

Caracterización de Comportamientos Agonistas en Ratones Suizos

Castañeda, A.,¹ Penagos, M.² y Robayo, B.*

Resumen

En la literatura, los criterios de selección de agresores asociados a investigaciones con derrotas sociales no se describen con claridad, esto trae problemas para replicar los estudios y establecer control experimental sobre el comportamiento de los agresores. A partir de esto surge la necesidad de realizar protocolos claros de selección que garanticen las derrotas en los protocolos experimentales de acuerdo al grado de agresividad que exhiban los animales. Este estudio tuvo como propósito hacer una caracterización del comportamiento agonista de ratones albinos, teniendo en cuenta el despliegue de agresiones hecho por los individuos en relación con otros comportamientos tales como la exploración social, no social y acicalamiento. Se utilizaron 15 ratones suizos machos adultos con un peso de 50-75g, estos interactuaron por 5 minutos con un conoespecífico y se tomaron medidas comportamentales referentes a exploración social, no social, contacto y evitación. Los datos muestran que los sujetos experimentales al ser expuestos con un conoespecífico exhiben conductas agonistas con poca probabilidad, su comportamiento está enfocado en explorarlo y explorar el ambiente, fenómeno asociado a la búsqueda de recursos e investigación social.

Palabras Clave: Comportamientos agonistas, ratones, derrota social, exploración social.

Introducción

El comportamiento social en roedores ha sido ampliamente estudiado para observar distintos fenómenos relacionados con estrés social en humanos. La derrota social es un fenómeno definido como un estado característico de un organismo que compite por recursos con un conoespecífico que lo agrede y generalmente establece un control activo en el ambiente (Van Winkel, Stefanis & Myin-Germeys. 2008; Koolhaas et, al., 2013; Martinez, Calvo-Torrent, & Pico-Alfonso. 1998). En este orden, algunos estudios han adoptado el paradigma de derrota social para explorar y comprender los componentes neuro- anatómicos y los patrones comportamentales asociados a respuestas relacionadas con ansiedad y depresión en roedores que han sido agredidos (Björkqvist, 2001).

En el procedimiento más general de derrota social, un sujeto es expuesto durante un tiempo determinado a un conoespecífico que previamente ha sido elegido por exhibir comportamientos de ataque. Algunos estudios han caracterizado el comportamiento de los roedores en protocolos de derrota social. Por ejemplo, los animales agredidos exhiben conductas como inmovilidad, alejarse del conoespecífico, escape, cuclillas y postura defensiva; mientras que el animal agresor ataca al conoespecífico mordiéndolo y asediándolo, habitualmente este animal es más pesado que el par que ha sido objeto de agresiones (Steimer. 2010; Lancaster y Pillay. 2010; Martinez et, al., 1998). Existe

¹ Tesista, Pregrado de Psicología, Fundación Universitaria Konrad Lorenz

² Tesista, Pregrado de Psicología, Fundación Universitaria Konrad Lorenz

* Supervisor, Pregrado de Psicología, Fundación Universitaria Konrad Lorenz

evidencia empírica que afirma que la exposición a la agresión e intimidación del individuo dominante produce estrés en el animal subordinado (Martinez et, al., 1998; Golden, Covington, Berton, & Russo, 2011).

Este efecto estresante en los animales agredidos depende de variables específicas de los animales agresores tales como la ocurrencia, frecuencia, duración e intensidad de las conductas de ataque, que deben ser controladas para garantizar las derrotas. Por tal razón en los estudios se reconocen paradigmas de derrota social que establecen protocolos de selección teniendo en cuenta el grado de control experimental. En los protocolos de selección de agresores asociados a la escasa manipulación por parte del experimentador, se reconocen procedimientos en los cuales se realizan observaciones en la caja de confinamiento y se seleccionan los animales que exhiban comportamientos agresivos (Stark, Avitsur, Padgett, Campbell, Beck y Sheridan. 2001). A diferencia del procedimiento anterior Keeney, Hogg y Marsden (2001) no realizaron los registros en el lugar de alojamiento; en este estudio introducían dos animales en un ambiente neutro y seleccionaban el animal agresor tomando como referencia las medidas de latencia, duración y frecuencia de los comportamientos de ataque.

En relación a los protocolos donde se inducen comportamientos agresivos y se evidencia un control experimental. Los investigadores realizan procedimientos de entrenamiento en los cuales se coloca un macho (intruso) en la caja de otro macho (residente), y el primero es derrotado por el residente; este último despliega comportamientos agonistas en defensa del territorio que ya han sido establecidos. Estos entrenamientos se realizan sucesivamente hasta que uno de los dos conespecíficos emita comportamientos defensivos o de ataque y además se establezcan roles de dominancia y sumisión (Keeney et, al., 2006; Keeney, Hogg y Marsden (2001); Litvin, Murakami y Pfaff. 2010; Martinez et, al., 1998). En protocolos de selección de agresores, los sujetos interactúan libremente por un tiempo determinado y posteriormente se separan por una malla que permite el acceso a señales olfativas o visuales que pueden facilitar el establecimiento de jerarquías sin que haya contacto físico directo (Duncan, Inada, Farrington, Koller & Moy 2009; Wagner, Wang, Liebl, Scharf, Müller & Schmidt. 2011). Se reconocen procedimientos en los cuales los sujetos fueron extraídos de la caja de confinamiento para ser alojados individualmente durante un periodo aproximado de 4 semanas, esto con el fin de inducir altos niveles de estrés y comportamientos agresivos contra otros animales conespecíficos (Engler, Engler, Bailey, & Sheridan. 2005).

Otra forma de motivar comportamientos agresivos en los animales está asociada a la manipulación farmacológica. Por ejemplo, en el estudio de Bermond, Mos, Meelis & Halleret 1982, citado por Simpson. (2001) estimularon el hipotálamo a partir de la administración de testosterona; los resultados indicaron la existencia de un efecto de los andrógenos sobre comportamientos de ataque en un modelo de residente – intruso. Otro estudio muestra que se pueden generar comportamientos agonistas si se estimula eléctricamente regiones como el hipotálamo y el periacueductal gris (Siegel, Roeling, Gregg y Kruk. 1999).

De manera genérica, la heterogeneidad observada en los criterios de selección de ratones agresores hace que los resultados de dichos estudios no puedan ser comparables entre sí o con otros estudios en los que se manipulen las respuestas agonistas de los sujetos. Este problema se agrava si además se tiene en cuenta que en algunas de las investigaciones hechas con el paradigma de derrota social no se reporta algún criterio o protocolo que permita establecer cómo fueron seleccionados los sujetos agresores (p.ej., Berton, McClung, DiLeone, Krishnan, Renthal, Russo, Graham, Tsankova, Bolanos, Rios, Monteggia, Self y Nestler, 2006; Lagace et, al., 2010; Robison, Meyerhoff, Saviolakis, Chen, Rice, y Lumley, 2004).

Lo anterior también puede implicar problemas de control experimental para quienes buscan replicar los experimentos asociados al paradigma de derrota social. Dado que los criterios de selección de agresores no se describen con claridad o son mixtos, los investigadores no tienen forma de garantizar que el grado de agresión que observan es el mismo grado observado en el estudio que se busca replicar, hecho que representa un riesgo tanto en lo que refiere a la validez interna de los procedimientos (control de variable dependiente por la manipulación hecha de la variable independiente), como en lo que respecta a la posibilidad de replicación de los datos.

Este panorama pone en evidencia la necesidad establecer protocolos claros y unificados para selección de agresores que no sólo garanticen las derrotas en la situación experimental, sino que permitan, además, una clasificación de los mismos en función del grado de agresividad que ostenten. Esto supone, como punto de partida, la identificación de una serie de patrones de agresión que funjan como el criterio conductual para la selección de agresores. Para ello es necesario describir y sistematizar patrones agonistas de acuerdo a las características que son propias de las especies que se observen y a los factores ecológicos de los que son relativas esas especies.

En consecuencia con el problema aquí planteado, esta tesis tuvo como propósito hacer una caracterización del comportamiento agonista de ratones albinos. La caracterización se hizo teniendo en cuenta el despliegue de agresiones hecho por los individuos en relación con otros comportamientos tales como la exploración no social y el acicalamiento.

Método

Animales

Se utilizaron 15 ratones suizos machos adultos obtenidos del bioterio del Laboratorio de Farmacia, con un peso de 50-75g y se mantuvieron bajo un ciclo de luz de 12 h (luces encendidas a las 07:00 h) en un entorno de temperatura controlada (23 ± 1 °C). Los individuos fueron alojados individualmente en cajas de confinamiento de 41 cm × 34 cm × 16 cm con libre acceso a comida y agua. Todos los protocolos experimentales realizados fueron aprobados por la Comisión de Ética en el uso de Animales (CEUA) de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad Estadual Paulista del Campus de Araraquara-Brasil.

Instrumentos

Las observaciones se llevaron a cabo en una caja de acrílico de 12 x 24 x 21 cm transparente con una malla acoplada en un costado y tapa color negro (figura 1). Una videocámara fue ajustada de manera frontal al aparato para registrar todas las sesiones. La cámara fue conectada a una grabadora DVD.

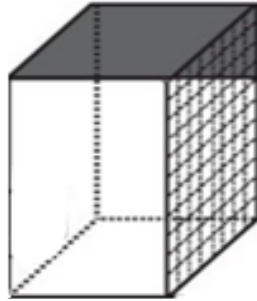


Figura 1. Esquema de la superficie donde se realizaron las interacciones.

Conespecífico: Tres ratones machos de 25-35g fueron usados como sumisos en este estudio. Para garantizar el rol de sumisión los ratones fueron expuestos al Rat Exposure Test (RET) (caja de acrílico transparente, superficie, de 12 x 24 x 21 cm y estaba unida a una caja más pequeña, madriguera, de 7 x 7 x 12 cm, por medio de un túnel de plástico transparente de 4,4 cm de diámetro). El animal era colocado en la madriguera, con acceso libre al túnel y superficie, una vez el sujeto atañía la superficie, era confinado en este compartimiento con una guillotina para impedir que regresara al área protegida (madriguera y túnel) y posteriormente era colocado el animal experimental.

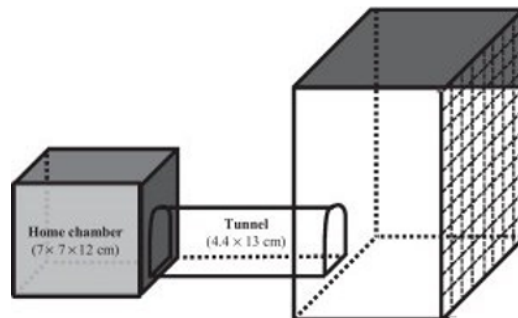


Figura 2. El aparato tenía una caja de acrílico transparente (superficie) de 12 x 24 x 21 cm y estaba unida a una caja más pequeña (madriguera) de 7 x 7 x 12 cm, por medio de un túnel de plástico transparente de 4,4 cm de diámetro.

Procedimiento

Antes de iniciar la sesión, los animales fueron ubicados en un estante de la sala experimental, con el fin de que se habituaran a las condiciones lumínicas del experimento (30 min). La sesión iniciaba una vez el animal experimental era introducido en la superficie en la que ya se encontraba confinado el conespecífico. Al transcurrir 5 minutos de libre interacción, el sujeto fue retirado y devuelto a su caja de confinamiento. Un segundo

criterio de finalización de sesión tuvo lugar cuando algún animal presentó heridas con sangrado. Siempre que esta condición tuvo lugar, los sujetos fueron sometidos a un procedimiento de eutanasia mediante CO₂ (Polanco y Vargas. 2011). Al final de cada sesión, el aparato se limpió con una solución de alcohol diluido en agua al 20 % con el propósito de eliminar residuos que pudieran afectar el comportamiento de los animales.

Registro y análisis de datos

Todas las interacciones fueron video grabadas para posteriormente analizar los comportamientos por medio del Software Explorate 2005 versión 1.1.0. Se tomaron medidas de frecuencia y duración de los comportamientos que se describen en la Tabla 1.

PATRONES	DEFINICION
<i>Exploración no Social</i>	
Levantarse	Adoptar una posición vertical y retirar las patas anteriores apoyandolas en la pared o no.
Escalar	Colocar las patas anteriores y posteriores sobre la malla, y hacer desplazamientos.
Escavar	Movimientos verticales de las patas anteriores en contacto con la guillotina (sentido superficie-tunel).
Saltar	Posición vertical donde el animal tiene las patas anteriores en contacto con la pared y retira las patas posteriores.
<i>Exploración Social</i>	
Olfateo genital	Mover la cabeza y realizar inhalaciones en la región ano- genital del conoespecifico.
Olfateo Oral	Mover la cabeza y realizar inhalaciones en hocico del conoespecifico.
Aproximacion	Ubicar el hocico, desplazarse en dirección al conoespecifico.
<i>Actuaciones</i>	
	Contacto de hocico y patas delanteras con las partes del cuerpo, con movimientos.
<i>Contacto</i>	
Friccion	Realizar contacto epidérmico con un flanco del cuerpo del conoespecifico.
Pelear	Con alguna de las extremidades superiores realizar golpes al conoespecifico
Montar	Posición corporal en la que el animal tiene contacto de las patas anteriores con el lomo y las partes laterales del otro animal.
Tentativa de morder	Contacto del hocico del animal con movimientos rápidos con el cuerpo del otro animal, exhibiendo movimientos maxilares sin introducir los dientes a través de la piel del conoespecifico.
Morder	Contacto del hocico del raton con el cuerpo del otro animal, exhibiendo movimientos maxilares introduciendo los dientes a través de la piel del conoespecifico (se observa sangrado en el conoespecifico).
<i>Evitación</i>	
Esquivar	Ubicar el hocico, desplazarse en dirección opuesta al conoespecifico.
Inmovilizacion	Suprimir la actividad motora cuando el conoespecifico esta explorandolo.
Postura de sumision	Levantamiento del cuerpo sobre las patas posteriores, patas anteriores extendidas en dirección al agresor.

Tabla 1. *Definición operacional de las conductas de exploración social y no social*

*Nota. Esta categorización realizada a partir de comportamientos observados en los videos y el trabajo de Robayo, (2013).

Resultados

La Figura 3 muestra el tiempo invertido por todos los sujetos en las categorías exploración, interacción social y acicalamiento. Todos los sujetos tendieron a invertir casi la mitad del tiempo en interacciones con el conespecífico ($\bar{x}= 50,1$; $DS=15,9$), y la mitad restante se distribuyó entre la exploración de la situación experimental ($\bar{x}= 47,5$; $DS=16,0$) y un menor porcentaje de tiempo en la categoría de acicalar ($\bar{x}= 2,4$; $DS=3,2$). Es importante mencionar que 6 de 15 sujetos no invirtieron tiempo de la sesión en acicalarse.

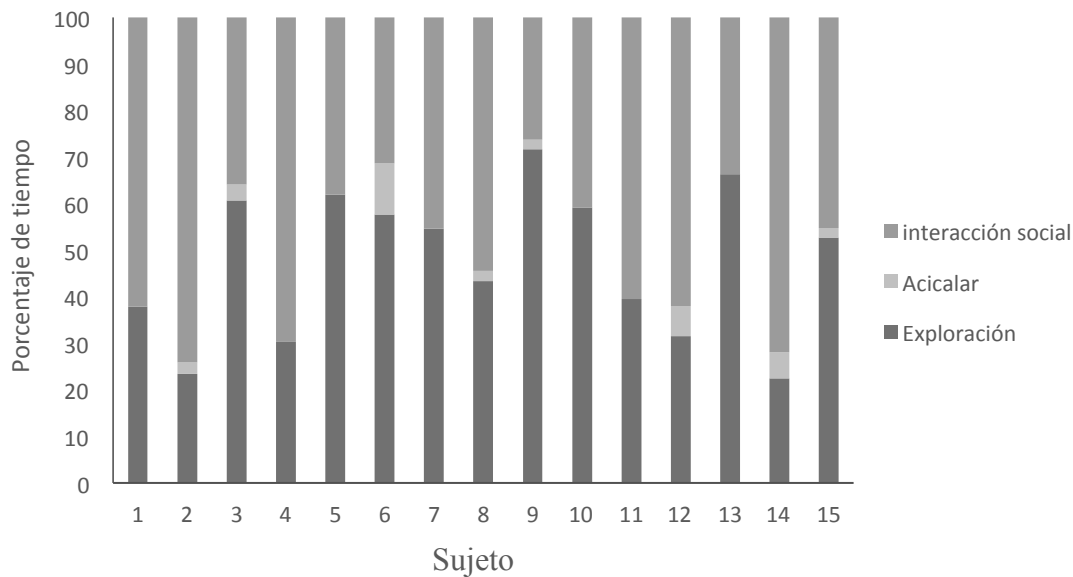


Figura 3. Distribución de tiempo. Distribución de tiempo invertido por los animales en exploración (levantamiento, escalar, escavar y saltar), acicalamiento y contacto (exploración social, fricción, morder y montar), expresado en porcentaje invertido sobre el porcentaje total de la sesión.

En la figura 4 se presenta el tiempo invertido por los sujetos en la interacción con el conespecífico. Se tuvieron en cuenta los tiempos de exploración social, compuesta por olfateos genitales y vocales, así como los tiempos invertidos en mordiscos, fricción y monta. Se evidencia que los sujetos en general invierten mayor porcentaje del tiempo en exploración social ($\bar{x}= 21,1\%$; $DS=13,5\%$) y no en conductas como morder ($\bar{x}= 1,4$ y $DS: 2,5$), montar ($\bar{x}= 8,9$ y $DS: 6,0$) o friccionar ($\bar{x}=5,1$; $DS= 7,8$). Se observa que 3 sujetos invirtieron mayor parte de su tiempo en fricción y monta; y menos tiempo junto con el sujeto 9 en exploración social en comparación con los demás animales.

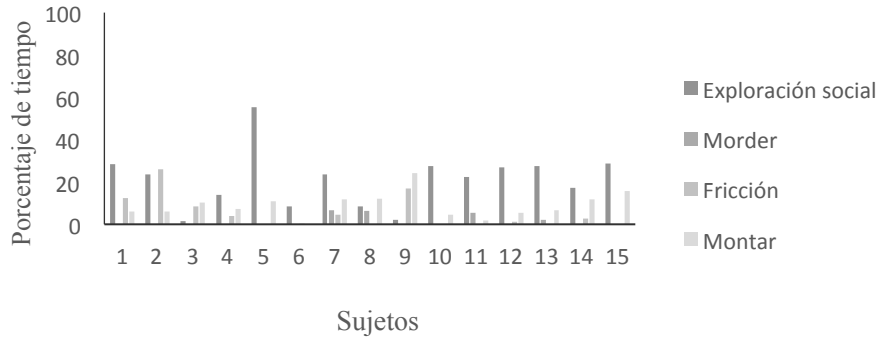


Figura 4. Tiempo invertido en interacción social. Muestra la distribución de tiempo (eje Y) de los sujetos (eje X), en las conductas pertenecientes a la categoría de interacciones sociales (exploración social, compuesta por olfateos genitales y vocales, mordiscos, fricción y monta).

En la figura 5 se muestra la probabilidad de morder y montar cuando los sujetos están realizando exploración social. En el panel A se muestra la probabilidad de morder versus la exploración social y en el panel B se puede observar la probabilidad de monta de los sujetos que realizan exploración social. Respecto al panel A, los sujetos que menos exploración social exhiben ($\square=0,51$; $DS=0,23$), son los que más montan, mientras los sujetos que más exploración social hacen son los que menos montan ($\square=0,27$; $DS=0,17$). Sin embargo, cabe resaltar que los sujetos 8 y 9 tienen alta probabilidad de montar y a diferencia del sujeto 6 que no tiene probabilidad de presentar la conducta mientras se realiza una interacción social. En el panel B se observa que los sujetos que tienen mayor probabilidad de exploración social tienen poca probabilidad de morder ($\square=0,05$; $DS=0,09$). 6 de los 15 sujetos tienen una probabilidad de morder de 0.

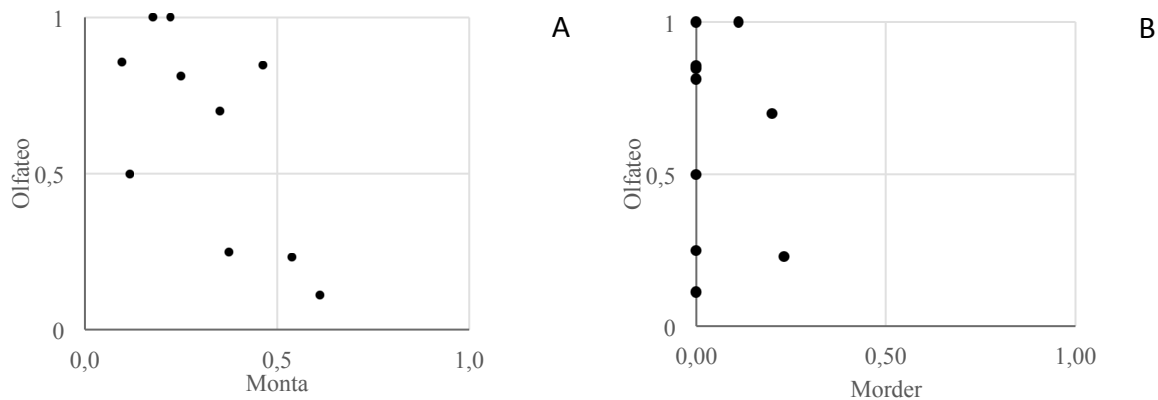


Figura 5 Probabilidad de morder y montar. Se muestra la probabilidad de morder y montar de los sujetos cuando realizan exploración social. El panel A representa la probabilidad de morder versus la exploración social y en el panel B se observa la probabilidad de monta de los sujetos que realizan exploración social.

Adicionalmente, la figura 6 representa las probabilidades de ocurrencia de las conductas pertenecientes a la categoría de interacción (exploración social, morder, fricción y montar) distribuidas en función del peso de los sujetos. Los datos sugieren que para los animales más pesados (60g y 45g) es más probable que exploren durante la sesión ($\square=0,57$; $DS=0,16$), en comparación con la probabilidad de exploración de los sujetos de un peso menor ($\square=0,46$; $DS=0,28$, para sujetos entre 45g y 60g). Respecto a la conducta de montar,

aunque los sujetos más pesados muestran mayor probabilidad de monta ($\square=0,31$; $DS=0,17$) a diferencia de los sujetos con menor peso ($\square=0,24$; $DS=0,17$), la probabilidad de que los sujetos de ambos rangos de pesos monten, es baja. Para la conducta de morder los sujetos livianos ($\square=0,06$; $DS=0,11$) y pesados ($\square=0,05$; $DS=0,09$) mostraron baja probabilidad de ocurrencia. Los animales más pesados presentan mayor probabilidad de fricción ($\square=0,17$; $DS=0,20$) a diferencia de los sujetos menos pesados ($\square=0,09$; $DS=0,14$).

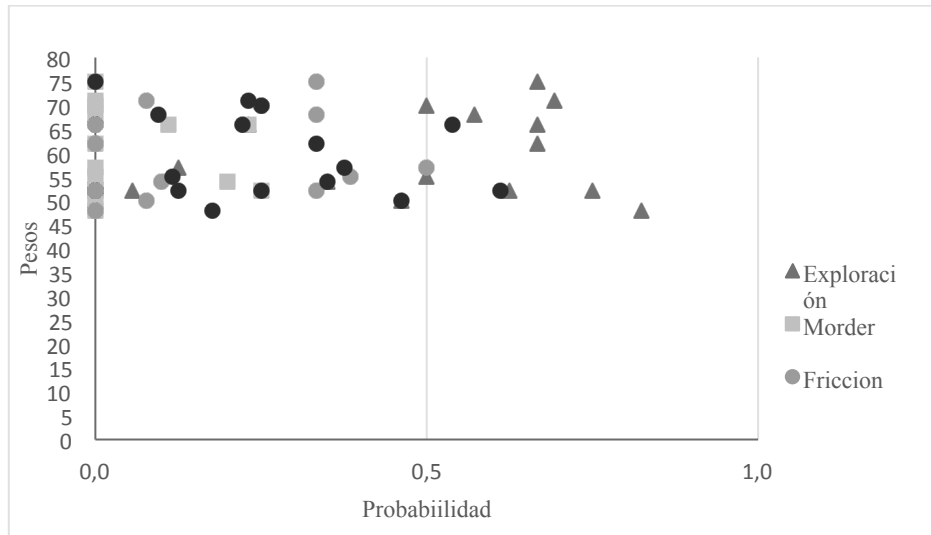


Figura 6. Probabilidad de explorar, morder, fricción y montar en animales en función del peso.

En la figura 7 se muestra la probabilidad de que los sujetos presenten conductas de evitación, en relación con su peso. En general, se encuentra que ningún sujeto muestra una probabilidad de emitir conductas de evitación ($\square=0,04$; $DS=0,04$), donde 5 de los 15 sujetos muestran una probabilidad de 0.

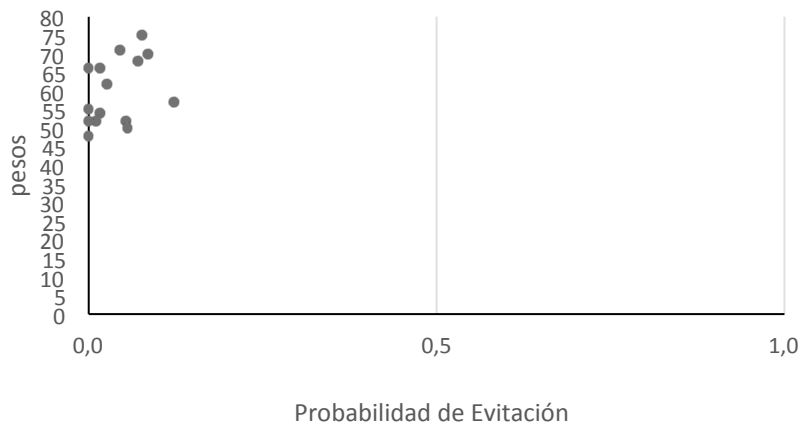


Figura 7. Probabilidad de conductas de evitación (esquivar, inmovilizar y postura) en función del peso.

En la figura 8 se muestra la probabilidad de los sujetos de realizar conductas de evitación con respecto a la probabilidad de morder, explorar socialmente o montar. Se encontró que los sujetos en general cuando presentan alta probabilidad de morder, monta o exploración social, no presentan probabilidad de conductas de evitación ($\square=0,04$; $DS=0,04$).

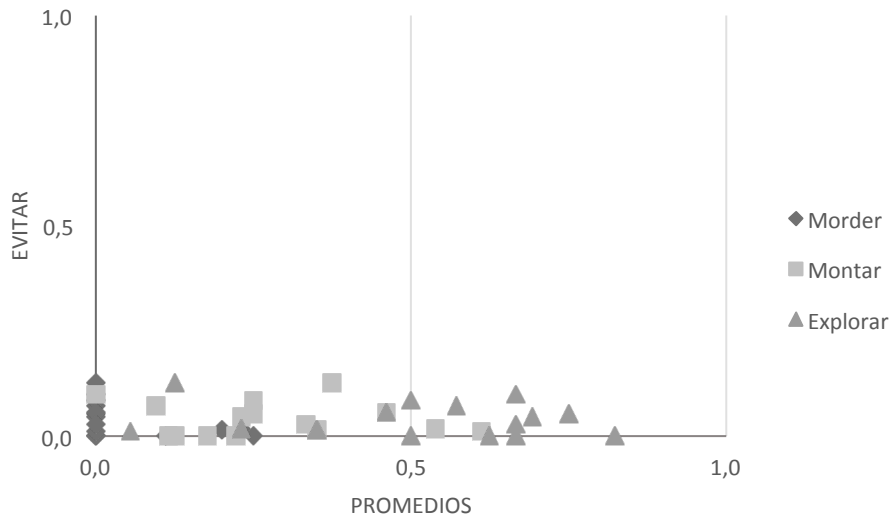


Figura 8. Probabilidad de conductas de evitación (esquivar, inmovilizar y postura) frente a la probabilidad de realizar conductas de morder, montar o explorar.

Discusión

Este estudio tuvo como objetivo realizar una caracterización del comportamiento agonista de los ratones albinos suizos. Como resultado del análisis de datos se encontró que los animales presentan repertorios conductuales en los cuales al ser expuestos a un conespecífico no mordieron, montaron o friccionalon con la frecuencia e intensidad reportada en la literatura y tampoco muestran repertorios de evitación asociados a roles de sumisión (Steimer. 2010; Lancaster y Pillay. 2010; Martinez, Calvo-Torrent, y Pico-Alfonso. 1998). Esto se pudo deber a que los animales invirtieron la mayor parte del tiempo de la sesión en explorar al conespecífico exhibiendo conductas como olfateo genital y olfateo bucal; y de manera proporcional exploraron el ambiente emitiendo comportamientos de escalar, escavar, levantarse en dos patas y saltar. La ocurrencia de estas conductas tiene un valor adaptativo importante pues los animales al llegar a un ambiente novedoso van a explorar en búsqueda de recursos básicos, por ejemplo, comida, bebida y/o reproducción (Witmer, Snow y Moulton. 2014). Las conductas mencionadas facilitan la adaptación y la supervivencia, pues explorar un ambiente cuando no tiene mucha información sobre este y además este presente un conespecífico que puede ser una posible competencia o un discriminativo para acceder a un recurso. Sin embargo es posible que este fenómeno haya estado relacionado con no haber tenido un contacto previo con el aparato, haciendo que en el momento de la interacción estos estuvieran explorando.

La baja probabilidad de presentación de conductas agonistas en los animales analizados se pudo estar relacionada a la no disponibilidad de algún recurso el cual permitiera la competencia y el establecimiento de roles de dominancia y sumisión entre los sujetos, pues como afirma Rojas, Pérez, Clavijo, García-Leal y Gutiérrez (2011) la disponibilidad de recursos vitales facilitan la competencia en roedores. En este orden, las variables ambientales asociadas a la disponibilidad de recursos son importantes en la dinámica de las

interacciones sociales entre los ratones. No obstante, las características morfológicas deben ser tenidas en cuenta para comprender mejor el comportamiento social de estos roedores. Algunos autores hablan de la relación entre el estatus social y ganancia de peso, postulan que un animal que es pesado y corpulento posee un rol de dominancia, y acceso fácil a recursos (Terranova, Laviola, de Acetis y Alleva. 1998). En este estudio se analizaron los pesos de los sujetos, aunque pocos animales livianos muerden y montan, los resultados en general sugieren que el patrón de conductas agonistas no varía en función del peso de los animales.

Existen variables que hubiese sido relevante conocer y controlar para poder desarrollar con más rigurosidad la caracterización de comportamientos agonistas en ratones suizos. En este estudio no se tuvo acceso el periodo de aislamiento de estos animales y a información sobre la edad. Es probable que animales que llevan mucho tiempo aislados hayan tenido comportamientos sociales diferentes a los que fueron separados por poco tiempo antes del experimento. Además la edad de los animales era una información desconocida y como lo afirma Terranova, Laviola, de Acetis y Alleva (1998) los ratones jóvenes muestran conductas agonistas diferentes a los adultos.

En futuros estudios se propone realizar interacciones donde la manipulación no sea diferencial para el sujeto experimental y el conoespecíficos, se haga un seguimiento de información asociado a la edad, periodo de aislamiento y camada; además previo al experimento, realizar una fase de habituación al contexto con el fin de controlar respuestas asociadas a la novedad.

Referencias

- Bermond, B., Mos, J., Meelis, W., & Halleret, J. (1982). Aggression induced by stimulation of the hypothalamus: effects of androgens. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 16, 145-155.
- Berton, O., McClung, M., Dileone, C., Krishnan, V., Renthal, W., Russo, S., Graham, D., Tsankova, N., Bolanos, C., Rios, M., Monteggia, L., Self, D & Nestler, E. (2006). Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science (New York, N.Y.)*, 311(5762), 864–8. doi:10.1126/science.1120972.
- Duncan, G., Inada, K., Farrington, J., Koller, B. & Moy SS. (2009). Neural activation deficits in a mouse genetic model of NMDA receptor hypofunction in tests of social aggression and swim stress. *Brain Research*. 186 – 195.
- Engler, H., Engler, A., Bailey, M. & Sheridan, J. (2005). Tissue-specific alterations in the glucocorticoid sensitivity of immune cells following repeated social defeat in mice. *Journal of Neuroimmunology*, 163(1-2), 110–9. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.03.002

- Golden, S., Covington, H., Berton, O., & Russo, S. (2011). Standardized Protocol for Repeated Social Defeat Stress in Mice. *Nature America*, 6(8): 1183–1191. doi:10.1038/nprot.2011.361.
- Keeney, A. J., Hogg, S., & Marsden, C. A. (2001). Alterations in core body temperature, locomotor activity, and corticosterone following acute and repeated social defeat of male NMRI mice. *Physiology & Behavior*, 74(1–2), 177–184. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9384(01)00541-8
- Keeney, a, Jessop, D. S., Harbuz, M. S., Marsden, C. a, Hogg, S., & Blackburn-Munro, R. E. (2006). Differential effects of acute and chronic social defeat stress on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and hippocampal serotonin release in mice. *Journal of Neuroendocrinology*, 18(5), 330–8.
- Koolhaas, J. M., Coppens, C. M., de Boer, S. F., Buwalda, B., Meerlo, P., & Timmermans, P. J. A. (2013). The Resident-intruder Paradigm: A Standardized Test for Aggression, Violence and Social Stress. *Journal of visualized experiments : JoVE*. (77), e4367. doi:10.3791/4367
- Lagace, D., Donovan, M., DeCarolis, N., Farnbauch, L., Malhotra, S., Berton, O & Eisch, A. (2010). Adult hippocampal neurogenesis is functionally important for stress-induced social avoidance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(9), 4436–41. doi:10.1073/pnas.0910072107
- Lancaster, J., & Pillay, N. (2010). Behavioral interactions between a coexisting rodent *Micaelamys namaquensis* and macroscelid *Elephantulus myurus*. *Current Zoology*. 56(4),395-400. Tomado de <http://www.currentzoology.org/paperdetail.asp?id=11549>
- Litvin, Y., Murakami, G., & Pfaff, D. W. (2011). Effects of chronic social defeat on behavioral and neural correlates of sociality: Vasopressin, oxytocin and the vasopressinergic V1b receptor. *Physiology & Behavior*, 103(3-4), 393–403. doi:10.1016/j.physbeh.2011.03.007
- Martinez, M., Calvo-Torrent, A., & Pico-Alfonso, M. A. (1998). Social defeat and subordination as models of social stress in laboratory rodents: A review. *Aggressive Behavior*, 24(4), 241–256. doi:10.1002/(SICI)1098-2337(1998)24:4<241::AID-AB1>3.0.CO;2-M
- Polanco, L & Vargas, C. (2011). Adquisición de la respuesta de congelamiento en ratas: diferencias sexuales en adolescentes y adultos. *Suma Psicológica*, 18(2), 127-137.
- Robayo, B. (2013) Aprendizaje Social y Aprendizaje no Social: una Comparación a Partir de la Teoría de Sistemas. Conductuales. Universidad de Guadalajara.

- Robison, C., Meyerhoff, J., Saviolakis, G., Chen, W., Rice, K., & Lumley, L. (2004). A CRH1 antagonist into the amygdala of mice prevents defeat-induced defensive behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032, 324–327. doi:10.1196/annals.1314.052
- Rojas, M., Pérez, D., Clavijo, A., García-Leal, O., & Gutiérrez, G. (2011). Efectos de la dispersión de alimento sobre la elección y los patrones de exploración. *Acta de Investigación Psicológica*. scielomx .
- Siegel, A., Roeling, T. A. P., Gregg, T. R., & Kruk, M. R. (1999). Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 23(3), 359–389. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0149-7634(98)00040-2
- Simpson, K. (2001). The Role of Testosterone in Aggression. *Journal of Medicine*, 6, 32-40. Tomado de <http://www.med.mcgill.ca/mjm/v06n01/v06p032/v06p032.pdf>
- Stark, J., Avitsur, R., Padgett, D., Campbell, K., Beck, F., & Sheridan, J. (2001). Social stress induces glucocorticoid resistance in macrophages. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 280(6), R1799–805. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11353685>
- Steimer, T. (2010). Animal models of anxiety disorders in rats and mice: some conceptual issues. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13(4), 495–506. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263396/>
- Terranova, M. L., Laviola, G., de Acetis, L., & Alleva, E. (1998). A description of the ontogeny of mouse agonistic behavior. *Journal of Comparative Psychology (Washington, D.C. : 1983)*, 112(1), 3–12. doi:10.1037/0735-7036.112.1.3
- Van Winkel, R., Stefanis, N. C., & Myin-Germeys, I. (2008). Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1095-1105. doi: 10.1093/schbul/sbn101
- Wagner, K., Wang, X., Liebl, C., Scharf, S., Müller, M., & Schmidt, M. (2011). Pituitary glucocorticoid receptor deletion reduces vulnerability to chronic stress. *Psychoneuroendocrinology*, 36(4), 579–87. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.09.007.
- Witmer, G. W., Snow, N. P., & Moulton, R. S. (2014). Responses by wild house mice (*Mus musculus*) to various stimuli in a novel environment. *Applied Animal Behaviour Science*, 159(0), 99–106. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.applanim.2014.07.007

