., Hayakawa, K., Matsuzawa, A., Akahane, S., Isaji, M., & Akahane, M. (2005). Physiological difference between obese (fa/fa) Zucker rats and lean Zucker rats concerning adiponectin. *Metabolism: clinical and experimental*, 54(8), 995–1001. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.02.016>
96. Ojeda, S. R., & Skinner, M. K. (2006). Puberty in the rat. In *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction* (pp. 2061-2126). Elsevier Inc.. <https://doi.org/10.1016/B978-012515400-0/50043-9>
97. O'Malley, D., MacDonald, N., Mizielinska, S., Connolly, C. N., Irving, A. J., & Harvey, J. (2007). Leptin promotes rapid dynamic changes in hippocampal dendritic morphology. *Molecular and cellular neurosciences*, 35(4), 559–572. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2007.05.001>
98. Owens, D. R. (2006). Spontaneous, Surgically and Chemically Induced Models of Disease. En *Elsevier eBooks* (pp. 711-732). <https://doi.org/10.1016/b978-012074903-4/50026-1>
99. Papale, A. E., & Hooks, B. M. (2018). Circuit changes in motor cortex during motor skill learning. *Neuroscience*, 368, 283–297. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.09.010>
100. Park, H. K., & Ahima, R. S. (2014). Leptin signaling. *F1000prime reports*, 6, 73. <https://doi.org/10.12703/P6-73>
101. Park, S. Y., Gautier, J. F., & Chon, S. (2021). Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes & metabolism journal*, 45(5), 641–654. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0220>
102. Paxinos, G., & Watson, C. (1997). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*.
103. Paz-Filho G. J. (2016). The Effects of Leptin Replacement on Neural Plasticity. *Neural plasticity*, 2016, 8528934. <https://doi.org/10.1155/2016/8528934>
104. Peters, A. J., Liu, H., & Komiyama, T. (2017). Learning in the Rodent Motor Cortex. *Annual review of neuroscience*, 40, 77–97. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031407>

105. Petit, T. L., LeBoutillier, J. C., Gregorio, A., & Libstug, H. (1988). The pattern of dendritic development in the cerebral cortex of the rat. *Brain research*, 469(1-2), 209–219. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(88\)90183-6](https://doi.org/10.1016/0165-3806(88)90183-6)
106. Piché, M. E., Tchernof, A., & Després, J. P. (2020). Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circulation research*, 126(11), 1477–1500. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316101>
107. Plotsky P M, Thrivikraman K V, Watts A G, Hauger R L (1992). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis function in the Zucker obese rat. *Endocrinology* 130:1931–1941. <https://doi.org/10.1210/endo.130.4.1312431>
108. Puelles, López, L. P., Pérez, S. M., & De la Torre, M. M. (2008). *Neuroanatomía*. Ed. Médica Panamericana.
109. Puga y Colmenares León, M. (2019). Efectos de la sección unilateral del nervio ovárico superior sobre la pubertad de la rata obesa Zucker. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla <https://hdl.handle.net/20.500.12371/4488>
110. Puga Y Colmenares, M. C., Trujillo Hernández, A., & Morales-Ledesma, L. (2021). Unilateral section of the superior ovarian nerve induces first ovulation in the Zucker fatty (fa/fa) rat. *General and comparative endocrinology*, 300, 113636. <https://doi.org/10.1016/j.yqcen.2020.113636>
111. Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Hall, W., LaMantia, A., & White, L. (2015). *Neurociencia* (5.ª ed.). EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA. pp. 353-450.
112. Ramón, R.F., Mansilla O. A. & Rivera C. A. (2019). Neurofisiología, Organización corteza. Facultad de Medicina. UNAM. Estado de México, México Sitio web: <http://www.facmed.unam.mx/Libro-NeuroFisio/08bCerebroOrg/CortezaOrg.html>
113. Raut, S.K., & Bandawane, D.D. (2018). A Systematic Review on Animal Models of Metabolic Syndrome. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*; 6 (1): 2089-98
114. Redondo-Castro, E., Torres-Espín, A., García-Álías, G., & Navarro, X. (2013). Quantitative assessment of locomotion and interlimb coordination in rats after different spinal cord injuries. *Journal of neuroscience methods*, 213(2), 165–178. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2012.12.024>
115. Reyes, J. A. O., & Plancarte, A. A. (2008). BASES MOLECULARES DE LAS ACCIONES DE LA INSULINA. *REB. Revista de Educación Bioquímica*, 27(1), 9-18. <https://biblat.unam.mx/hevila/REBRevistadeeducacionbioquimica/2008/vol27/no1/3.pdf>
116. Rivara, C. B., Sherwood, C. C., Bouras, C., & Hof, P. R. (2003). Stereologic characterization and spatial distribution patterns of Betz cells in the human primary motor cortex. *The anatomical record. Part A, Discoveries in molecular, cellular, and evolutionary biology*, 270(2), 137–151. <https://doi.org/10.1002/ar.a.10015>
117. Saiki, A., Kimura, R., Samura, T., Fujiwara-Tsukamoto, Y., Sakai, Y., & Isomura, Y. (2014). Different modulation of common motor information in rat primary and secondary motor cortices. *PloS one*, 9(6), e98662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098662>
118. Sam S. (2018). Differential effect of subcutaneous abdominal and visceral adipose tissue on cardiometabolic risk. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 33(1), 10.1515/hmbci-2018-0014. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-0014>
119. Sánchez, J. C. (2005). Perfil fisiológico de la leptina. *Colombia Medica*, 36(1). <https://doi.org/10.25100/cm.v36i.1.332>
120. Sanz-Pastor, A. G., Gómez-Gordo, M., Guerra, A. L., & González-Albarrán, O. (2024). Eje hipotálamo-hipofisario. Regulación neurohormonal, implicaciones patológicas,

- pruebas funcionales hipofisarias, indicaciones e interpretación. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 14(16), 923-932. <https://doi.org/10.1016/j.med.2024.08.010>
121. Schiavo, A., Martins, L. A., Wearick-Silva, L. E., Orso, R., Xavier, L. L., & Mestriner, R. G. (2023). Can anxiety-like behavior and spatial memory predict the extremes of skilled walking performance in mice? An exploratory, preliminary study. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 17, 1059029. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1059029>
  122. Segura, R. K. V., Barenque, L. C., & Van Der Goes, T. I. F. (2018). Las espinas dendríticas, su función y algunas alteraciones. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 61(1), 46-55. <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2018/un181f.pdf>
  123. Seibenhener, M. L., & Wooten, M. C. (2015). Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (96), e52434. <https://doi.org/10.3791/52434>
  124. Serrano, D. C., & Navarro, P. B. (2024). Introducción al encéfalo. <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/corteza-motora>
  125. Shinotsuka, T., Tanaka, Y. R., Terada, S. I., Hatano, N., & Matsuzaki, M. (2023). Layer 5 Intratelencephalic Neurons in the Motor Cortex Stably Encode Skilled Movement. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 43(43), 7130–7148. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0428-23.2023>
  126. Shiraishi, T., Sasaki, K., Niiijima, A., & Oomura, Y. (1999). Leptin effects on feeding-related hypothalamic and peripheral neuronal activities in normal and obese rats. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 15(7-8), 576–579. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(99\)00088-x](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(99)00088-x)
  127. Sisk, C. L., & Zehr, J. L. (2005). Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Frontiers in neuroendocrinology*, 26(3-4), 163–174. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2005.10.003>
  128. Soria Fregozo, C., & Pérez Vega, M. I. (2012). Actin-binding proteins and signalling pathways associated with the formation and maintenance of dendritic spines. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 27(7), 421–431. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.10.005>
  129. Spruston N. (2008). Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(3), 206–221. <https://doi.org/10.1038/nrn2286>
  130. Sui, S. X., Ridding, M. C., & Hordacre, B. (2020). Obesity is Associated with Reduced Plasticity of the Human Motor Cortex. *Brain sciences*, 10(9), 579. <https://doi.org/10.3390/brainsci10090579>
  131. Thevis, M., Thomas, A., & Schänzer, W. (2010). Insulin. *Handbook of experimental pharmacology*, (195), 209–226. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-79088-4\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-540-79088-4_10)
  132. Tomassoni, D., Martinelli, I., Moruzzi, M., Micioni Di Bonaventura, M. V., Cifani, C., Amenta, F., & Tayebati, S. K. (2020). Obesity and Age-Related Changes in the Brain of the Zucker Leprfa/fa Rats. *Nutrients*, 12(5), 1356.
  133. Tosini G. (2007). Locomotor activity in rodents. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 362, 95–101. [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-257-1\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-257-1_6)
  134. Tropp, J., & Markus, E. J. (2001). Sex differences in the dynamics of cue utilization and exploratory behavior. *Behavioural brain research*, 119(2), 143–154. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(00\)00345-4](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(00)00345-4)
  135. Ullán Serrano, J. (2012). *Neuroanatomía* (5.<sup>a</sup> ed.). <https://doi.org/10.3390/nu12051356> Ullán Serrano.pp. 351-405.

136. Utrilla-Ramos, V. A., Mendoza Valero, M. D., Robles Soto, R., Domínguez Juárez, L., Ojeda Nani, V., Sandoval Romero, M. C., & Silva Gómez, A. B. (2024). Obese male Zucker rats show basilar dendritic retraction in the medial prefrontal cortex. *Heliyon*, 10(22), e40210. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40210>
137. Uysal, N., Agilkaya, S., Sisman, A. R., Camsari, U. M., Gencoglu, C., Dayi, A., Aksu, I., Baykara, B., Cingoz, S., & Kiray, M. (2017). Exercise increases leptin levels correlated with IGF-1 in hippocampus and prefrontal cortex of adolescent male and female rats. *Journal of chemical neuroanatomy*, 81, 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2017.02.004>
138. Valverde F. (2002). Estructura de la corteza cerebral. Organización intrínseca y análisis comparativo del neocórtex [Structure of the cerebral cortex. Intrinsic organization and comparative analysis of the neocortex]. *Revista de neurología*, 34(8), 758–780. <https://doi.org/10.33588/rn.3408.2002088>
139. Vázquez-Jiménez, J. G., Roura-Guiberna, A., Jiménez-Mena, L. R., & Olivares-Reyes, J. A. (2017). El papel de los ácidos grasos libres en la resistencia a la insulina. *Gaceta Médica de México*, 153(7). <https://doi.org/10.24875/gmm.17002714>
140. Vinson G. P. (2009). The adrenal cortex and life. *Molecular and cellular endocrinology*, 300(1-2), 2–6. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.09.008>
141. Wang, B., Chandrasekera, P. C., & Pippin, J. J. (2014). Leptin- and leptin receptor-deficient rodent models: relevance for human type 2 diabetes. *Current diabetes reviews*, 10(2), 131–145. <https://doi.org/10.2174/1573399810666140508121012>
142. Welniarz, Q., Dusart, I., Gallea, C., & Roze, E. (2015). One hand clapping: lateralization of motor control. *Frontiers in neuroanatomy*, 9, 75. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00075>
143. White, B. D., Corll, C. B., & Porter, J. R. (1989). The metabolic clearance rate of corticosterone in lean and obese male Zucker rats. *Metabolism: clinical and experimental*, 38(6), 530–536. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(89\)90212-6](https://doi.org/10.1016/0026-0495(89)90212-6)
144. Whitlock J. R. (2017). Posterior parietal cortex. *Current biology: CB*, 27(14), R691–R695. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.06.007>
145. Wilcox G. (2005). Insulin and insulin resistance. *The Clinical biochemist. Reviews*, 26(2), 19–39.
146. Wong, S. K., Chin, K. Y., Suhaimi, F. H., Fairus, A., & Ima-Nirwana, S. (2016). Animal models of metabolic syndrome: a review. *Nutrition & metabolism*, 13, 65. <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0123-9>
147. World Health Organization: WHO. (2024, 1 marzo). Obesidad y sobrepeso. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
148. Yamashita, T., Murakami, T., Iida, M., Kuwajima, M., & Shima, K. (1997). Leptin receptor of Zucker fatty rat performs reduced signal transduction. *Diabetes*, 46(6), 1077–1080. <https://doi.org/10.2337/diab.46.6.1077>
149. Yokoi, N., Hoshino, M., Hidaka, S., Yoshida, E., Beppu, M., Hoshikawa, R., Sudo, K., Kawada, A., Takagi, S., & Seino, S. (2013). A Novel Rat Model of Type 2 Diabetes: The Zucker Fatty Diabetes Mellitus ZFDM Rat. *Journal of diabetes research*, 2013, 103731. <https://doi.org/10.1155/2013/103731>
150. Yuste Rafael, 2010 “Dendritic Spines” The MIT Press, Cambridge, Massachusetts.
151. Zhang, F., Chen, Y., Heiman, M., & Dimarchi, R. (2005). Leptin: structure, function and biology. *Vitamins and hormones*, 71, 345–372. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(05\)71012-8](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(05)71012-8)

152. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372, 425–432 (1994). <https://doi.org/10.1038/372425a0>
153. Zhou, Y., & Rui, L. (2013). Leptin signaling and leptin resistance. *Frontiers of medicine*, 7(2), 207–222. <https://doi.org/10.1007/s11684-013-0263-5>
154. Zucker, L. M., & Zucker, T. F. (1961). FATTY, A NEW MUTATION IN THE RAT. *Journal of Heredity*, 52(6), 275–278. <https://doi:10.1093/oxfordjournals.jhered.a107093>



Sociedad Mexicana de  
Ciencias Fisiológicas A.C.

## LXVI CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS, A.C.

17-21 de septiembre 2023, Puebla, Pue.



### La Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas A. C.

Otorga la siguiente

# CONSTANCIA

a:

**Domínguez Juárez Lesly, Sandoval Romero María Constelación, Mendoza Valero Martha Denice,  
Utrilla Ramos Vanessa Abigail, Robles Soto Ricardo, Silva Gómez Adriana Berenice, Ojeda Nani  
Valentín**  
por el trabajo presentado en formato de póster titulado:

*Las ratas hembra y macho Zucker obesas de 60 días de edad, expresan una disminución en la densidad de espinas  
dendríticas de neuronas de corteza motora*

como parte del LXVI Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas.  
17 al 21 de septiembre, 2023  
Puebla, Pue.

  
\_\_\_\_\_  
Dra. Carmen Cortés  
Presidenta



SOCIETY for  
NEUROSCIENCE



BUAP  
29 años  
ANIVERSARIO



Dana  
Foundation



Facultad de Ciencias Químicas BUAP

LA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y EL LABORATORIO DE NEUROFARMACOLOGÍA DE LA  
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

Otorgan la presente:

## CONSTANCIA

a:

*Lesly Domínguez Juárez*

Por la presentación del trabajo:

*Como se expresan las neuronas piramidales de corteza motora en la rata  
Zucker obesa (fa/fa) en hembras y machos postpúberes.*

En el marco de la SEMANA INTERNACIONAL DEL CEREBRO 2024, llevada a cabo los días 11, 12 y  
13 de marzo del 2024 en la Facultad de Ciencias Químicas-BUAP

Valor curricular de *10* créditos



*Jorge Raúl Cerna Cortés*

*Daniel Limón Pérez de León*

**Dr. Jorge Raúl Cerna Cortés**

**Dr. I. Daniel Limón Pérez de León**

Director de la Facultad de Ciencias Químicas BUAP 78 . Jefe del laboratorio de Neurofarmacología-BUAP

