



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

Agresión territorial y bases neuroendocrinas

T E S I N A
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
B I Ó L O G O
P R E S E N T A:
ARMANDO RODRIGUEZ MARTELL

DIRECTORA DE TESINA:
DRA. JUNA ALBA LUIS DÍAZ

LOS REYES IZTACALA, JULIO DEL 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	1
RESUMEN.....	2
CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN	3
CAPITULO 2: ANTECEDENTES	5
CAPITULO 3: JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS Y MÉTODOS.	7
CAPITULO 4: BASES HORMONALES DE LA AGRESIÓN TERRITORIAL	9
Agresión territorial	9
Agresión territorial en roedores	9
Agresión territorial en aves	11
Hormonas esteroides	12
Síntesis	13
Mecanismo de acción.....	15
Testosterona	17
Efectos de la testosterona en la organización y activación cerebral	18
Testosterona y agresión territorial en roedores	19
Testosterona y agresión territorial en aves	22
Estrógenos.....	25
Estrógenos y agresión territorial	26
Dehidroepiandrosterona	28
Regulación neural de la agresión	30
Relación negativa entre testosterona y agresión	35
CAPITULO 5: NEUROESTEROIDES	37
La arginina-vasopresina y la relación dominante- subordinado en la conducta agresiva.....	39
CAPITULO 6: FOTOPERIODO Y AGRESIÓN TERRITORIAL	42
CAPITULO 7: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	45
CAPITULO 8: LITERATURA CITADA.....	49

AGRADECIMIENTOS

“Constantia fundamentum est omnium virtutum”

A mi padre, a quien debo la inspiración que provoca en mí, al comportarse como el viento, tan libre, tan volátil, evocándome la libertad de hacer lo que amo.

A mi Madre, por su ejemplo de responsabilidad y perseverancia, así como por la calidad humana que ha inyectado, en lo más profundo de mí ser, haciendo posible mi formación como ser humano.

A mi Hermana, por la visión que ha estimulado en mí, a mi tutora Juanita que me apoyo incondicionalmente todo el tiempo, a padre el uno, el todo, la fuerza que anima todas las cosas y que me ha conferido la posibilidad de estudiar este complicado universo, gracias.

El universo, un inmenso vitalismo

RESUMEN

La agresión territorial es un comportamiento universal en los vertebrados y tiene una importante función biológica en la sobrevivencia de las especies. Entre los roedores, la rata de laboratorio (*Rattus norvegicus*) y en las aves, el gorrión melódico (*Melospiza melodía*), han sido los modelos más estudiados. Los resultados de estos estudios señalan que la testosterona (T) es la principal hormona esteroide que regula este comportamiento. Sin embargo, T puede ser transformada a nivel neural en dihidrotestosterona o estradiol (E₂), y así ejercer sus efectos uniéndose a receptores androgénicos o estrogénicos. Aunado a esto, esteroides como la dehidroepiandrosterona (DHEA), puede ser sintetizada en el cerebro, para derivarse en andrógenos y E₂. Estas hormona ejercen sus efectos en áreas como el área preóptica media (MPOA), la base del núcleo de la estría terminal (BNST), el septo lateral (LS) y el hipotálamo ventromedial (VMH). En las aves BNST, LS y la parte central del cerebro, incluyendo la sustancia gris central, participan en la regulación de la agresión territorial. En las aves cantoras, el sistema de control del canto, también ha sido relacionado con la regulación de esta conducta. Se concluye, que la agresión territorial es una conducta compleja, que no sólo es regulada por la T de origen gonadal, hormonas esteroides provenientes de las glándulas suprarrenales y el tejido cerebral, también participan en la regulación de esta conducta. Además, aunque T es necesaria para la exhibición de la agresión territorial, múltiples factores sociales, como el apareamiento, el estrés, la experiencia de lucha, entre otros, modulan el despliegue de esta conducta.

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN

La agresión es un comportamiento social que se presenta en todos los organismos, esta conducta tiene un amplio rango de funciones adaptativas, por lo cual es de gran importancia conocer y entender los mecanismos que la regulan, así como la función que tiene este comportamiento, en la adaptación y supervivencia de las especies. La conducta agresiva es desplegada cuando los intereses de dos o más individuos entran en conflicto, como es el caso de la competencia por recursos limitados, la pareja y el territorio (Soma *et al.*, 2002). La agresión se define como el comportamiento que tiene la intención de infringir un daño físico a otro individuo (Moyer, 1971).

La agresión puede clasificarse en varios subtipos, dependiendo de las condiciones en las cuales se presenta; agresión depredadora, agresión intrasexual, inducida por miedo, por irritabilidad, maternal y agresión territorial. Aunque estos subtipos de agresión comparten pautas conductuales, los factores ambientales que las evocan y los sustratos biológicos que subyacen a estas conductas son diferentes (Moyer, 1971). Una clasificación más simplificada de esta conducta fue propuesta por Blanchard y Blanchard (1988), quienes mencionan que la agresión puede ser defensiva y ofensiva. En la agresión ofensiva están incluidas aquellas conductas que son exhibidas por un individuo que ataca a otro, por ejemplo, mordiscos, zarpazos, embestidas, aleteos, entre otras. Mientras que en la agresión defensiva se consideran las conductas que muestra un organismo cuando es atacado, por ejemplo, huir.

Uno de los elementos centrales de la teoría de la selección sexual es que los individuos compiten por los recursos usando territorios para asegurar la provisión de alimentos y el acceso a la pareja (Darwin, 1859).

Aunque generalmente, la agresión territorial es relacionada con la testosterona (T), esta relación es mucho más compleja y con frecuencia depende de factores estacionales y sociales. Además, la T es

una hormona dinámica que puede cambiar rápidamente durante un sólo encuentro agresivo. Por otra parte, en aves como los gorriones cantores (*Melospiza melodia*), se han observado altos niveles de agresión fuera de la estación reproductiva, cuando los testículos están en un estado de regresión y las concentraciones periféricas de T son prácticamente indetectables. Por consiguiente, esta agresión parece no depende de la T gonadal (Winfield, 1994; Balthazar, 2010). Es así, como algunos estudios señalan que la agresión territorial no necesariamente es dependiente de la T producida en las gónadas, debido a que regiones neurales implicadas en la regulación de esta conducta, como MPOA y las glándulas suprarrenales pueden aportar hormonas esteroides que pueden metabolizarse a T (Winfield 1994; Balthazar, 2010).

CAPITULO 2

ANTECEDENTES

El origen de la territorialidad se encuentra asociado a la delimitación de recursos, por lo tanto la competencia por los recursos tiende a incrementar la agresividad aunque esta no siempre es expresada a través de la agresión, pero frecuentemente es la causa de tales comportamientos. Es así como la agresión podría ser proporcional a la intensidad de la competencia y defendibilidad permitida, dependiendo directamente del suplemento del alimento requerido en cuestión, relacionada con la productividad, la natalidad, mortalidad y otras características ecológicas de la especie (Jerram, 1964). Es decir, cuando un territorio presenta alimento limitado se esperara una fuerte competencia para su obtención, mientras que cuando la cantidad de alimento es abundante no existe competencia, pero sí la disponibilidad de alimento y la densidad poblacional son bajas, entonces, la defensa de la comida será el primer factor de territorialidad (Jerram, 1964).

Se ha planteado, que la territorialidad participa en la regulación de la densidad poblacional en algunas especies (Kluyver y Tinbergen, 1953; Gibb, 1956; Tinbergen, 1957; Orians, 1961; Tompa, 1962; Wynne-Edwards, 1962) planteó la hipótesis que la territorialidad y gran parte del comportamiento agonístico ritualizado que presentan algunas especies, ha evolucionado como un mecanismo de control poblacional, entonces este proceso llevó a la extinción de poblaciones no territoriales y la supervivencia de aquellas que si lo eran. Sin embargo, Brown (1963) señala que este argumento falla, porque no toma en cuenta, el hecho de que los cambios en la frecuencia de genes son el resultado de ventajas competitivas, que resultan en genotipos individuales, más que los de todo un grupo. Además, de que no explica, cómo evolucionó la territorialidad en las poblaciones primitivas, tampoco explica, las diferencias de territorialidad exhibidas entre grupos de especies que comparten zonas geográficas y grupos filogenéticamente relacionados.

En las aves se observan dos clases de territorialidad, simple y compleja; un ejemplo de

territorialidad simple es observado en el cormorán (*Phalacrocorax penicillatus*), en estas aves los nidos se localizan a lo largo de la costa del pacífico de Norte América, en las islas y acantilados. Al inicio de la temporada de crianza, el macho emite una señal de advertencia que delimita un área un poco más grande del espacio que ocupará el futuro nido, este espacio también es usado para aparearse y en sí constituye el territorio (Williams, 1942).

La territorialidad compleja fue reportada por primera vez por Patterson (1952), en el urogallo (*Centrocercus urophasianus*), el cual presenta un sistema de apareamiento de tipo lek o arena. Un lek o arena es un área de apareamiento compartida y resguardada varios machos. En este territorio los machos exhiben conductas de cortejo y se establece una gran competencia por las hembras. El gallo europeo habita por más de un año en grupos sociales predominante de un solo sexo, dentro del cual se establecen jerarquías. Los machos dominantes están rodeados por machos subordinados o guardias, las hembras aceptan copular usualmente con un macho dominante, por lo que la agresividad, es un factor importante para que un macho obtenga una posición dominante. La competencia por la jerarquía de dominante, ocasiona que las peleas en el lek sean comunes. En el periodo de apareamiento todos los machos de una arena defienden este territorio comunal. La anidación es realizada únicamente por la hembra, quien anida en un área alejada del lek, con suficiente suministro de agua y comida. En el verano los machos y hembras que no se reprodujeron emigran a otras áreas con disponibilidad de alimento (Patterson, 1952).

CAPITULO 3

JUSTIFICACIÓN

Aunque varios estudios han sido realizados con el objetivo de establecer los mecanismos neuroendocrinos que regulan la agresión territorial y la influencia de los factores sociales y ambientales en esta conducta, no existen revisiones recientes en nuestro idioma, que conjunten la información más relevante acerca de este tema. Por esta razón se realizó esta revisión bibliográfica, que proporcionará al lector, un panorama general de los conocimientos básicos de la agresión territorial, en los roedores y las aves.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión bibliográfica de las bases neuroendocrinas que regulan la agresión territorial en los roedores y las aves.

OBJETIVOS PARTICULARES

Establecer que hormonas están implicadas en la regulación de la agresión territorial.

Investigar que estructuras neurales participan en la regulación de la agresión territorial.

Mencionar que neurosteroides reportados en la bibliografía han sido relacionados con esta conducta.

MÉTODOS

Para cumplir con los objetivos planteados en la presente tesina, se realizó una revisión de libros especializados en conducta agresiva, así como tesis, fuentes electrónicas formales de información y revistas internacionales como *Journal of Ethology*, *Animal Behavior*, *Hormones and Behavior*, y buscadores científicos como, *Web of science*, utilizando como criterio de selección el tema de la agresión territorial y sus bases neuroendocrinas en aves y roedores. La información, datos y procedimientos realizados se describieron y analizaron ordenadamente.

CAPITULO 4

BASES HORMONALES DE LA AGRESIÓN TERRITORIAL

Agresión territorial

La agresión territorial es una de las conductas más estudiadas, esta conducta es desplegada cuando un macho o una hembra defienden un área sociogeográfica de individuos coespecíficos, y a veces de otros de diferente especie. (Wingfield *et al.*, 2001; Wingfield y Soma., 2002; Trainor y Sisk, 2009).

Varios factores determinan que los individuos de una especie sean territoriales o no, entre estos factores se encuentran, la densidad de organismos coespecíficos, abundancia y distribución alimento y de los niveles de energía almacenados. Los animales despliegan una variedad de comportamientos para advertir a su oponente la delimitación de su territorio; algunas especies utilizan colores brillantes, sonidos o marcajes, que a veces son insuficientes para detener a los intrusos. Cuando estos mecanismos de advertencia no funcionan es desplegada la agresión, manifiesta en una contienda física, entonces la agresión territorial constituye un mecanismo primario, para defender un área determinada. (Trainor y Sisk, 2009).

Agresión territorial en roedores

Los roedores son el orden más numeroso de mamíferos, existen alrededor de 2290 especies y los más comunes son ratones, ratas, ardillas, hámsteres, gerbos y conejillos de indias. Entre estos, el ratón de laboratorio ha sido uno de los roedores más utilizados para establecer la relación agresión-hormonas. Asimismo, en el análisis de la agresión territorial ratones y ratas de laboratorio son los modelos más empleados con el paradigma residente-intruso, el cual consiste en simular una intrusión territorial de un individuo no familiar (Wingfield y Soma, 2002).

Bajo condiciones naturales y semi-naturales los roedores viven en unidades reproductivas conformadas por un macho dominante y una o varias hembras con su progenie, y ocasionalmente, algunos machos subordinados. Los machos que alcanzan la pubertad son normalmente expulsados, por medio de comportamientos agresivos del macho dominante. Mientras que las hembras pueden quedarse o emigrar o formar nidos comunales, pero algunas veces pueden competir fuertemente por oportunidades de reproducción, desplegando agresión territorial (Palanza *et al.*, 2005).

Ante la conducta agresiva de un individuo, el oponente puede desplegar conductas de sumisión, como mostrar el vientre, dejarse montar e inclusive permitir ser olfateado de los genitales (Palanza *et al.*, 2005). La exhibición de estas conductas evita la agresión física y permiten establecer relaciones de dominancia y subordinación (Palanza *et al.*, 2005).

En los hámsteres sirios (*Mesocricetus auratus*) tanto el macho como la hembra presentan comportamiento agresivo, no obstante, la respuesta es más intensa en hembras que en machos, estos difieren de las ratas y los ratones con respecto al número de funciones endocrinas, en hámsteres la glándula adrenal es usualmente más grande y más activa en las machos que en hembras (Delville *et al.*, 2000).

Los machos del hámster sirio exhiben conductas agresivas, por primera vez, a los 20 días de edad, aunque estas conductas forman parte de una pelea de juego (Goldman, 2001), durante la cual adquieren coordinación de los movimientos propios de la lucha durante las etapas juveniles (Delville *et al.*, 2000).

Los hámsteres juveniles despliegan agresión verdadera cuando intentan establecer independencia territorial, siendo potencialmente expuestos a estrés social por sus dominantes coespecíficos. En este roedor machos y hembras muestran niveles de agresión superiores a los observados en otros roedores de laboratorio, siendo notorio que en esta especie la hembra exhibe mayor agresión que el macho (Delville *et al.*, 2003).

La especie de vida libre de la que derivó la rata de laboratorio, vive en colonias o grupos que se reproducen de marzo a septiembre, la proporción de sexos es de 1:1, en su organización social

existen machos alfa, los cuales se presentan como competidores sexuales primarios que repelen a los machos subordinados e impiden que se acerquen a las hembras (Barnett, 1975).

En condiciones de laboratorio, cuando cohabitan con otros machos de la especie, muestran poca agresión. No obstante, la conducta agresiva es activada, cuando son puestos a cohabitar con una hembra o son expuestos a olores de una hembra en estro. Estos estímulos ocasionan un aumento en la producción de T que desencadena el comportamiento agonístico (Kevin, 1981).

Agresión territorial en aves

Las aves, es uno de los grupos de vertebrados más diversos, existen alrededor de 9000 especies, que viven en diferentes hábitats, como son desiertos, tundra ártica y selva tropical, aproximadamente 5300 especies pertenecen al orden de los Paseriformes. Muchas aves son terrestres y diurnas, unas establecen residencias estables, mientras que las migratorias regresan a su territorio reproductivo, cada año. Las aves, a diferencia de los roedores, son relativamente fáciles de estudiar en su hábitat natural, por lo cual en este grupo se han realizado tanto estudios en campo, como en el laboratorio (Soma *et al.*, 2002; Soma, 2006).

Las aves han desarrollado una diversidad de sistemas sociales tanto en especies coloniales, como en territoriales, lo cual permite hacer estudios comparativos, en aspectos conductuales y fisiológicos (Soma y Wingfield, 1999; Goodson *et al.*, 2005a). Además, algunas especies de aves son altamente territoriales, por lo que constituyen modelos ideales en el estudio de la agresión territorial.

El canto es una característica principal en el despliegue de la agresión territorial, diversas aves utilizan frecuencias bajas y sonidos ásperos para expresar comportamiento agresivo indicando la intención agresiva y la motivación para atacar (Soma y Wingfield, 1999; Goodson *et al.*, 2005a).

La etóloga Nice (1943) llevó a cabo estudios de agresión territorial en los gorriones cantores, un ave americana. Nice, marcó a machos con bandas de colores, utilizando combinaciones únicas, lo cual le permitió realizar observaciones detalladas de estas aves por varios años. Sus observaciones aportaron descripciones de la agresión territorial; posturas y vocalizaciones. Por ejemplo, los

gorriones cantores durante los conflictos territoriales utilizan cantos, posturas específicas, agitación de las alas, esponjado de las plumas, así como el contacto físico. Nice, también describió los patrones de comportamiento territorial que se presentan en diferentes épocas del año, así como el desarrollo de los mismos en aves juveniles. Además, realizó una interpretación de esta conducta integrando factores como la ecología. Estos conocimientos fueron de gran utilidad cuando se estudiaron los mecanismos hormonales y neurales que regulan el comportamiento agresivo en estos gorriones cantores (Soma, 2006).

En otra investigación realizada en campo, se estudió la agresión exhibida por los machos del gorrión cantor en vida libre, a través de la intrusión territorial simulada, usando “playback” de cantos y trampas de presa viva durante 120 minutos (Wingfield, 1985). Esta simulación que combinó estímulos visuales y auditivos provocaron una robusta respuesta agresiva. Los resultados mostraron que los machos expuestos a la intrusión simulada tuvieron niveles de T en plasma significativamente más altos que los machos control (Wingfield y Wada, 1989).

Hormonas esteroides

Los esteroides son pequeñas moléculas lipofílicas que tienen la capacidad de moverse fácilmente, entre células y tejidos., Entre las hormonas esteroides más conocidas, se encuentran la T, el E₂, progesterona y dihidrotestosterona (DHT) (Solomon *et al.*, 2008).

Una de las fuentes más importantes de las hormonas esteroides, es la gónada, aunque las glándulas adrenales, el tejido adiposo y el cerebro también sintetizan estas hormonas (Solomon *et al.*, 2008).

Las hormonas esteroides se pueden clasificar de acuerdo a su estructura química, por la fuente en la cual se producen y por las funciones fisiológicas que desempeñan. Por ejemplo, los esteroides gonadales también llamados esteroides sexuales, son sintetizados en el testículo y en el ovario. A este grupo pertenecen los andrógenos y los estrógenos, así como la progesterona. Los esteroides adrenales, son producidos en la corteza suprarrenal e incluyen a los glucocorticoides y mineralcorticoides, los cuales en conjunto conforman el grupo de los corticoesteroides (Solomon *et*

al., 2008)

Síntesis

Muchos de los procesos esteroidogénicos ocurren en la corteza adrenal, la cual está histológicamente y funcionalmente dividida en tres zonas concéntricas, la externa llamada glomerular, la intermedia o acicular y la zona central o reticular. En cada zona se sintetizan esteroides específicos, mineralcorticoides, glucocorticoides y andrógenos débiles (Stocco, 2001). De igual manera las hormonas esteroides pueden ser sintetizadas en los testículos, ovarios, cerebro, placenta y tejido adiposo.

El colesterol es el precursor obligado de la síntesis de esteroides, éste puede producirse *de novo* o también derivarse de las lipoproteínas plasmáticas transportadoras de colesterol, así como las gotas citoplasmáticas de ésteres de colesterol que constituyen reservas intracelulares (Miller y Aoki, 1991).

Para iniciar la síntesis de esteroides, el colesterol debe de ser transportado a la mitocondria, por una proteína llamada (StAR), la cual forma puntos de contacto entre la membrana externa e interna de la mitocondria, ocasionando su fusión para facilitar el transporte de colesterol a la membrana interna. Una vez que el colesterol ha sido transportado a la mitocondria, su proteína acarreadora (StAR) sufre un cambio conformacional que evitará que pueda transportar mas moléculas de colesterol, regulando así el transporte del mismo (Stocco, 2001). Otras proteínas que actúan en el transporte de colesterol es el SCP2 (transportador proteico de colesterol), el cual se encarga de acarrear el colesterol desde las gotas lipídicas citoplasmáticas a la mitocondria, el SAP (polipéptido activador de esteroidogénesis), el SIP (la proteína inductora de la esteroidogénesis) y el TSPO (proteína translocadora), encontrándose esta última en tejidos altamente esteroidogénicos, (Stocco y Clark, 1996).

El primer paso en la síntesis de hormonas esteroides es la producción de pregnenolona a partir de colesterol, esta reacción es catalizada por un complejo multienzimático dependiente del citocromo

p-450, llamado P450_{scc} o desmolasa, la cual se encuentra unida a la membrana interna de la mitocondria y se encarga de fragmentar o escindir la cadena lateral de colesterol (Desmolasa o P450_{scc}) (Miller, 1988). Una vez que la pregnenolona ha sido sintetizada puede tomar dos rutas posibles: en la primera la pregnenolona, participa como un sustrato para la enzima hidroxisteroide deshidrogenasa (3β -HSD), la cual se encarga de producir progesterona, la enzima que participa en esta conversión puede encontrarse tanto en la mitocondria, como en el retículo endoplásmico liso, en la segunda ruta, la pregnenolona es transformada a 17-hidroxipregnenolona por medio de la enzima 17α -hidroxilasa (Stocco, 2001). Tanto la pregnenolona como la progesterona pueden formar precursores como el androstenediol y la androstenediona, para la producción de otras hormonas esteroides como la T o el E₂. La T y la androstendiona también sirven como sustratos para la producción de estrógenos como el E₂ y la estrona (Arakane *et al.*, 1998) (Fig 1).

Las rutas de biotransformación de las hormonas esteroides varían según la glándula en las que se producen, debido a la disponibilidad de las enzimas que intervienen en esta transformación. Por ejemplo, la 21 hidroxilasa es una enzima que sólo se encuentra en la corteza adrenal y es esencial para la biosíntesis de mineralocorticoides y glucocorticoides. Esta enzima es expresada en el retículo endoplásmico liso de las tres zonas adrenocorticales y es responsable de la conversión de la progesterona y de la 17α -hidroxiprogesterona a 11-desoxicorticosterona, a través de la ruta de los mineralcorticoides, así como la 11-desoxicortisol, a través de la vía de los glucocorticoides (Stocco, 2001).

En el testículo la producción de hormonas esteroides es regulada por la hormona luteinizante o (LH), la cual se une a su receptor en la membrana de las células de Leydig y estimula la producción de T *de novo* a partir de colesterol. La LH induce la expresión de las variantes de la enzima citocromo p450 y las deshidrogenasas involucradas en la síntesis de T. El andrógeno débil pregnenolona será transformado en androstenediona por medio del complejo enzimático 17α -hidroxilasa-C17-20-liasa, dependiente del citocromo P-450 (P-450_{c17}). Posteriormente, la androstenediona será convertida a T por medio de la 17β -hidroxisteroide deshidrogenasa (17β -

HSD) (Sasano *et al.*, 1988 ; Mindnich *et al.*, 2004, Fig. 1).

En el ovario la esteroidogénesis se inicia en las células de la teca, en la cual a partir de colesterol se sintetiza T, androstenediona y progesterona. Los andrógenos difunden hacia las células de la granulosa, que tienen las enzimas aromatasa y la 17β -HSD tipo 1 y 7 para biotransformar estas hormonas en estrógenos, principalmente 17β E₂ (Mindnich *et al.*, 2004).

En la esteroidogénesis una de las reacciones más notorias es la hidroxilación, proceso enzimático que requiere NADPH y O₂. Durante esta reacción uno de los átomos de O₂ queda unido al esteroide formando hidroxilo a la vez que se produce 1 molécula de agua (Stocco, 2001).

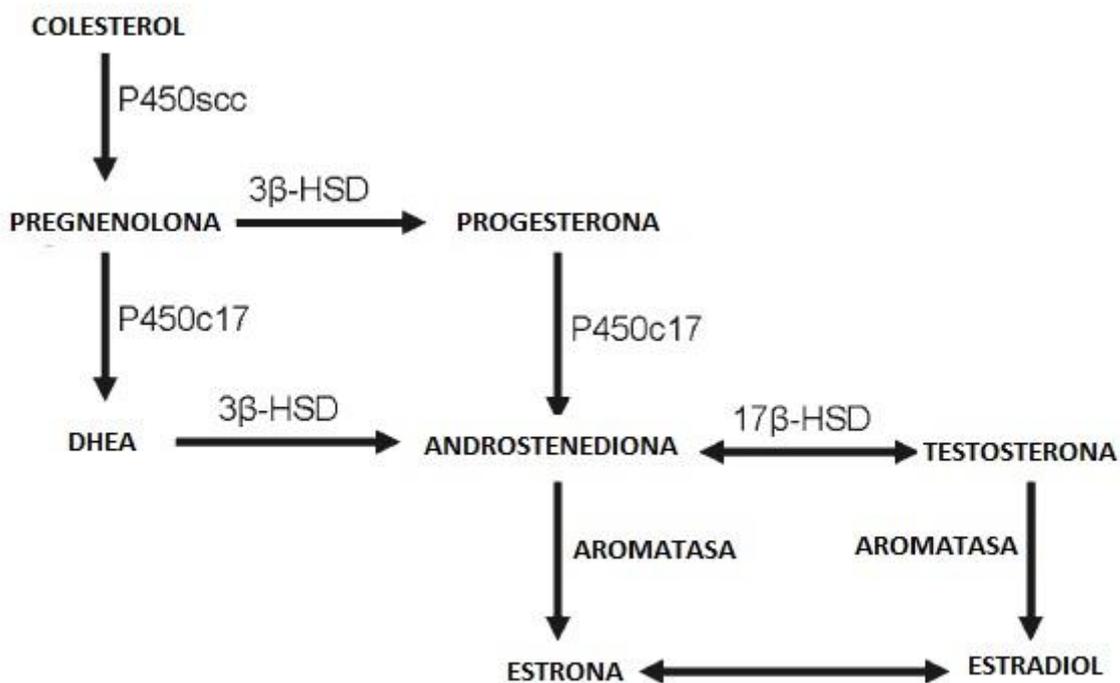


Figura 1: La síntesis de colesterol y las posibles rutas para la conversión a T, progesterona, DHEA y E₂ (Mindnich *et al.*, 2004).

Mecanismo de acción

Los esteroides, tienen blancos sobre los cuales actúan; una gran cantidad de células que tienen la capacidad de responder a la estimulación hormonal. Por ejemplo, varios grupos de neuronas en el

cerebro tienen receptores de esteroides que al unirse a estas hormonas provocan una respuesta conductual (Adkins-Regan, 2005). Estos tejidos cerebrales, como los blancos periféricos, expresan enzimas que metabolizan esteroides, determinando que metabolito será el esteroide activo, de esta forma los mecanismos de regulación de expresión de los genes de estas enzimas mantienen una relación importante entre los esteroides y la conducta (Razandi, 2003). Por esta razón, incluso los esteroides androgénicos o estrogénicos que son considerados irrelevantes en la regulación de la conducta, como la dehidroepiandrosterona (DEAH), no deben de ser ignorados, debido a que pueden ser metabolizados, y entonces tener un efecto importante en este comportamiento (Soma *et al.*, 2002).

Las hormonas esteroides pueden atravesar rápidamente las membranas de las neuronas y de las células de glía, dentro de las células existen moléculas receptoras, a las cuales se unen y las retienen. Estas moléculas son los receptores intracelulares de esteroides, se cree que existen 6 tipos de receptores a hormonas esteroides en los vertebrados: el receptor de progesterona (PR), el de andrógenos (AR), el de glucocorticoides (GR), el de mineralocorticoides (MR) y los dos tipos de receptores a estrógenos, α ($ER\alpha$) y β ($ER\beta$) (Balthazart, 2010).

Independientemente de lo que su nombre indica para cada receptor, estos no son siempre específicos, a un solo esteroide o categoría. Por ejemplo, en los mamíferos y probablemente, en las aves, los receptores de andrógenos pueden unir tanto a la T como a la 5α -DHT (Ogawa *et al.*, 1991).

El mecanismo general de acción de las hormonas esteroides comienza cuando estas alcanzan sus blancos a través de la vía sanguínea, uniéndose a proteínas acarreadoras, posteriormente, debido a su naturaleza lipofílica, atraviesan la membrana celular por simple difusión, para enseguida unirse a sus receptores, que actúan como mediadores claves en la acción de estas hormonas esteroides. Debido a que los receptores hormonales son considerados factores de transcripción intracelular éstos pueden ser activados por la unión específica de un ligando, para ejercer tanto efectos positivos como negativos en la expresión de los genes (Zilliacus *et al.*, 1995).

Después de la disociación de las chaperonas, el ligando del receptor puede unirse a secuencias de

DNA, en la vecindad de los genes blanco, llamados elementos de respuesta hormonales, estos elementos son pequeñas secuencias de DNA que comunican respuestas trasccripcionales directas a los genes adyacentes, de esta forma dichos elementos reclutan complejos receptores de hormonas que están disponibles para iniciar el remodelado de la cromatina para retransmitir, activar o reprimir señales a la maquinaria de transcripción de los genes. Cuando un gen es transcrito se produce RNA mensajero, a partir del cual habrán de sintetizarse proteínas específicas (Rachez *et al.*, 1999).

Testosterona

La testosterona, es uno de los andrógenos más estudiados, esta hormona es sintetizada principalmente en los testículos y los ovarios, aunque también es producida en pequeñas cantidades, en las glándulas suprarrenales y tejido cerebral. La T puede metabolizarse a DHT, transformación que es mediada por la enzima 5 α -reductasa o también ser convertida a E₂, con la participación de la aromatasa, como ya fue mencionado. La T es la hormona más abundante en el plasma de los machos de los mamíferos (Silverin *et al.*, 2004).

Aunque varios estudios han mostrado una correlación positiva entre la agresión territorial y los esteroides gonadales, específicamente la T, esta relación es más compleja y con frecuencia es modulada por factores ambientales y sociales (Trainor y Sisk, 2009).

El estudio de las bases hormonales de la conducta agresiva comienza con los experimentos realizados por Berthold en 1849; cuando Berthold, removió los testículos de pollos inmaduros, observó que éstos al crecer, no desarrollaron las características sexuales secundarias, ni el comportamiento típico de los machos. Específicamente los gallos capones (machos castrados) no emiten vocalizaciones, no se les desarrolla la cresta, tampoco presentan conducta de apareamiento y son incapaces de pelear con otros machos. Sin embargo, cuando a los gallos capones se les trasplantaron los testículos de otros gallos, restaurando las conexiones neurales y vasculares, se encontró un resurgimiento de la conducta sexual y agresiva. Con base en estos resultados, se concluyó que los testículos liberan una sustancia en la sangre, la cual afecta el comportamiento y el

desarrollo de las características sexuales (Soma, 2006; Trainor y Sisk, 2009).

La T influye en la conducta agresiva en dos etapas del desarrollo, en el periodo perinatal organizando el cerebro del macho, especialmente regiones neurales, como el área preóptica media, que participa en la regulación neural de la agresión. La forma en la que el cerebro del macho sea organizado, dependerá su respuesta (activación) a la testosterona o sus metabolitos en la edad adulta (Trainor y Sisk, 2009).

Efectos de la testosterona en la organización y activación cerebral

La T tiene dos efectos en el cerebro del macho, el de organización y el de activación. El primero ocurre en la etapa perinatal, en este periodo la T producida por el testículo es captada por diferentes regiones cerebrales. En las neuronas, esta hormona es transformada en E₂, por la enzima aromatasa. El E₂ induce la masculinización de regiones neurales, como el área preóptica media, los núcleos ventromedial y supraquiasmático, la amígdala, y la estría terminal. La T, es requerida durante el desarrollo perinatal para organizar los sustratos neuroendocrinos requeridos para respuestas del macho a esta hormona o sus metabolitos, durante la edad adulta. Estas respuestas constituyen el efecto de activación (Phoenix *et al.*, 1959).

La hipótesis de la organización-activación es apoyada por los resultados de varios experimentos; cuando machos del ratón de laboratorio son castrados el día de su nacimiento, la conducta agresiva no puede ser evocada en la etapa adulta, a pesar de la administración de T (Bronson y Desjardins, 1969). No obstante, si después de la castración son tratados con T, muestran niveles normales de agresividad en respuesta a esta hormona (Edwards, 1968; Bronson y Desjardins, 1970). Cuando hembras de la rata de laboratorio son ovariectomizadas, en el día de nacimiento y en la etapa adulta son tratadas T, despliegan agresividad. Estos resultados apoyan la hipótesis de que los andrógenos, específicamente la T, masculinizan el cerebro durante el periodo perinatal. Aunque parece ser que la etapa perinatal, es el periodo sensitivo a la T, este periodo es relativamente más largo. Por ejemplo, en el ratón de laboratorio la administración de T, en el día 10 del parto, a

machos castrados en el día de nacimiento, evoca en estos ratones, una débil conducta agresiva, en respuesta a la administración de esta hormona, en la etapa adulta. Esto no ocurre cuando la T es administrada entre los 12 y 24 días después del nacimiento (Bronson y Desjardins, 1970).

Testosterona y agresión territorial en roedores

En varias especies de mamíferos, se ha observado que los niveles de andrógenos, específicamente los de testosterona, se incrementan durante la estación reproductiva, debido a que los machos compiten por oportunidades de reproducción (Bales *et al.*, 2006). La conducta agresiva comienza cuando los machos alcanzan la madurez sexual y los testículos inician la producción de andrógenos (Bales *et al.*, 2006). Más evidencias de que los andrógenos facilitan la conducta agresiva han sido obtenidas de los estudios de manipulación hormonal; por ejemplo, en el hámster sirio, el ratón de laboratorio y la rata (*Rattus rattus*), la castración reduce la conducta agresiva, mientras que el reemplazo con testosterona la restaura (Albert *et al.*, 1986). Varios estudios señalan que la agresión territorial entre machos puede reducirse por medio de la castración y revertirse con el reemplazo de T (Payne y Swanson, 1972). Por ejemplo, Caldwell y colaboradores. (1984), mostraron que las ratas castradas de *Neotoma fuscipes* son tan agresivas como las intactas en campo abierto. No obstante, cuando a estas se les permite construir y defender territorios de manera individual, los machos intactos tienen una clara ventaja en relación a los machos castrados, sugiriendo que la T está involucrada en la agresión territorial (Monaghan y Glickman, 1992).

La primera vez que se reportó la relación agresión-T en roedores fue en 1938 por Uhrich, el cual demostró que la castración en ratas de laboratorio postpubertas, ocasiona un decremento en la conducta agresiva, y que la adición de T puede revertir dicho efecto. Este trabajo fue el parte aguas para que diversos experimentos se dirigieran a establecer la relación entre los andrógenos y la agresión.

Seward en 1945, observó que en la rata albina de laboratorio los patrones de la conducta agresiva aparecen en la pubertad. Asimismo, en los ratones de laboratorio ha sido señalado que el inicio de la

vida reproductiva coincide con la aparición de la agresión. Levy y King en 1953, demostraron que la agresión aparece precozmente en las ratas macho de laboratorio, cuando son tratadas con T. Edwards (1969), demostró que los ratones machos que son castrados 10 después del nacimiento, presentan un nivel de agresión significativamente más alto que los machos que son castrados en el día de nacimiento. Por otra parte, las ratas machos dominantes pierden este estatus social, cuando son castradas, recuperándolo después de la administración de T (Beach, 1945)

Un primer estudio realizado en el gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) indicó que la castración ocasiona una disminución en el nivel de agresión (Albert *et al.*, 1986). Mientras que Christenson y colaboradores en 1972, reportaron que en este roedor, la castración ocasiona un incremento en el despliegue de la conducta agresiva. Cabe mencionar, que estos estudios se realizaron utilizando metodologías diferentes; Christenson y colaboradores, indujeron agresión con aislamiento social, mientras que en el estudio de Albert y colaboradores, se utilizó como inductor de la agresión el apareamiento, condición experimental más acorde al concepto de territorialidad. Un estudio posterior realizado por Piña (2013), reportó que los machos con castración simulada y castrados, con implantes de T que cohabitaron con una hembra desplegaron altos niveles de agresión, a diferencia de aquellos que recibieron el mismo tratamiento, pero que cohabitaron con otro macho. De igual manera mostró que en el gerbo de Mongolia, niveles basales de T, son indispensables para que estímulos, como el contacto prolongado con una hembra activen la conducta agresiva. Los resultados de este estudio sugieren que la cohabitación con una hembra, es un fuerte estímulo social en la activación de la agresión en este roedor, posiblemente porque la cópula, estimula el circuito neuroendocrino de dicha conducta.

Estudios en aves, muestran que encuentros agresivos pueden ocasionar aumentos en los niveles de T, a este fenómeno se le ha llamado “Cambio de hipótesis” (Wingfield *et al.*, 1990). Esta hipótesis sugiere que la competencia entre machos por territorialidad ocasiona incrementos transitorios en los niveles de T, por arriba de los requeridos para la reproducción. El análisis de este fenómeno se ha realizado a través de estudios que simulan la intrusión territorial, a través de este método se inducen

interacciones agresivas a corto plazo entre un macho dueño del territorio y un intruso. En algunos roedores también ha sido documentado que encuentros agresivos entre machos ocasionan elevaciones en las concentraciones de T, aunque se desconoce la función de las mismas. Una hipótesis sugiere que los cambios de T en respuesta a encuentros agresivos entre machos pueden tener como función reforzar el aprendizaje asociado a los encuentros agonísticos. Esta hipótesis es respaldada, debido a que en algunos roedores, se ha mostrado que la T tiene propiedades de recompensa, debido a que evoca preferencias condicionadas de lugar (Marler *et al.*, 2005).

Una segunda hipótesis plantea que los incrementos de T, que se registran después de un encuentro agresivo modulan la plasticidad de la conducta ganadora. El ganador en un encuentro agresivo eleva su habilidad de ganar en futuros encuentros “efecto ganador”. El ratón de California, roedor monógamo que defiende su territorio fuertemente durante todo el año, presenta dicho efecto (Marler *et al.*, 2005).

Asimismo, este efecto también ha sido observado en el ratón de patas blancas (*Peromyscus leucopus*), que es promiscuo y sustancialmente menos territorial que el ratón de California (Dewsbury, 1983)

El contexto sexual también ocasiona incrementos transitorios en la concentración de esta hormona; en el ratón de California, la elevación temporal en los niveles de T en el macho ganador, después de un encuentro influye en su futura habilidad de competir. Cuando se amplifica la conducta agresiva por la presencia de una hembra, esto podría prepararlo para defenderla de sus rivales (Erin *et al.*, 2009).

Bonatto *et al.* (2013) estudiaron la agresión entre machos del ratón del pastizal pampeano (*Akodon azarae*), teniendo en cuenta dos hipótesis, en la primera; los machos residentes son más agresivos que los intrusos, en presencia de una hembra, en la segunda; el comportamiento agresivo es independiente a la condición del macho (residente-intruso), en ausencia de una hembra. Los resultados fueron consistentes con las dos predicciones; en el primer experimento la intensidad del comportamiento agresivo exhibido por los machos, varió en relación a la condición residente-

intruso; los machos residentes mostraron altos niveles de agresión hacia los intrusos, mientras que los intrusos mostraron comportamiento de sumisión hacia los residentes. En el experimento 2, la intensidad del comportamiento agresivo no varió en relación de la condición residente-intruso, tanto los machos residentes, como intrusos exhibieron un nivel bajo de agresión y los encuentros entre machos resultaron en comportamientos no interactivos. Estos resultados muestran que la presencia de la hembra incrementa es un modulador de la agresión territorial en *Akodon azarae*.

Testosterona y agresión territorial en aves

Las gónadas de las aves durante la temporada de reproducción presentan una recrudescencia, disminuyendo al término del periodo reproductivo, en paralelo con fluctuaciones en los esteroides sexuales, con niveles altos durante la temporada de reproducción y con un decremento por debajo de los niveles basales en temporadas no reproductivas (Farner y Wingfield, 1980; Wingfield y Farner, 1993).

En el estudio de la conducta agresiva en las aves se han realizado investigaciones de campo y laboratorio; los estudios de campo han permitido analizar la expresión de la conducta agresiva en un contexto social. Además, permiten registrar las variaciones de T que se asocian a la expresión de esta conducta de manera natural. Por ejemplo, las concentraciones periféricas de T de las aves en vida libre, son más altas que las observadas en sus coespecíficos mantenidos en el laboratorio (Wingfield, 1984). Esto explica porque los organismos de vida libre presentan un nivel de agresividad más alto que los animales en cautiverio (Wingfield, 1984; Schwabl y Kriner, 1991). Sin embargo, una de las principales desventajas de los estudios de laboratorio reside en que se pueden presentar efectos inesperados en el comportamiento, particularmente cuando los animales son forzados a interactuar en pequeños espacios, donde no tienen la oportunidad de volar. Por estas razones los estudios en campo pueden ser un complemento importante para la experimentación en laboratorio. La comparación de los resultados obtenidos en los estudios de campo y laboratorio ha producido nuevos conocimientos de los factores sociales que pueden ocasionar cambios en los

niveles de T, y la expresión de la agresión durante la temporada no reproductiva, así como el costo por elevados niveles de T (Goodson *et al.*, 2005b).

En el gorrión cantor, los niveles de T se incrementan cuando se inicia la primavera, lo cual coincide con el establecimiento de territorios reproductivos, pero los niveles de esta hormona disminuyen después del apareamiento, aunque la longitud del día aumenta. Estos datos sugieren que las interacciones agresivas entre machos son estimuladas por la T. Cuando machos de los gorriones cantores se les colocaron implantes de T, éstos exhibieron niveles más altos de agresión en comparación con los machos que recibieron implantes vacíos (Ketterson *et al.*, 1992; Wingfield *et al.*, 1987). Cabe mencionar, que el tratamiento con T puede suprimir la función inmunológica, en algunas especies de aves, así como la reducción del cuidado paterno (Hegner y Wingfield, 1987; Ketterson *et al.*, 1992).

Muchas especies de aves presentan cuidado biparental, en estas aves la participación del macho es obligatoria para la supervivencia de la descendencia (Levin y Wingfield, 1992; Goymann *et al.*, 2004). En estas especies, se cree que existe una fuerte presión de selección hacia una disminución en los niveles de T, durante la etapa paternal (Van Roo *et al.*, 2004). Por esta razón, la relativa importancia del costo de la T cambiará conforme las diferentes fases del ciclo de vida (la época de nacimientos y la de crianza), así como entre los diferentes hábitats (entre zonas templadas y zonas tropicales) (Levin y Wingfield, 1992; Goymann *et al.*, 2004).

En un estudio en que se analizó la relación T y agresión territorial en el tordo aliroja (*Agelaius phoeniceus*), se observó que los machos flotadores (sin territorio), aunque se les administró T, no fueron capaces de adueñarse de un territorio. Cuando esta hormona fue administrada a los dueños de territorios, acrecentando sus niveles, no pudieron expandir su territorio, aunque mostraron más agresión que los machos control. La administración de flutamida, un antagonista de la T, a los dueños de un territorio, no tuvo ningún efecto. Pero, cuando los dueños de un territorio fueron tratados con una combinación de flutamida y ATD, un inhibidor de la aromatasa, perdieron una porción de su territorio, aunque ellos lo defendieron activamente. Estos

resultados sugieren que la T influye en la conducta agresiva, pero que elevados niveles de T no son suficientes para cambiar las relaciones sociales ya establecidas entre los dueños de los territorios y los flotadores (Beletsky, *et al.* 1990).

Un estudio con el gorrión cantor, en el que varios individuos fueron capturados y llevados al laboratorio, se observó que después de un encuentro agresivo con otro macho coespecífico, los niveles periféricos de T se elevaron, mientras que la interacción con un macho de otra especie, no tuvo ningún efecto (Wingfield y Wada, 1989). Estos resultados y los obtenidos en estudios subsecuentes de otras especies de aves han llevado a la formulación de la "hipótesis del cambio" (Wingfield *et al.*, 1990). Esta hipótesis sugiere que los niveles de T y la agresión presentan una correlación positiva durante los periodos de inestabilidad social o cambio, como en el caso del establecimiento de barreras territoriales y los intentos por la toma de un territorio. Durante estos periodos las interacciones agresivas son más frecuentes, presentándose también altas concentraciones de T, en contraste a periodos de estabilidad social. Este comportamiento ha sido observado en muchas especies de aves, en su mayoría, aquellas que son territoriales en la primavera, pero gregarios en otoño e invierno (Wingfield *et al.*, 1990).

DeVries *et al.* (2012) examinaron si los machos de cardenal (*Cardinalis cardinalis*) elevaban significativamente sus niveles de T durante intrusiones territoriales simuladas, y si tenían la capacidad de elevar los niveles de T, en respuesta a inyecciones de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la cual fue administrada inmediatamente después del encuentro agresivo. Los resultados mostraron que los machos de dicha especie, no elevan significativamente sus niveles de T, en respuesta de las intrusiones simuladas. No obstante, sí tienen la capacidad fisiológica de elevar los niveles de esta hormona, en respuesta a la administración de GnRH e incrementar su agresión en las pruebas simuladas de intrusión.

Estudios de la territorialidad anual en aves tropicales indican que la agresión territorial, durante la temporada no reproductiva, puede incrementar las oportunidades de apareamiento o ayudar en la competencia por parejas; por ejemplo, en el macho de tangara hormiguera gorjirroja (*Habia*

fuscicauda), una especie socialmente monógama, que exhibe territorialidad en todo el año, con altos niveles de extra-apareamiento (41% de los hijos), se midieron los niveles de T y se realizaron pruebas de intrusión simulada, periódicamente, durante todo un año, incluyendo la temporada reproductiva y no reproductiva. Cuando se correlacionaron los niveles de esta hormona con la agresión inducida por intrusión simulada, no se encontró ninguna relación entre estas variables, a pesar de que en el periodo reproductivo los niveles de T fueron altos, comparados con el periodo no reproductivo. Esto sugiere que los niveles altos de T pueden estar relacionados con los apareamientos extra-pareja, y no con la agresión territorial (Chiver *et al.*, 2013).

Cuando los machos colirrojo tizón (*Phoenicurus ochruros*), una especie que muestra territorialidad todo el año, son tratados con un anti andrógeno y un inhibidor de la aromatasa, durante la etapa reproductiva. Después de tres y diez días del tratamiento, los machos fueron expuestos a una intrusión territorial simulada, observándose que los machos tratados con anti andrógenos e inhibidores de la aromatasa invirtieron más tiempo en comportamientos agresivos directos hacia los intrusos. Mientras que los machos tratados con placebo invirtieron más esfuerzo en la respuesta vocal (canto), el cual es un componente de la territorialidad que regularmente va dirigido a la pareja y no a un macho oponente (Apfelbeck *et al.*, 2013). Estos resultados en combinación con descubrimientos previos sugieren que la territorialidad puede ser desacoplada a la T en el colirrojo tizón. Sin embargo, los altos niveles de T durante la época reproductiva pueden facilitar los cambios dependientes del canto en esta especie. (Apfelbeck *et al.*, 2013).

Estrógenos

Los estrógenos son las principales hormonas sexuales femeninas que se producen en los ovarios, la placenta y en cantidades pequeñas en las glándulas adrenales (Fusani, *et al.*, 2000). Entre los estrógenos se encuentran, la estrona que es sintetizada a partir del andrógeno, androstendiona, el E₂ que se deriva de la T y el estriol, un metabolito del E₂. Los estrógenos ejercen sus efectos en diversos grupos celulares del organismo, específicamente los relacionados con la regulación de la

reproducción, como el MPOA, epitelio vaginal, endometrio uterino, entre otros (Fusani, *et al.*, 2000).

Los receptores de estrógenos son intracelulares. A diferencia de los de andrógenos que son de un sólo tipo, existen dos isoformas de receptores de estrógenos, el alfa (α) y el beta (β). Estos dos receptores tienen la capacidad de ejercer efectos diferentes en la conducta agresiva en los roedores (Nomura *et al.*, 2002). Los receptores de estrógenos se pueden mover entre el núcleo y el citoplasma, aunque predominantemente se encuentran en el núcleo. Después de que los estrógenos entran a la célula se unen a su receptor, el cual presenta un complejo proteínico de choque térmico que puede ser el hsp56, hsp90 y probablemente hsp70 sobre una unión al ligando (Fitzpatrick, 1999). Posteriormente, las hsp se disocian del receptor, lo cual permite la dimerización de los receptores, lo cual ocasiona un cambio conformacional. Estos dímeros presentan 5 sitios de anclaje altamente afines para sitios específicos de anclaje de DNA, llamados elementos respuesta, los cuales están localizados en las regiones promotoras de los genes estrógeno-sensitivos. Tanto el receptor, como los elementos respuesta promueven la transcripción de genes y la síntesis de proteínas, las cuales producirán una respuesta a los estrógenos, como la proliferación de células (Fitzpatrick, 1999). Se cree que las proteínas coactivadoras o correpresoras son esenciales para la acción del receptor de estrógenos, además de influir en el nivel de expresión de los genes de respuesta a estas hormonas, es así como el anclaje con los elementos respuesta resulta en la iniciación o represión en la transcripción del gen blanco, para que de esta manera se obtenga una respuesta biológica (Fitzpatrick, 1999; Balthazart, 2010)

Estrógenos y agresión territorial

Los estrógenos son conocidos por modular el comportamiento agresivo, no obstante, su acción específica en el cerebro no ha sido determinada. Cuando ratones de laboratorio son castrados en el día del nacimiento, en la etapa adulta no exhiben agresión, aunque se les administre T, pero esta conducta es restablecida cuando son tratados con E_2 (Simon y Whalen, 1986). En el gorrión cantor,

la administración de un inhibidor de la aromatasa (enzima que convierte T en E₂) ocasiona un decremento en la conducta agresiva (Soma *et al.*, 2000). En otras especies el E₂ puede disminuir los niveles de agresión, aunque este efecto depende del fotoperiodo, bajo en cual se mantenga a los animales. En el ratón de California, la administración de E₂ durante la exposición a días cortos (simulando el invierno), ocasionó un incremento en el nivel de agresión, mientras que cuando la administración de esta hormona se realizó, bajo condiciones de días largos (simulando el verano) se observó una disminución en el nivel de agresión (Trainor *et al.*, 2004).

Un estudio de agresión, con ratones de laboratorio, portadores de una inactivación del gen de ER α , indicó una reducción en el nivel de agresión, con relación a su contrapartes genéticamente intactos (Ogawa, 1997). Mientras que ratones de este roedor, con inactivación del gen del ER β , sólo despliegan agresión sí tienen experiencia sexual. Estos resultados sugieren que la experiencia sexual modifica el papel de ER β en el comportamiento agresivo (Ogawa *et al.*, 1998).

Otros estudios ha mostrado que el *knock-out* genético del ER β parece tener un efecto inhibitorio en la transcripción de ER α (Weihua *et al.*, 2000; Liu *et al.*, 1997). Cuando el ER β está ausente el nivel de agresión aumenta, y por lo cual se cree, que de alguna forma, dicho receptor debe actuar como moderador de los efectos de ER α (Weihua *et al.*, 2000; Liu *et al.*, 1997).

En pruebas de residente-intruso, se observó que en el ratón de laboratorio, la inactivación del gen de la aromatasa, ocasiona inhibición de la conducta agresiva, a diferencia de los ratones salvajes (Toda *et al.*, 2001; Matsumoto *et al.*, 2003). Estos resultados y los obtenidos en estudios con ratones, con noqueo en los receptores de estrógenos, sugieren que los efectos de los andrógenos en la agresión entre machos, puede deberse al menos en parte a la conversión de estas hormonas a estrógenos y la subsecuente acción de los estrógenos en sus receptores a nivel cerebral.

En muchas especies de aves los niveles de T rápidamente se incrementan después de encuentros agresivos durante la época reproductiva, no obstante en los gorriones de corona blanca (*Zonotrichia leucophrys*), al final del periodo reproductivo, la T circulatoria no cambia después de un encuentro agresivo. Por esta razón, se cree que los cambios en el metabolismo neural local de la T en estos

organismos, puede ser más importante que los cambios periféricos de esta hormona, siendo la aromatización neural de T a E₂ el mediador de las acciones (Charlier *et al.*, 2011).

Se planteo la hipótesis de que al final del periodo reproductivo la aromatasa es rápidamente modulada después de interacciones agresivas, lo cual provoca cambios en las concentraciones locales de E₂, para comprobar dicha hipótesis se sometió a machos de gorrión corona blanca (*Zonotrichia leucophrys*) a intrusiones territoriales simuladas utilizando grabaciones de canto, señuelos vivos y un control por un periodo de 30 min. La prueba de intrusión territorial provoco un incremento significativo en el comportamiento agresivo. 23 regiones del cerebro fueron colectadas observándose una elevada actividad de la aromatasa en diversos núcleos, aunque la actividad enzimática en los grupos tratados con grupo control e intrusión no difirieron de ninguna región, las concentraciones de estradiol fueron mucho más altas en el cerebro que en plasma (Charlier *et al.*, 2011).

La prueba de intrusión no afectó los niveles circulatorios de E₂ pero redujo rápidamente la concentración de E₂ en el hipotálamo, en el núcleo ventromedial del hipotálamo y en la base del núcleo de la estría terminal. No obstante, no se encontró una relación entre la actividad de la aromatasa y la concentración de E₂ en el cerebro (Charlier *et al.*, 2011).

Inesperadamente, la actividad de la aromatasa no se correlacionó con la concentración de E₂ en el cerebro, tampoco se encontró relación entre el comportamiento agresivo y los niveles periféricos de esta hormona (Charlier *et al.*, 2011).

Dehidroepiandrosterona

La DHEA es una hormona esteroide que es sintetizada principalmente en las glándulas suprarrenales, aunque también se produce en las gónadas y en el cerebro. Su función predominante es participar como intermediario en la biosíntesis de andrógenos y estrógenos, por lo cual es considerada un precursor de estas hormonas (Lynch, 2002; Bayart *et al.*, 1989; Haug *et al.*, 1992; Young *et al.*, 1996; Perché *et al.*, 2000).

La DHEA a diferencia de otros andrógenos como la dihidrotestosterona, no tiene un receptor intracelular al cual pueda unirse, su efecto lo ejerce a través de su conversión a esteroides activos. Por ejemplo, los estrógenos que actúan en el cerebro, generalmente se derivan de precursores androgénicos como la DHEA (Labrie *et al.*, 2005). En el cerebro de varias especies de aves están presentes las enzimas que se requieren para convertir a DHEA circulante en esteroides activos, por esta razón, dicha conversión puede ser una alternativa en la regulación de la conducta agresiva (Wingfield y Soma, 2002).

La agresión exhibida por el gorrión cantor en la estación no reproductiva, parece depender de la pro-hormona DHEA, debido a que esta hormona puede ser convertida a androstenediona por medio de la enzima (3beta-HSD) (Soma *et al.*, 2010). Es así como es que en el gorrión cantor, las concentraciones de DHEA son altas, durante el periodo de crianza (invierno), cuando el macho de esta ave canta y defiende su territorio. Los niveles de esta hormona disminuyen durante la muda, cuando dichos comportamientos no son expresados (Newman *et al.*, 2008; Soma y Wingfield, 1999). Cuando se administra DHEA a machos de este gorrión, se observa un incremento en el canto, en respuesta a una intrusión simulada y elevados niveles de agresión hacia coespecíficos (Soma *et al.*, 2002; Wacker *et al.*, 2008).

En una ave tropical, el hormiguero moteado (*Hylophylax naevioides*) las concentraciones DHEA en plasma se correlacionan positivamente, con la duración de las vocalizaciones agresivas emitidas durante una intrusión territorial simulada (Hau *et al.*, 2004). El trepador azul (*Sitta europaea*), es una ave común en toda Europa, en esta especie tanto el macho, como la hembra defienden su territorio, durante todo el año, independientemente de la temporada de crianza. El macho del trepador azul sólo presenta altos niveles de T, durante el periodo de reproducción, mientras que en el periodo no reproductivo, los niveles de T son casi indetectables. En las hembras ocurre algo similar, fuera de la estación reproductiva, exhiben altos niveles de agresión, a pesar que los niveles de E₂ son imperceptibles. Sin embargo, en estas aves al parecer la DHEA, tampoco es la responsable de la agresión, mostrada por machos y hembras, fuera de la estación reproductiva,

debido a que los niveles de esta prohormona, son prácticamente indetectables en la etapa invernal (Landys *et al.*, 2012).

Para corroborar dicha hipótesis, Landys *et al.*, (2012) administró DHEA a machos de trepador azul (*Sitta europaea*) para medir los efectos en las respuestas agresivas a un desafío coespecífico, el tratamiento con DHEA elevó los niveles tanto de DHEA, como de T, pero no incrementó el comportamiento territorial. Dichos resultados sugieren que la DHEA no regula la territorialidad en la época no reproductiva de esta especie.

Regulación neural de la agresión

Newman (1995) propuso un circuito del comportamiento social, el cual involucra seis áreas del sistema límbico: la estría terminal (BNST), el septo lateral LS, el hipotálamo ventromedial (VMH), hipotálamo anterior (AH) y el área preoptica media (MPOA). Se cree que estas áreas forman parte del circuito neural que modula gran cantidad de los sistemas sociales del comportamiento, entre éstos la conducta agresiva (Fig. 2).

Un estudio realizado con la rata de laboratorio, en el que se lesionó el MPOA, se observó que tanto el comportamiento agresivo, como el comportamiento sexual fueron suprimidos. No obstante, cuando la lesión se realiza específicamente en la parte frontal de la MPOA, la disminución del comportamiento agresivo es más notable (Bermond, 1982). En otro estudio con este roedor, en el cual también se lesionó el MPOA, pero a diferencia del estudio anterior, en éste se realizaron observaciones cuantitativas, antes y después de las lesiones electrolíticas en la MPOA, se observó una disminución de la agresión, pero no se encontró una relación entre las regiones específicas de la MPOA lesionadas y las alteraciones en el comportamiento agresivo (Albert *et al.*, 1986).

Otra estructura neural que ha sido relacionada con la regulación de la agresión es el complejo amigdalóide, esta región desempeña un papel importante en el despliegue de la conducta sexual y el comportamiento de escape. Por ejemplo, cuando se les realiza una amigdalotomía a monos machos, se observa que éstos pierden su estatus social, debido aparentemente, a la pérdida de

comportamiento agresivo. No obstante, cuando estos organismos son alojados individualmente, muestran altos niveles de agresión (Rosvold *et al.*, 1954). Cuando a machos de la rata de laboratorio se les ocasionan lesiones en la amígdala basolateral, éstos muestran una reducción en la agresión, cuando son puestos a competir por el alimento (Bunnell, 1966). Asimismo, lesiones en la amígdala cortical también ocasionan un decremento de la agresión en pruebas de competencia por el alimento (Mtczek *et al.*, 1974). Sin embargo, otro estudio reporta resultados contrarios, debido que en éste se encontró, que cuando se lesiona la amígdala, en la rata de laboratorio, esta lesión no tuvo ningún cambio en la conducta agresiva (Bush y Barfield, 1974).

La expresión de los genes c-fos puede ser utilizada como marcador de actividad neural para determinar que regiones neurales se activan durante la exhibición de la conducta agresiva. En ratón casero (*Mus musculus*), el uso de esta técnica ha permitido conocer que regiones, como la BNST, LS y VMH se activan durante encuentros agresivos. Así mismo, en el ratón de California, a través de la expresión del gen c-fos, se determinó que las hembras agresivas presentan activación en la BSNT y en el LS (Davis y Marles, 2004).

Recientemente, estudios con el ratón de laboratorio, han mostrado que neuronas de la amígdala media que envían proyecciones al núcleo hipotalámico ventricular o su vecindad presentan un incremento en la expresión de Fos, después de una de una prueba de residente-intruso. Además, estas conductas de hostilidad entre machos fueron eliminadas, cuando las neuronas de esta región son destruidas con agentes citotóxicos. Estos resultados (Wang *et al.*, 2013).

Los estudios en aves también han contribuido en gran parte al entendimiento de la regulación neuroendocrina del comportamiento agresivo (Harding y Folett, 1979; Konishi *et al.*, 1989; Goodson *et al.*, 2005a).

Barfield y colaboradores en 1975 realizaron un estudio utilizando una autorradiografía de esteroides, inyectando T radio marcada en pollos adultos (de 1 a 4 meses), los sujetos fueron castrados a las 5 semanas de edad, para remover la T gonadal que podría haber competido por los

receptores de la T radio marcada. Los resultados demostraron que la radioactividad se acumuló en el MPOA (área preoptica media), en diversas regiones del hipotálamo, en el núcleo taeniae (estructura homóloga a la amígdala media en los mamíferos), en el LS en la parte central del cerebro, incluyendo la sustancia gris central (Barfield *et al.*, 1975), patrones similares se observaron en otros vertebrados, coincidiendo así en regiones conocidas como importantes para la reproducción y del comportamiento social incluyendo a la agresión territorial en los vertebrados (Goodson *et al.*, 2005b).

Se han realizado estudios en los que se examinó la distribución del receptor de andrógenos AR y ER (estrógeno) en cerebro de algunas aves, utilizando las técnicas de inmunocitoquímica e hibridación *in situ*. Los resultados de estos estudios indican una marcada expresión de estos receptores en el BnST (lecho del núcleo de la estría terminal), región neural que ha sido relacionada con la regulación del comportamiento agresivo (Gahr *et al.*, 1993; Soma y Wingfield, 1999; Fusani *et al.*, 2000; Kim *et al.*, 2004). (Saldanha y Coomaringam, 2005). La expresión de RNAm del receptor ER ha sido observada en la amígdala y en el POA y esta expresión también ha sido relacionada con la agresión (Soma y Wingfield, 1999).

Es importante notar que las aves cantoras, a diferencia de las no cantoras, como los pollos, tienen otras regiones, en las que se expresan abundantemente AR y ER, entre éstas, el sistema de control del canto, el cual tiene un papel muy importante en el despliegue de la conducta agresiva, así como también en los contextos sexuales (Soma *et al.*, 2000). El sistema de control de canto es un circuito interconectado que comprende, regiones discretas que controlan los músculos de las siringe (el órgano productor vocal) (Soma *et al.*, 2000). Muchos núcleos telencefálicos del canto como el HVC (Centro vocal superior), núcleos robustos del arcopallium, como es el RA (Núcleo premotor), y el área x del striatum, contienen AR (Soma y Wingfield, 1999; Kim *et al.*, 2004).

La región cerebral aviar HVC (centro del canto superior) también contiene ER α . Mientras que los núcleos de canto para la expresión de ER β no son conocidos (Fusani *et al.*, 2000; Kim *et al.*, 2004; Saldanha y Coomaringam, 2005).

En adición a la localización de receptores de hormonas, un enfoque complementario es la evaluación de efectos locales de implantes intracerebrales de la hormona en animales castrados. Pequeños implantes de TP (propionato de T) dentro de los POA-AH (área preóptica anterior - hipotálamo anterior) no activa la agresión en pollos, pero son efectivos en palomas de collar (Barfield *et al.*, 1975), no obstante los implantes de TP cerca de el núcleo teanio de la amígdala, no incrementa el comportamiento agresivo en ninguno de los 2 organismos (Barfield *et al.*, 1975), para fundamentar esta idea es posible administrarse un antagonista del receptor de hormonas localmente en animales intactos.

En muchos casos los efectos de la T son mediados por el metabolismo local en el cerebro, por ejemplo, la T puede ser metabolizada a 17β -E₂ por medio de la enzima P450 aromatasa o a 5α -DHT (5α -Dihidroprogesterona) por medio de la 5α reductasa (Schlinger y Callard, 1990; Fusani *et al.*, 2000, Balthazart, 2010).

La aromatasa es expresada en altos niveles en el cerebro de las aves, lo cual facilita su medición a diferencia de los mamíferos, la 5β reductasa metaboliza T a 5β DHT (un esteroide aparentemente inactivo). La 5β reductasa se encuentra presente en cerebro de aves en una cantidad muy elevada pero no en ratas y ratones (Schlinger y Callard, 1990).

Schlinger y Callard, (1990) realizaron una serie de estudios en laboratorio utilizando a *Coturnix coturnix japonica*, (Codorniz japonesa) de esta manera describió el rol que presenta la aromatasa en el cerebro en cuanto a la expresión de el comportamiento agresivo en machos de codorniz.

En cuanto a la evaluación del comportamiento agresivo, a los machos se les permitió ver a un pájaro estímulo, en este caso una hembra no agresiva, a través de un cristal (Schlinger y Callard, 1990). El número de picoteos que se dirigieron al cristal y la actividad locomotora fueron registrados durante dos minutos, los machos fueron sacrificados a partir de las 24 horas después del experimento de comportamiento, para medir la actividad de aromatasa, de la 5α reductasa y la 5β reductasa en diversas áreas del cerebro., Posteriormente, las actividades enzimáticas fueron evaluadas por la medición del metabolismo del andrógeno radio marcado (androstenediona) en homogenizados de

tejido *in vitro*. Los resultados mostraron que el comportamiento agresivo se correlacionó positivamente con la actividad de aromatasa en el hipotálamo, pero no en otras regiones del cerebro (Schlinger y Callard, 1990). No se encontró ninguna relación entre la agresión y la actividad de la 5 α y la 5 β reductasa, ni con las concentraciones de la T y el E2 periféricos.

En otro estudio con *Coturnix coturnix japonica*, (Codorniz japonesa), se encontró que la agresión se correlacionó con la expresión de el ER nuclear en la POA-AH. Por otra parte, cuando crías de estas aves son tratadas con un inhibidor de aromatasa o con el antagonista ER incrementaron el comportamiento agresivo, mientras que el inhibidor de 5 α reductasa y un antagonista del AR, no observa ningún efecto. Estos resultados apoyan que los ándrogenos no participan en la regulación de la agresión de la codorniz directamente, sino a través de su transformación a E₂, por vía de la aromatasa. En adición, hay evidencia de una correlación negativa entre la agresión y la actividad de la 5 β reductasa en esta ave (Schlinger y Callard, 1990).

De igual manera se han examinado, los cambios en la actividad de la aromatasa en las estaciones del año y la 5 α y 5 β reductasa en pájaros silvestres; en el papamoscas cerrojillo, (*Ficedula hypoleuca*), ave que habita en Suecia. En los machos de esta especie, que cambian su conducta territorial a paternal, cuando eclosionan los polluelos, los niveles de T también decrecen. Este decremento en los niveles de T, coincide con una disminución en la actividad de la aromatasa en células inmunoreactivas en el diencéfalo (Foidart *et al.*, 1998).

En otro estudio realizado en esta especie, en la cual la agresión fue medida, usando un prueba de intrusión territorial simulada, se observó que la agresión se correlacionó con la actividad de la aromatasa, pero no con la de la 5 α reductasa o 5 β reductasa. La agresión presentada en este experimento no fue correlacionada con la T en plasma o la 5 α -DHT. Sin embargo, si se relacionó con la actividad de la aromatasa en el diencéfalo POA- anterior (Silverin *et al.*, 2004).

El arnoldo ártico (*Calcarius lapponicus*) en Alaska Antártica, durante la temporada de nacimientos, los machos cortejan rápidamente a las hembras. Posteriormente, su comportamiento se torna agresivo y finalmente cambia a un comportamiento paternal. En este caso la agresión es sólo

robustamente expresada durante la etapa reproductiva, de protección a la pareja. En estas especies la T en plasma está correlacionada con el comportamiento del canto, pero no con la agresión territorial, debido a que el tratamiento con T reduce el canto, pero no la agresión (Hunt *et al.*, 1997). Cuando en esta ave se midieron las actividades de la aromatasa, de la 5α y 5β reductasa, en 7 regiones del cerebro, se observó que la actividad de la aromatasa en el diencefalo anterior, se relacionó con los cambios temporales en el comportamiento agresivo. Estos datos sugieren un papel significativo de la aromatasa en el diencefalo-anterior/POA, en el control del comportamiento agresivo, al igual que en gorriones cantores, en los cuales también se sugiere la presencia de la actividad de la aromatasa en Tn, posiblemente porque la BnST, se encuentre involucrado en la territorialidad. (Soma y Wingfield, 1999).

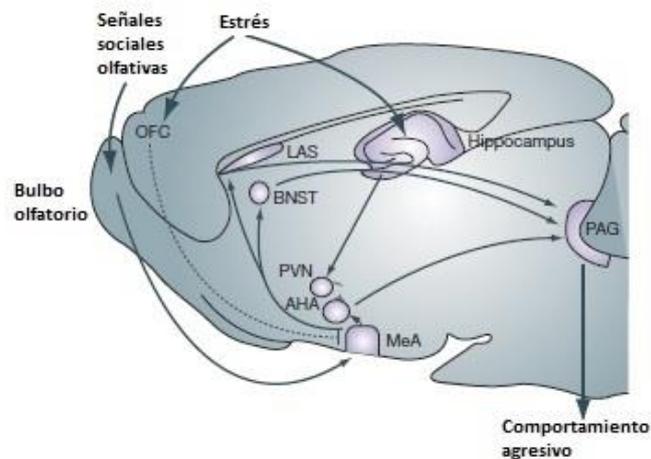


Figura 2: Regiones neurales que son activadas durante el despliegue del comportamiento agresivo en roedores (Soma y Wingfield, 1999).

Relación negativa entre testosterona y agresión

En estudio de la conducta agresiva, ha sido aceptada la idea de la relación que existe entre la presencia de testículos y la concentración de T. Por ejemplo, en el caso de ratas de laboratorio y ratones de casa, cuando son sometidos a castración bilateral, presentan un decremento en la concentración de T (Edwards, 1969, 1970). Aunque la T en muchos de los casos se encuentra

directamente relacionada con la expresión del comportamiento agonístico, diversas especies no presentan esta relación, existiendo así excepciones. Por ejemplo; la rata de bosque y la tarabilla común europea (*Saxicola rubicola*), presentan altos niveles de comportamiento agresivo, aunque los testículos estén en etapa regresiva y la concentración de T en plasma sea indetectable. Estos resultados soportan la idea de que la agresión en algunas especies no es totalmente dependiente de la T testicular, dando entrada a otros posibles mecanismos para la activación de la conducta agresiva (Wingfield *et al.*, 2001; Balthazar, 2010).

En otros organismos como; el gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*), el topillo (*Microtus ochrogaster*), el hámster sirio (*Mesocricetus auratus*), la rata topo ciego (*Spalax Ehrenberg*), los tamarinos (*Sanguinus fuscicollis*) y el estornino pinto (*Sturnus vulgaris*), no se presenta un decremento en el comportamiento agresivo después de la castración (Albert *et al.*, 1992).

Un caso particular son las ratas topo ciego (*Spalax Ehrenberg*), las cuales presentan una administración de T más efectiva en cuanto a la estimulación de la agresión durante experiencias competitivas a diferencia de otros encuentros sociales (Albert *et al.*, 1992).

CAPITULO 5

NEUROESTEROIDES

Los neuroesteroides fueron descritos, por primera vez, por Baulieu en 1981, Baulieu observó que en el cerebro de la rata de laboratorio, a pesar de que estos animales habiendo sido castrados y adrenalectomizados había altos niveles del andrógeno (DHEA) y su forma sulfatada (DHEA-S). Además, observó que después de 15 días de haber extirpado las gónadas y la corteza adrenal, la concentración de estos esteroides permanecía inalterada en el cerebro. Estos resultados sugirieron que en el cerebro había síntesis de hormonas esteroides (Baulieu, 1981). Existen diversas enzimas responsables de la esteroidogénesis en el sistema nervioso. Estas enzimas son capaces de sintetizar esteroides a partir de colesterol, y de metabolizar los esteroides periféricos que alcanzan el sistema nervioso, a través del torrente sanguíneo. Las células esteroidogénicas en el sistema nervioso central (SNC) son las neuronas y las células gliales; oligodendrocitos y astrocitos, mientras que en el sistema nervioso periférico, son las célula Schwann, las que participan en la síntesis de hormonas esteroides (Baulieu, 1981; Young *et al.*, 1998).

El principal mecanismo de acción de los neurosteroides en el SNC es la modulación alostérica de los receptores ionotrópicos, entre los más estudiados, en relación a la respuesta conductual, son los receptores GABA_A y NMDA (de N-metil-D-aspartato) (Rupprecht, 2003). El receptor GABA_A es una proteína heteropentámera, que puede estar constituida por varias subunidades. La naturaleza de las subunidades puede afectar a la sensibilidad del receptor hacia algunos moduladores (Rupprecht y Holsboer, 1999).

Entre los neuroesteroides alostéricos positivos del receptor GABA_A, se encuentran los derivados de 3alfa de progesterona, como la alopregnanolona, que se encuentra presente tanto en la sangre, como en el cerebro, su biosíntesis es iniciada por la conversión de progesterona a dihidroprogesterona, por medio de la 5 α -reductasa tipo 1 (Rupprecht y Holsboer, 1999).

Los derivados de 3alfa, actúan sobre el receptor GABA_A, como los barbitúricos, aumentando la duración de apertura del canal de Cl⁻, y como las benzodiazepinas, aumentando la frecuencia de apertura de estos canales. Cabe mencionar, que los efectos de la alopregnanolona sobre el receptor GABA_A dependen en parte de las subunidades que lo conforman, de esta forma, aunque la alopregnanolona es capaz de modular todos los tipos de composición de subunidad del receptor GABA_A, probadas hasta el momento, se ha descrito que aquellas que contienen la subunidad delta, en lugar de la sigma son especialmente sensibles (Whiting *et al.*, 1997).

Aunque generalmente, la estimulación directa de los receptores GABA_A suprime el comportamiento agresivo, una serie de estudios han encontrado que la regulación positiva de los moduladores alostéricos del receptor GABA_A, puede causar un incremento en el comportamiento agresivo. Por ejemplo, el alcohol, las benzodiazepinas y neuroesteroides que son moduladores positivos del receptor GABA_A, pueden causar un incremento en los niveles de agresión. Estos efectos depende en gran parte de la dosis empleada, debido a que a altas dosis de estos compuestos pueden provocar cambios de un estado agresivo a un estado sedado, aunado a esto, dichos moduladores pueden interactuar entre ellos teniendo efectos aditivos en el receptor GABA_A, y a su vez en el comportamiento agresivo (Mtczek *et al.*, 2003).

En un estudio realizado por Mellon y Vaudry (2001) se observó que cuando a ratones machos, se les administra propionato de T, los niveles de alopregnanolona en el cerebro disminuyen en un 40%, mientras que la agresión se incrementa, pero cuando los niveles de este neuroesteroide se incrementan, el nivel de agresividad disminuye.

Por otra parte, otros neuroesteroides como la DHEA o la alopregnanolona sulfatada actúan, como moduladores alostéricos negativos del receptor GABA_A, disminuyendo la abertura de los canales de Cl⁻ y reduciendo la frecuencia de apertura de los mismos. Dicha modificación parece implicar específicamente a los neuroesteroides sulfatados, por esta razón la presencia o ausencia del grupo sulfato puede modificar la interacción del neuroesteroide con el receptor GABA_A (Puia *et al.*, 1993).

Aunque no son conocidos los mecanismos precisos de acción de la DHEA, esta hormona puede modular las acciones tanto de GABA_A, como de los receptores glutamatérgicos de NMDA (Labrie *et al.*, 1998; Mellon y Vaudry, 2001).

La modulación negativa de GABA_A por los neuroesteroides, parece implicar específicamente a los neuroesteroides sulfatados. Por esta razón, la pregnenolona se comporta como un agonista del receptor GABA_A, ofreciendo una acción opuesta a la que presenta su derivado sulfatado (Puia *et al.*, 1998).

Cabe mencionar, que la pregnenolona es el neuroesteroide más abundante en el cerebro humano, seguido de la DHEA, y es un potente ligando del receptor GABA_A. Este descubrimiento ayudó a explicar una antigua incógnita; la progesterona en grandes dosis, tiene propiedades anestésicas y de barbitúricos (Adkins-Regan, 2005).

La arginina-vasopresina y la relación dominante- subordinado en la conducta agresiva

La arginina vasopresina (AVP) es una hormona neurohipofisaria liberada en respuesta a cambios en la osmolaridad, a partir de la pituitaria posterior. La AVP está relacionada con el control de una gran cantidad de funciones homeostáticas, incluyendo la regulación de las respuestas cardiovasculares y el balance de fluido. Aunado a esto, también existen circuitos neurales en el cerebro que contienen AVP y que tienen importantes efectos en el comportamiento social, incluyendo la agresión (Albert *et al.*, 1986).

Una de las primeras demostraciones de la función de la AVP en el comportamiento agonístico, ocurrió accidentalmente cuando se encontró que las inyecciones de AVP en el hipotálamo, en el hámster sirio, provocan un incremento en la conducta (Ferris *et al.* 1986). Desde este descubrimiento gran número de estudios han implicado a la AVP, en la regulación del comportamiento agresivo y el estatus de dominancia (Ferris *et al.*, 1986). Por ejemplo, la liberación de AVP en el área preoptica media parece ser crítica para la comunicación del estatus de

dominancia, expresado a través del flanco marcado (Ferris *et al.*, 1986). La administración de antagonistas de la AVP, en hámsteres dominantes, ocasionó una disminución en la conducta de flanco de marcado, que es observada cuando estos roedores fueron colocados con sus parejas subordinadas. En contraste, Inyecciones de AVP en el área preoptica media a hámsteres subordinados, incrementan el flanco de marcaje. Aunque las inyecciones de AVP y antagonistas de AVP pueden modular de manera significativa el 'Flanco marcaje', tanto en hámsteres dominantes, como subordinados, la AVP no modifica las relaciones de dominancia y subordinación (Ferris *et al.* 1986).

Tanto en el hámster sirio, como en la rata de laboratorio la administración de AVP en el hipotálamo anterior ocasiona un incremento en la agresión en pruebas de agresión realizadas en arena neutral. En el hámster sirio inyecciones en el hipotálamo ventrolateral también facilitan la agresión (Ferris *et al.* 1986).

En los roedores el comportamiento agresivo tiene una función crítica en el establecimiento de las relaciones jerárquicas. Cuando dos roedores machos, que no han tenido un contacto previo, son colocados en arena neutral, en el periodo inicial de contacto, despliegan altos niveles de agresión, pero esta agresión cesa, cuando se establece una relación jerárquica (Ferris *et al.* 1986).

Inyecciones del antagonista específico (AVP V12) de AVP en hámsteres, que no han previamente interactuado, previene la formación de relaciones dominante- subordinado), esto sugiere que la experiencia de agresión, por la cual pasan cuando se establecen relaciones jerárquicas, por primera vez, o la conducta de flanco marcado es necesario para el establecimiento de jerarquías (Albers y Bamshad, 1998, Pese a que tanto inyecciones de AVP, como de un antagonista de AVP en hámsteres, que ya han establecido jerarquías, afecta la cantidad de marcaje de flanco desplegado por hámsteres dominantes y sumisos. Por ejemplo, inyecciones de AVP a hámsteres subordinados en el área preóptica media e hipotálamo anterior, incrementa el marcaje de flanco en presencia del macho dominante, mientras que inyecciones de un antagonista de AVP en hámsteres dominantes, reduce el marcaje de flanco, en presencia del hámster subordinado (Albers y Bamshad, 1998).

El desarrollo de las relaciones dominante-subordinado parece resultar en cambios marcados en el sistema AVP a nivel neural. Por ejemplo, en hámsteres subordinados que se encuentran en relaciones jerárquicas estables, los niveles de AVP-ir (inmunoreactividad del receptor de Arginina-vasopresina) en el hipotálamo anterior, es menor en comparación con individuos dominantes (Albers y Bamshad, 1998). Ratonés con knock-out genético del receptor de AVP V1b presentan una marcada reducción en la agresión (Albers y Bamshad, 1998).

Los machos vírgenes del ratón de la pradera (*Microtus ochrogaster*) generalmente no muestran agresión hacia machos extraños de su especie. Sin embargo, el apareamiento induce altos niveles de agresión hacia machos extraños. Cuando a machos vírgenes se les administra AVP se les induce un nivel de agresión, similar al inducido por el apareamiento (Albers y Bamshad, 1998). Asimismo, la exposición de machos sexualmente inmaduro a AVP, induce la exhibición de agresión hacia machos extraños, cuando éstos alcanzan la madurez sexual. Estos resultados sugieren que la AVP tiene un papel importante en el desarrollo de la agresión en esta especie (Albers y Bamshad, 1998).

El ratón de California (*Peromyscus californicus*) es monógamo y exhibe altos niveles de agresión a diferencia de su pariente polígamo, el ratón de patas blancas (*Peromyscus leucopus*), cuando con las crías de estos roedores se realiza una adopción cruzada, se observa, que los ratones juveniles californianos tienden a ser menos agresivos, mientras que los ratones de pata blanca se vuelven más agresivos, en pruebas de residente-intruso. Interesantemente el decremento en la agresión que se observa en el ratón californiano, está asociado con un decremento en la inmunoreactividad de AVP en la base del núcleo de la estría terminal (BnST), el núcleo supra-óptico y la amígdala medial (Albers y Bamshad, 1998).

En los hámsteres sirios tratamientos repetidos de esteroides androgénicos durante la adolescencia, aumenta la expresión del receptor AVP V1a, en el hipotálamo y facilita la exhibición de la agresión ofensiva (Albers y Bamshad, 1998). En conclusión los resultados de estos estudios sugieren que el AVP tiene una función importante en el desarrollo del comportamiento agresivo en roedores.

CAPITULO 6

FOTOPERIODO Y AGRESIÓN TERRITORIAL

Debido a que los organismos interactúan con otros sujetos y el medio, modifican su fisiología y conductas sociales. En muchas especies de aves, el incremento de la longitud del día en verano, estimula el crecimiento máximo de las gónadas, lo cual incrementa la producción de esteroides (Wingfield y Farner, 1993).

Los estímulos externos son detectados por los órganos sensoriales y se convierten en señales que viajan al cerebro o al ganglio cerebral, estas señales son enviadas generalmente a tejidos u órganos que en respuesta liberan hormonas. En los vertebrados, la liberación de hormonas es regulada por la hipófisis o pituitaria, glándula localizada en la base del cerebro. Esta glándula a su vez regula la actividad de la mayoría de las glándulas del organismo, entre ellas las gónadas. El funcionamiento de la hipófisis es regulado por el hipotálamo, que es la estructura neural que recibe señales del medio, permitiendo así, que el mundo físico externo influya en la actividad de las gónadas y las otras glándulas dependientes de la hipófisis (Adkins-Regan, 2005).

El estrés social es uno de los factores moduladores más importantes de la agresión. En los machos del hámster sirio, el estrés social repetido, inhibe la conducta agresiva, e incrementa comportamientos de sumisión, en la etapa adulta. Este cambio en el comportamiento agresivo es mediado por el sistema nervioso central (Huhman *et al*, 2003).

El fotoperiodo es otro de los factores ambientales que influencia los eventos reproductivos y por ende también el comportamiento, incluyendo la conducta agresiva. El fotoperiodo se define, como los cambios de luz que recibe un organismo durante las estaciones anuales, cuyo estímulo constituye una de las señales más importantes en la coordinación de los procesos reproductivos (Goldman, 2001).

En casi todos los mamíferos, las respuestas fotoperiódicas son controladas por cambios en la

secreción de melatonina, hormona que es secretada por la glándula pineal. La secreción de esta hormona es circádica: durante la fase oscura se secretan grandes cantidades de esta hormona, disminuyendo su liberación en la fase luminosa (Goldman, 2001). Cuando la señal de oscuridad es captada por los fotorreceptores de la retina, la señal es enviada al núcleo supraquiasmático, que a su vez, estimula en la glándula pineal, la síntesis de la melatonina. La melatonina derivada de la glándula pineal actúa sobre varias estructuras, entre estas el hipotálamo, promoviendo la síntesis de GnRH (hormona liberadora de las gonadotropinas. Estas hormonas viajan a hipófisis anterior y estimulan la liberación de LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona folículo estimulante. Estas hormonas regulan la secreción de T, actuando sobre las células de Leydig en los testículos y también las últimas etapas del desarrollo folicular, incluyendo la ovulación, y en el caso de la LH, la formación del cuerpo lúteo y la secreción de progesterona. Por esta razón, el fotoperiodo en muchas especies de roedores, no tropicales, es de vital importancia para la coordinación temporal apropiada entre la fisiología y los cambios en el comportamiento (Goldman, 2001).

Entre los roedores, hay varias especies de reproductores estacionales. Su periodo reproductivo en el verano (días largos), y coincide con altos niveles de T, mientras la regresión reproductiva, incluyendo el colapso virtual de las gónadas y el marcado decremento en la T ocurre en días de invierno (días cortos) (Goldman, 2001). En lo que respecta a las aves, durante el otoño e invierno, muchas especies no se aparean, presentando niveles de T en plasma, apenas detectables, esto ocasiona un abandono de los territorios exclusivos, a favor a la bandada. Pero, en otras especies, los machos son capaces de defender sus territorios, aunque sus niveles de T sean muy bajos (Wingfield *et al.*, 1997; Soma y Wingfield, 1999).

Cuando los machos del hámster sirio se mantienen bajo condiciones de luz, de días cortos durante 8 semanas, inicialmente se observa una regresión gonadal, pero subsecuentemente se incrementa el comportamiento agresivo, a diferencia hámsteres sometidos a días largos, a pesar de que las concentraciones de T en plasma son basales (Garrett y Campbell, 1980). Sin embargo, cuando a estos roedores se les mantiene bajo condiciones de días cortos por más de 15 semanas, se

desencadena una recrudescencia gonadal, y el nivel de agresividad es similar al observado, en estos organismos cuando se mantienen en condiciones de días largos por 21 semanas. Este rebote a niveles de días largos, en la agresión, puede deberse a un desarrollo de la insensibilidad de los tejidos blancos a la melatonina, lo cual ocasiona que la secreción de esta hormona se inhiba y se deje de estimular la producción GnRH, con el consecuente aletargamiento de los eventos reproductivos y la agresión (Garrett y Campbell, 1980).

En el 2008 se realizó un estudio en hámster siberiano (*Phodopus sungorus*), en el primer experimento, machos castrados fueron expuestos a días largos (etapa de crianza), posteriormente a estos machos se les administro T manteniéndolos bajo las mismas condiciones. En un segundo experimento machos castrados tratados fueron expuestos a días cortos (No crianza) y posteriormente se les administro DHEA. En ambos experimentos se midieron los niveles hormonales y el nivel de agresión. En el experimento uno la castración no redujo la agresión pero el tratamiento con T inhibió dicha conducta. En el segundo experimento la castración (días cortos) aumento el nivel de agresión comparado con el exhibido por los machos castrados mantenidos bajo días largos. Cuando los machos del grupo dos fueron tratados con DHEA no se observó ningún cambio en el nivel de agresión. Estos resultados sugieren que los esteroides gonadales circulatorios, no son necesarios para la activación del comportamiento agresivo en machos adultos de hámster sirio, debido a que los cambios en el nivel de agresión fueron independientes de los niveles circulatorios de DHEA y T (Scotti *et al.*, 2008).

CAPITULO 7

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Con base en la literatura revisada en las aves y los roedores, la agresión territorial tiene bases hormonales, siendo la T, la principal hormona asociada a esta conducta. Los ejemplos más representativos son: el hámster sirio, el ratón y la rata de laboratorio, en los cuales se ha mostrado que la castración provoca una reducción de agresión territorial, mientras que el remplazo con T reactiva esta conducta (Edwards, 1969, 1970; Albert *et al.*, 1986, Barfield *et al.*, 1975, Uhrich, 1938 y Caldwell *et al.*, 1984).

A pesar de que varios estudios señalan que la T tiene una función muy importante en la regulación de la agresión territorial, existen ejemplos en los que esta hormona parece no tener esta función; En el tordo aliroja (*Agelaius phoeniceus*) aves en las que algunos machos no pueden competir por un territorio (flotadores). Cuando se les administra T su capacidad de luchar por un territorio no se incrementa, aunque el nivel de T sea mayor (Beletsky *et al.*, 1990). Esto indica que existen factores sociales que modulan fuertemente la exhibición de la agresión territorial. En el gerbo de Mongolia se ha mostrado que el apareamiento es un estímulo social importante en la activación de la conducta agresiva. Machos castrados con altos niveles de T que cohabitan con otro macho, no muestran agresión, mientras que machos con castración simulada, con niveles más bajos de T, que cohabitaron con una hembra exhiben altos niveles de agresión (Piña, 2013).

Por otra parte, varios estudios han mostrado que encuentros agresivos periódicos ocasionan incrementos transitorios en los niveles de T, por arriba de los requeridos para la reproducción, a este fenómeno se le conoce como cambio de hipótesis, aunque se desconoce la función que puedan tener estos incrementos en los niveles de T. El cambio de hipótesis ha sido más documentado en aves que en los mamíferos.

Aunque la T es la hormona que desempeña el papel más importante en la regulación de la agresión

territorial otras hormonas como la DHEA, la cual es producida principalmente en las glándulas suprarrenales también participa en la regulación de esta conducta. En el gorrión cantor cambios territoriales durante el periodo de crianza pueden incrementar rápidamente los niveles circulantes de T, no obstante, en la estación no reproductiva los machos de gorrión cantor son altamente agresivos, aunque las gónadas presenten una marcada regresión y los niveles de T sean prácticamente indetectables (Soma *et al.*, 2000). La agresión exhibida por estas aves en la estación no reproductiva parece depender de la pro-hormona DHEA, la cual es elevada en plasma y cerebro durante este periodo. La DHEA puede ser convertida en esteroides sexuales como la T y estrógenos en el tejido neural, y así regular la agresión territorial en la temporada no reproductiva (Soma *et al.*, 2010; Soma y Wingfield, 1999).

Los mecanismos a través de los cuales la T regula la conducta agresiva aun no han sido explorados, pese a que la T captada por las neuronas que participan en la regulación neural de esta conducta puede ser transformada a Dihidrotestosterona con la participación de la enzima 5alfa-reductasa o a E₂ por la aromatasa. Las únicas evidencias de que la T ejerce sus efectos en la regulación de esta conducta a través de su conversión a E₂ son: Un estudio realizado en el ratón de laboratorio, en el cual la castración eliminó la conducta agresiva, mientras que la administración de E₂ restituyó esta conducta (Simon y Whalen, 1986). Otro estudio en el gorrión cantor mostró que la inhibición de la aromatasa, ocasiona un decremento en la conducta agresiva (Soma *et al.*, 2000).

Cabe señalar, que no todas las hormonas que intervienen en la regulación de la agresión territorial son producidas en el testículo o la glándula suprarrenal. En tejido neural están presentes las enzimas responsables de la esteroidogénesis, por lo cual en el cerebro se pueden sintetizar todas las hormonas esteroides a partir de colesterol o metabolizar los esteroides periféricos que alcanzan el sistema nervioso (Simon y Whalen, 1986). Entre los neuroesteroides más conocidos se encuentra la DHEA y la Alopregnonelona sulfatada, que actúan como moduladores alostericos del receptor GABA_A. La estimulación directa de los receptores GABA_A suprime el comportamiento agresivo mientras que una serie de estudios han encontrado que la regulación positiva de los moduladores

alostéricos del receptor GABA_A, puede causar aumento en la agresión, no obstante aun falta realizar muchas investigaciones para conocer objetivamente como actúan los neuroesteroides en la regulación de la conducta agresiva (Simon y Whalen, 1986).

Las escasas investigaciones sobre la regulación neural de la conducta agresiva indican que la MPOA, el BNST, LS y VMH están implicadas en la regulación de esta conducta en roedores, debido a que lesiones físicas o electrolíticas de estas áreas neurales, generalmente ocasionan una disminución de la agresión. Por ejemplo, en la rata de laboratorio, se indujeron lesiones en MPOA, observándose que tanto el comportamiento agresivo como el comportamiento sexual fueron suprimidos (Bermond, 1982). En las aves como en los pollos adultos con técnicas de radiomarcaje, se ha observado que regiones como BNST, LS y la parte central del cerebro, incluyendo la sustancia gris central se activan cuando estos individuos muestran agresión (Barfield *et al.*, 1975). En el caso de aves cantoras a diferencia de las no cantoras una región importante relacionada con el despliegue de la conducta agresiva es el sistema de control del canto (Soma *et al.*, 2000). Esta área ha sido poco investigada. Además de lo complejo que resulta establecer límites entre la conducta agresiva y la conducta sexual, ya que en la mayoría de especies de aves y mamíferos uno de los disparadores sociales más potentes de la agresión es el apareamiento

Entre los factores ambientales que tiene un mayor impacto en la agresión se encuentra el fotoperiodo; en días largos la mayor cantidad de luz funciona como un disparador de los eventos reproductivos, en consecuencia los testículos producen grandes cantidades de T. Los machos exhiben altos niveles de agresión en esta temporada, para competir por territorios, por pareja y proteger a sus crías. Sin embargo, en el hámster sirio, las condiciones de días cortos incrementan la agresión en esta especie, esta agresión no es debida a los niveles de T, si no a un incremento en la secreción de la melatonina. Aunque se desconoce el mecanismo a través del cual esta hormona incrementa la agresión en días cortos.

Finalmente se puntualiza que el comportamiento agresivo es un fenómeno complejo, el cual no solamente depende de la regulación hormonal, sino que múltiples factores sociales, como el

apareamiento, el estrés, la experiencia de lucha y posiblemente otros factores sociales, tienen gran influencia sobre esta conducta.

CAPITULO 8: LITERATURA CITADA

- Adkins-Regan E. 2005: *Hormones and Animal Social Behavior*. Princeton University Press. (Monographs in Behavior and Ecology).
- Albers H.E. and Bamshad M. 1998. Role of vasopressin and oxytocin in the control of social behaviour in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Prog. Brain Res.* 119, 395-408.
- Albert D.J., Walsh M.L., Gorzalka B.B., and Louie H. 1986: Testosterone removal in rats results in a decrease in social aggression and a loss of social dominance. *Physiology and Behavior*, 36: 401–407.
- Albert D.J., Walsh M.L., Gorzalka B.B., Mendelson S. and Zalys C. 1986: Intermale social aggression suppression by medial preoptic area lesions. *Physiology & Behavior*: 169-174
- Albert D.J., Jonik R.H., and Walsh M.L. 1992: Hormone dependent aggression in male and female rats: Experimental, hormonal, and neural foundations. *Neurosci Biobehav Rev* 16: 177-192.
- Apfelbeck B., Mortega K.G, Kiefer S., Kipper S., Goymann W. and Lin C. 2013: Life-history and hormonal control of aggression in black redstarts: Blocking testosterone does not decrease territorial aggression, but changes the emphasis of vocal behaviours during simulated territorial intrusions. *Frontiers in zoology* 10:1-8
- Arakane F., Kallen C.B., Watari H., Foster J.A. and Sepuri N.B. 1998: The mechanism of action of steroidogenic acute regulatory protein (StAR). StAR acts on the outside of mitochondria to stimulate steroidogenesis. *J. Biol. Chem.* 273: 16339–45
- Bales K.L., French J.A., McWilliams J., Lake R.A. and Dietz J.M. 2006: Effects of social status, age, and season on androgen and cortisol levels in wild male golden lion tamarins (*Leontopithecus rosalia*). *Horm. Behav.* 49, 88–95
- Balthazart J. 2010: Behavioral implications of rapid changes in steroid production action in the brain, *Horm. Behav.* 57, 375–378.
- Barfield R.J. 1971: Activation of sexual and aggressive behavior by androgen implanted into male

ring dove brain. *Endocrinology* 89: 1470-1477.

-Barfield R.J., Ronay G. and Pfaff D.W. 1975: Autoradiographic localization of androgen-concentrating cells in the brain of the chicken. *Neuroendocrinology* 26, 297–311.

-Barnett S.A. 1975: *The Rat: A Study in Behavior*. Chicago: University of Chicago Press. 200-212

-Baulieu E.E. 1981: *Steroid hormone regulation of the brain*. Pergamon Press. 3-14.

-Bayart F., Spetz J.P., Cittone L. and Haug M. 1989: The role of gender and hormonal state on aggression during encounters between residential and intruder mice. *Med Sci Res* 17: 517-519.

-Beach F.A. 1945: Bisexual mating behavior in the male rat: Effects of castration and hormone administration. *Physiol. Zool.* 18: 390-4002.

-Beletsky L.D., Orians G.H. and Wingfield J.C. 1990. Effects of exogenous androgen and antiandrogen on territorial and nonterritorial red-winged blackbirds. *Ethology* 85: 58-72.

-Bermond B. 1982: Effects of medial preoptic hypothalamus anterior lesions on three kinds of behavior in the rat: Intermale aggressive, male-sexual, and mouse-killing behavior. *Aggress Behav.* 8: 335-354.

-Berthold A.A. 1849: Transplantation of testes. Trans. By DP Quiring. *Bull History Med*, 16: 399-40.

-Blanchard D.C. and Blanchard R.J. 1988: Ethoexperimental approaches to the biology of emotion. *Annu Rev Psychol* 39: 43-68.

- Bonatto F., Coda D., Gomez J., Priotto and A Steinmann. 2013: Inter-male aggression with regard to polygynous mating system in Pampean grassland mouse, *Akodon azarae* (Cricetidae: Sigmodontinae). *Journal of Ethology* 31:223-231.

-Bronson F.H. and Desjardins C. 1969: Aggressive behavior and seminal vesicle function in mice: Differential sensitivity to androgen given neonatally. *Endocrinology* 85: 971-974.

-Bronson F.H. and Desjardins C. 1970: Neonatal androgen administration and adult aggressiveness in female mice. *Gen Comp Endocrinol* 15: 320-325.

- Brown J.L. 1963 Social organization and behavior in the Mexican Jay. *Condor*, 65:126-153.

- Bunnell B.N. 1966: Amygdaloidal lesions and social dominance in the hooded rat. *Physiol Behav* 6: 93-94.
- Bush D.E. and Barfield R.J. 1974. A failure of amygdaloidal lesions to alter agonist behavior in the laboratory rat. *Physiol Behav* 12: 887-892.
- Caldwell G.S., Glickman S.E. and Smith E.R. 1984. Seasonal aggression independent of seasonal testosterone in wood rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 5255-5257.
- Charlier T.D., Newman A.E.M., Heimovics S.A., Po K.W.L., Saldanha C.J. and Soma K.K. 2011: Rapid effects of aggressive interactions on aromatase activity and oestradiol in discrete brain regions of wild male white-crowned sparrows. *Journal of Neuroendocrinology* 23:742-753.
- Chiver I., Bridget J. M. and Eugene S. 2013: Seasonal variation in male testosterone levels in a tropical bird with year-round territoriality. *Journal of Field Ornithology* 85:1, 1-9.
- Christenson T., Wallen K., Brown B. and Glickman S.E. 1972: Effects of castration, blindness, and anosmia on social activity in the male Mongolia gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Physiol Behav* 10: 989-994.
- Darwin C. 1859. *On the origin of the species*. Ed John Murray, 57.
- Davis P.G., McEwen B.S. and Pfaff D.W. 1979: Localized behavioral effects of triated estradiol implants in the ventromedial hypothalamus of female rats. *Endocrinology*, 104: 898-903.
- Davis E.S. and Marler CA. 2004: C-fos changes following an aggressive encounter in female California mice: a synthesis of behavior, hormone changes and neural activity. *Neuroscience*, 127: 611-624.
- Delville Y., De Vries G.J., Ferris C.F. 2000: Neural connections of the anterior hypothalamus and agonistic behavior in golden hamsters. *Brain, Behavior and Evolution*, 55: 53-76.
- Delville Y., David J.T., Taravosh-Lahn K. and Wommack J.C. 2003. Stress and the development of agonistic behavior in golden hamsters. *Horm Behav*, 44: 263-270.
- DeVries M.S., Winters C.P., and Jawor J.M. 2012: Testosterone elevation and response to gonadotropin-releasing hormone challenge by male Northern Cardinals (*Cardinalis cardinalis*)

following aggressive behavior. *Hormones and Behavior* 62:99-105.

-Dewsbury D.A. 1983: A comparative study of rodent social behavior in a seminatural enclosure, *Aggressive Behav.* 207–215.

-Edwards D.A. 1968. Mice: Fighting by neonatally androgenized females. *Science* 161: 1027-1028.

-Edwards D.A. 1969. Early androgen stimulation and aggressive behavior in male and female mice. *Physiol Behav* 4: 333-338.

-Edwards D.A. 1970: Post neonatal androgenization and adult aggressive behavior in female mice. *Physiol Behav* 5: 465-446.

-Erin D., Gleason A., Matthew J., Catherine A. and Marler A.B. 2009: Testosterone release and social context: When it occurs and why. *Frontiers In neuroendocrinology.* 460–469.

-Farner D.S. and Wingfield J.C. 1980: Reproductive endocrinology of birds. *Annu Rev Physiol* 42: 457-472.

- Ferris C.F., Meenan D.M., Axelson J.F., Albers H.E. 1986: A vasopressin antagonist can reverse dominant/subordinate behavior in hamsters. *Physiol Behav* 38:135–138

-Fitzpatrick L.A. 1999: Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens: new therapies for the postmenopausal women. *Mayo Clinic Proc.* 74:601-607.

-Foidart A., Silverin B., Baillien M. and Balthazer J. 1998: Neuroanatomical distribution and variations across the reproductive cycle of aromatase activity and aromatase immunoreactive cells in the pied flycatcher (*Ficedula Hypoleuca*). *Horm Behav.* 33: 180- 196.

-Fusani L., Van't Hof T., Hutchison JB. and Gahr M. 2000: Seasonal expression of androgen receptors, estrogen receptors, and aromatase in the canary brain in relation to circulating androgens and estrogens. *J Neurobiol*, 43: 254-268.

-Gahr M., Guttinger H.R., Kroodsma D.E. 1993: Estrogen receptors in the avian brain: Survey reveals general distribution and forebrain areas unique to songbirds. *J Comp Neurol* 327: 112-122.

-Garrett J.W. and Campbell C.S. 1980: Changes in social behavior of the male golden hamster accompanying photoperiodic changes in reproduction. *Horm Behav* 14: 303-319.

- Gibb J.1956: Territory in the genus *Parus*. *Ibis*, 98:420-429.
- Goldman B.D. 2001: Mammalian photoperiodic system: Formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. *J Biol Rhythms* 16: 283-301.
- Goodson J.L., Evans A.K., Lindberg L. and Allen CD. 2005a: Neuro-evolutionary patterning of sociality. *Proc Roy Soc B* 272: 227-235.
- Goodson J.L., Saldanha C.J., Hahn T.P. and Soma K.K. 2005b: Recent advances in behavioral neuroendocrinology: Insights from studies on birds. *Horm Behav* 48(4): 461-473.
- Goymann W, Moore I.T., Scheuerlein A., Hirschenhauser K. and Grafen A. 2004: Testosterone in tropical birds: Effects of environmental and social factors. *Am Nat* 164: 327-334.
- Harding C.F. and Follett B.K. 1979: Hormone changes triggered by aggression in a natural population of blackbirds. *Science* 203: 918-920.
- Hau M., Stoddard S.T. and Soma K.K. 2004: Territorial aggression and hormones during the non-breeding season in a tropical bird. *Horm. Behav.* 45: 40–49.
- Haug M., Johnson F. and Brain P.F. 1992: Biological correlates of attack on lactating intruders by female mice: A topical review. Academic Press: SanDiego, 381-393.
- Hegner R.E. and Wingfield J.C. 1987: Effects of experimental manipulation of testosterone levels on parental investment and breeding success in male house sparrows. *Auk* 104: 462-469.
- Huhman KL, Solomon MB, Janicki M. 2003: Conditioned defeat in male and female Syrian hamsters. *Hormones and Behavior* 44: 293–299.
- Hunt K.E., Hahn T.P. and Wingfield J.C. 1997: Testosterone implants increase song but not aggression in male Lapland longspurs. *Anim Behav* 54: 1177-1192.
- Jasnow A.M., Huhman K.L., Bartness T.J. and Demas G.E. 2002: Short days and exogenous melatonin increase aggression in male Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Horm Behav* 42:13-20.
- Jerram L. 1964: The evolution of diversity in avian territorial systems. *Horm Behav* 160-169.
- Jüptner, M. and Hiemke C. 1990: Sex differences in GABAA receptor binding in rat brain

measured by an improved binding assay. *Exp. Brain Res.*, 81: 297-307.

-Ketterson E.D., Nolan V., Wolf L. and Ziegenfus C. 1992: Testosterone and avian life histories: Effects of experimentally elevated testosterone on behavior and correlates of fitness in the dark eyed junco (*Junco hyemalis*). *Am Nat* 140: 980-999.

-Kevin J. 1981: Copulation Increases Offensive Attack in Male Rats. Department of Psychology: 381-385.

-Kim Y.H., Perlman W.R. and Arnold A.P. 2004: Expression of androgen receptor mRNA in zebra finch song system: Developmental regulation by estrogen. *J Comp Neurol* 469: 535-547.

-Kluyver H.N. and Tinbergen L. 1953: Territory and the regulation of density in titmice. *Arch. neerl. Zool.*, 10:265- 289.

-Konishi M., Emlen S.T., Ricklefs R.E. and Wingfield J.C. 1989: Contributions of bird studies to biology. *Science* 246: 465-472.

-Labrie F., Belanger A., Luu-The V., Labrie C., Simard J., Cusan L., Gomez J.L. and Candas B. 1998. DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: Its role during aging. *Steroids*. 63: 322-328.

-Labrie F., Luu-The V., Belanger A., Lin S.X., Simard J., Pelletier G. and Labrie C. 2005: Is dehydroepiandrosterone a hormone. *J. Endocrinol.* 187: 169–196.

-Landys M., Goymann W., Soma K. and Slagsvold T. 2012: Year-round territorial aggression is independent of plasma DHEA in the European nuthatch *Sitta europaea*, *Hormones and Behavior* 63 166–172

-Levin R. and Wingheld J.C. 1992: The hormonal control of territorial aggression in tropical birds. *Ornis scandinavica* 23:284-291.

-Levy J.V. and King J.A. 1953: The effects of testosterone propionate on fighting behavior in young male C57 B1/10 mice. *Anat. Rec.*, 117: 562-63.

-Liu Y.C., Salamone J.D. and Sachs B.D. 1997: Lesions in medial preoptic area and bed nucleus of stria terminalis: differential effects on copulatory behavior and noncontact erection in male rats. *J.*

Neuroscience. 17(13): 5245-5253.

-Lynch J.W., Ziegler T.E. and Strier K.B. 2002: Individual and seasonal variation in fecal testosterone and cortisol levels of wild male tufted capuchin monkeys, *Cebus apella nigritus*. *Horm Behav* 41: 275-287.

-Marler C.A., Oyegbile T.O., Plavicki J. and Trainor B.C. 2005: Response to Wingfield's commentary on "A continuing saga: The role of testosterone in aggression", *Horm. Behav.* 48: 256–258

-Matsumoto T., Honda S., and Harada N. 2003: Neurological effects of aromatase deficiency in the mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol* 86: 357-365

-Mellon S.H. and Vaudry H. 2001: Biosynthesis of neurosteroids and regulation of their synthesis. *Int Rev Neurobiol* 46: 33-78.

-Miller L.D.P. and Aoki A. 1991: Stereological analysis of the hypothalamic ventromedial nucleus. II. Hormone-induced changes in the synaptogenic pattern. *Devl. Brain Res.*, 61: 189-196.

-Miller W.L. 1988: Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocrin. Rev.* 9, 295-318.

-Mindnich R., Moller G. and Adamski J. 2004: The role of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases. *Molecular and Cellular Endocrinology* 218 7–20.

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

-Moyer KE. 1971: *The Physiology of Hostility*. Chicago: Markham. 132: 152-160.

-Mtczek KA, Brykczynski T and Grossman SP. 1974: Differential effects of lesions in the amygdala, periamygdaloid cortex and stria terminalis on aggressive behavior in the rat. *Hormones and Behavior* 87: 760-771.

-Mtczek K.A., Fish E.W. and De Bold J.F. 2003: Neurosteroids, GABA_A receptors, and escalated aggressive behavior. *Horm Behav.* 2003;44:242–257.

-Newman A.E.M., Pradhan D.S. and Soma K.K. 2008: Dehydroepiandrosterone and corticosterone

are regulated by season and acute stress in a wild songbird: jugular versus brachial plasma. *Endocrinology* 149: 2537–2545

-Nice, M.M. 1943. Studies in the life history of the Song Sparrow. II. The behavior of the Song Sparrow and other passerine birds. *Trans. Linn. Soc. N.Y.* 6:1–328.

-Nomura M., Durbak L., Chan J., Smithies O., Gustafsson J.A., Korach K.S., Pfaff D.W. and Ogawa S. 2002: Genotype/age interactions on aggressive behavior in gonadally intact estrogen receptor beta knockout (betaERKO) male mice. *Horm Behav* 41: 288-296.

-Ogawa S., Kow L.M. and Pfaff D.W. 1991: Effects of GABA and related agents on the electrical activity of hypothalamic ventromedial nucleus in vitro. *Exp. Brain Res.*, 85: 85-92.

-Ogawa S., Lubahn D.B., Korach K.S. and Pfaff D.W. 1997: Behavioral effects of estrogen receptor gene disruption in male mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 1476-1481

-Ogawa S., Washburn T.F., Taylor J., Lubahn D.B. and Korach K.S. 1998: Modifications of testosterone-dependent behaviors by estrogen receptor-alpha gene disruption in male mice. *Endocrinology* 139: 5058-5069.

-Orians G.H. 1961: The ecology of blackbird (*Agelaius*) social systems. *Ecol. Monogr.*, 31:285-312.

-Orchinik M., Murray T.F. and Moore F.L. 1991: A corticosteroid receptor in neuronal membranes. *Science* 252: 1848–1851.

-Palanza P., Della Seta D., Ferrari P.F. and Parmigiani S. 2005: Female competition in wild house mice depends upon timing of female/male settlement and kinship between females. *Anim. Behav.* 69, 1259–1271.

-Patterson R.L. 1952: The Sage Grouse in Wyoming. Wyoming Game and Fish Commission. 341.

-Payne A.P. and Swanson H.H. 1972: The effect of sex hormones on the agonistic behavior of the male golden hamster (*Mesocricetus auratus* Waterhouse). *Physiology and Behavior*, 8: 687–691.

-Perche F., Young J., Robel P., Simon N.G. and Haug M. 2000: Prenatal testosterone treatment potentates the aggression-suppressive effect of the neurosteroid dehydroandrosterone in female mice. *Agg Behav* 27: 130-138.

- Phoenix C.H., Goy R.W., Gerall A.A. and Young W.C. 1959: Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology* 65: 369-382.
- Piña AS. 2013: Agresión territorial y testosterona en el gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*), Unidad de morfo y función.
- Puia G., Ducic I., Vicini S. and Costa E. 1993: Does neurosteroid modulatory efficacy depend on GABAA receptor subunit composition? *Receptors Channels*, 1: 135-42
- Rachez C., Lemon B.D., Suldan Z., Bromleigh V., Gamble M., Naar A.M., Erdjument-Bromage H., Tempst P. and Freedman L.P. 1999: Ligand-dependent transcription activation by nuclear receptors requires the DRIP complex. *Nature* 398:824–828
- Razandi, M. 2003: Identification of a structural determinant necessary for the localization and function of estrogen receptor alpha at the plasma membrane. *Mol. Cell. Biol.* 23: 1633–1646.
- Rosvold H.E., Mirsky AF. and Pribram K.H. 1954: Influence of amygdectomy on social behavior in monkeys. *J Comp physiol Psychol* 47: 173-178.
- Rupprecht R. and Holsboer F. 1999: Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci*, 22: 410-6.
- Rupprecht R. 2003: Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology*, 28: 139-68.
- Saldanha C.J. and Coomaralingam L. 2005: Overlap and co-expression of estrogen synthetic and responsive neurons in the songbird brain: A double-label immunocytochemical study. *Gen Comp Endocrinol* 141: 66-75.
- Sasano H.P.C., White M.I. and Sasano N. 1988: Immunohistochemistry of cytochrome P-450 2 1-hydroxylase: microscopic examination of the enzyme in the bovine adrenal cortex and kidney. *Endocrinology*. 122:291-295.
- Schlinger B.A. and Callard G.V. 1990: Aggressive behavior in birds: An experimental model for studies of brain-steroid interactions. *Comp Biochem Physiol A* 97: 307-316

- Schwabl H. and Kriner E. 1991: Territorial aggression and song of male European robins (*Erithacus rubecula*) in autumn and spring-effects of antiandrogen treatment. *Horm Behav* 25: 180-194.
- Scotti M., Belén, J., Jackson J.E., and Demas G.E. (2008) The role of androgens in the mediation of seasonal territorial aggression in male Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*), *Physiology and Behavior*, 95(5), 633-640.
- Seward J.P. 1945: Aggressive behavior in the rat. I. General characteristics; age and sex differences. *J. comp. Psychol.*, 1945, 88: 175-197.
- Silverin B., Baillien M. and Balthazart J. 2004: Territorial aggression, circulating level of testosterone, and brain aromatase activity in free-living pied flycatchers. *Horm Behav* 45: 225-234.
- Simon N.G. and Whalen R.E. 1986: Hormonal regulation of aggression: evidence for a relationship among genotype, receptor binding, and behavioral sensitivity to androgen and estrogen. *Aggressive Behavior*, 12, 255-266.
- Simon N.G. 2002. Hormonal processes in the development and expression of aggressive behavior. In: Pfaff DW, Arnold AP, Etgen AM, Fahrbach SE, Rubin RT, (eds). *Hormones, Brain and behavior*, vol. 1., New York: Academic Press. pp. 339-392.
- Solomon E.P., Berg L.R. and Martin D.W. 2008: *Biología*, octava edición. McGraw Hill.
- Soma K.K., Sullivan K.A., Tramontin A.D., Saldanha C.J. and Schlinger B.A. 2000: Acute and chronic effects of an aromatase inhibitor on territorial aggression in breeding and non breeding male song sparrows. *J Comp Physiol A* 186: 759-769.
- Soma K.K., Wissman A.M., Brenowitz E.A. and Wingfield J.C. 2002: Dehydroepiandrosterone (DHEA) increases territorial song, and the size of an associated brain region in a male songbird. *Horm Behav* 41: 203-212.
- Soma K.K. 2006: Testosterone and aggression: Berthold, *Birds and Beyond*. PubMed Central 543-551.

- Soma K.K., Pradhan D.S., Newman D.W., Wacker J.C., Wingfield B.A. and Schlinger B.A, 2010: Aggressive interactions rapidly increase androgen synthesis in the brain during the non-breeding season. *Horm Behav* 57:381-9.
- Soma K.K. and Wingfield J.C.1999: Endocrinology of aggression in the non breeding season. 22nd International Ornithological Congress. Adams N, Slotow R, editors. Durban, South Africa: University of Natal. pp. 1606-1620.
- Stocco D.M. and Clark B.J. 1996. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocr. Rev.* 17:221–44
- Stocco D.M. 2001. Star protein and the regulation of steroid hormone biosynthesis. *Annual Review of Physiology.* 63:193–213.
- Tinbergen N. 1957: The functions of territory. *Bird Study*, 4:14+27.
- Trainor B.C., Bird I.M. and Marler C.A. 2004: Opposing hormonal mechanisms of aggression revealed through short-lived testosterone manipulations and multiple winning experiences. *Hormones and Behavior* 45: 115–121.
- Trainor B. and Sisk C.L, 2009: Hormones and the Development and Expression of Aggressive Behavior. 168-193
- Tompa F.S. 1962: Territorial behavior: the main controlling factor of a local Song Sparrow population. *Auk*, 79: 687-698.
- Toda K., Saibara T., Okada T., Onishi S. and Shizuta Y. 2001: A loss of aggressive behavior and its reinstatement by oestrogen in mice lacking the aromatase gene (Cyp19). *Journal of Endocrinology*, 168: 217-220.
- Uhrich J. 1938: The social hierarchy in albino mice. *J Comp Psychol* 25: 373.
- Van Roo B.L., Ketterson E.D. and Sharp P.J. 2004: Testosterone and prolactin in two songbirds that differ in paternal care: the blue-headed vireo and the red-eyed vireo. *Horm Behav*; 44:435-441.
- Wacker D.W., Schlinger B.A. and Wingfield J.C. 2008: Combined effects of DHEA and fadrozole on aggression and neural VIP immunoreactivity in the non-breeding male song sparrow. *Horm.*

Behav. 53, 287–294.

-Weihua Z., Saji S., Mäkinen S., Cheng G., Jensen E.V. and Warner M. 2000: Estrogen receptor (ER) beta, a modulator of ERalpha in the uterus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97, 5936-5941.

-Whiting P.J., McAllister G., Vassilatis D., Bonnert T.P., Heavens R.P. and Smith D.W. 1997: Neuronally restricted RNA splicing regulates the expression of a novel GABAA receptor subunit conferring atypical functional properties. *J Neurosci*. 17: 5027-37

-Williams L. 1942: Display and sexual behavior of the Brandt Cormorant. *Condor*, 44:85-104.

-Wingfield J.C. 1984: Environmental and endocrine control of reproduction in the song sparrow, *Melospiza melodia*. Vol. I. Temporal organization of the breeding cycle. *Gen Comp Endocrinol* 56: 406-416.

-Wingfield J.C. 1985: Short-term changes in plasma levels of hormones during establishment and defense of a breeding territory in male song sparrows, *Melospiza melodia*. *Horm Behav* 19: 174-187.

-Wingfield J.C., Ball G.F., Dufty A.M., Hegner R.E. and Ramenofsky M. 1987. Testosterone and aggression in birds. *Am Sci* 75: 602-608.

-Wingfield J.C. and Wada M. 1989: Changes in plasma levels of testosterone during male-male interactions in the song sparrow, *Melospiza melodia*: Time course and specificity of response. *J Comp Physiol A* 166: 189-194.

-Wingfield J.C., Hegner R.E., Dufty A.M. and Jr, Ball GF. 1990: The “challenge hypothesis”: Theoretical implications for patterns of testosterone secretion, mating systems, and breeding strategies. *Am Nat* 136: 829-846.

-Wingfield J.C. and Farner D.S. 1993: Endocrinology of reproduction in wild species. *Avian biology*. Farner D.S., King J. and Parkes K. editors. San Diego, CA: Academic; pp. 163-327.

-Wingfield J.C. 1994: Control of territorial aggression in a changing environment. *Psychoneuroendocrinology* 19: 709-721.

- Wingfield J.C., Jacobs J. and Hillgarth N. 1997: Ecological constraints and the evolution of hormone behavior interrelationships. Integrative neurobiology of affiliation. Carter CS, Lederhendler II, Kirkpatrick B. editors. New York: New York Academy of Sciences; pp. 22-41.
- Wingfield J.C., Lynn S.E. and Soma K.K. 2001: Avoiding the 'costs' of testosterone: Ecological bases of hormone behavior interactions. *Brain Behav Evol* 57: 239-251.
- Wingfield J.C. and Soma K.K. 2002: Spring and autumn territoriality in song sparrows: Same behavior, different mechanisms? *Integr Comp Biol* 42: 11-20.
- Wynne-Edwards V.C. 1962: Animal dispersion in relation to social behavior. New York, Hafner Publ. Co. 653 pp.
- Young J., Corpechot C., Perche F., Eychenne B., Haug M., Baulieu E.E. and Robel P. 1996: Neurosteroids in the mouse brain: Behavioral and pharmacological effects of a 3 β hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor. *Steroids*, 61: 144-149.
- Young L.J., Wang Z. and Insel T.R. 1998: Neuroendocrine bases of monogamy. *Trends Neurosci.*, 21, 71-75.
- Zilliacus J., Wright A.P., Carlstedt-Duke J. and Gustafsson J.A. 1995: Structural determinants of DNA-binding specificity by steroid receptors. *Mol Endocrinol* 9:389-400.