

Neuroplasticidad de los circuitos cerebrales de recompensa y socio sexual en ratas hembra wistar

Neuroplasticity of brain circuits of reward and socio-sexual in female wistar rats

Laura Julissa Mendoza Cisneros,^{1*} Raúl G. Paredes Guerrero^{1,2} 

https://doi.org/10.36105/psic_anah.2026v1n1.01

¹ Instituto de Neurobiología (INB), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), campus Juriquilla

² Escuela Nacional de Estudios Superiores (ENES), UNAM, campus Juriquilla

*Autor de correspondencia: Laura Julissa Mendoza Cisneros, lau.julimc@gmail.com rparedes@unam.mx Blvd. Juriquilla 3001, C.P. 76230, Juriquilla, Querétaro

Fecha de recepción: 18 de febrero de 2025

Fecha de aceptación: 9 de abril de 2025

CÓMO CITAR: Mendoza, C. L. J., & Paredes, G. R. G. (2026). Neuroplasticidad de los circuitos cerebrales de recompensa y socio sexual en ratas hembra wistar. *Investigación y Avances en Psicología*, 1 (1),7-29. https://doi.org/10.36105/psic_anah.2026v1n1.01



Esta obra está protegida bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0 Internacional.

Resumen

La conducta sexual y la actividad física son comportamientos motivados que desencadenan transformaciones conductuales, plásticas y fisiológicas. La cópula, regulada por la hembra, le confiere la capacidad de determinar los contactos copulatorios. Estudios previos han demostrado que ambas conductas generan nuevas neuronas, pero no se había analizado su efecto combinado. El objetivo del presente estudio fue evaluar los cambios plásticos inducidos por la cópula regulada y el ejercicio en rueda en la misma sesión, mediante resonancia magnética (RM) e inmunohistoquímica con BrdU. La muestra del estudio se dividió en cinco grupos: un grupo de control (CTL), un grupo de cópula regulada (CR), un grupo de ejercicio en rueda (RE), un grupo de campo abierto (CA) y un grupo de ejercicio en rueda más cópula regulada (RE+CR). El protocolo se desarrolló a lo largo de diez semanas, con una frecuencia de cinco días a la semana, e incluyó ejercicios físicos y una sesión de cópula. Las hembras exhibieron la capacidad de ejecutar ambas conductas sin que se produjera un efecto negativo en su desempeño. No se observaron diferencias significativas en la intensidad de la lordosis o en el intervalo entre las intromisiones. En el contexto de la investigación, el grupo CR exhibió modificaciones en el circuito socio-sexual, mientras que el grupo RE+CR evidenció un incremento en la señal del circuito de recompensa. Se evidenció una proliferación celular en el bulbo olfatorio en los sujetos CR, RE+CR y RE. Los hallazgos revelan que ambas conductas inducen cambios plásticos en el cerebro, activando circuitos de recompensa y socio-sexuales.

Palabras clave: cópula regulada por la hembra, circuitos neuronales, MEMRI, ejercicio, conductas motivadas, proliferación celular.

Abstract

Sexual behavior and exercise are motivated behaviors that induce behavioral, plastic, and physiological changes. Paced mating is a strategy employed by the female to exercise control over copulatory contacts. A body of research has previously demonstrated that



both behaviors promote the formation of new neurons. However, the combined effect of these behaviors has not yet been analyzed. The present study evaluated the plastic alterations induced by female-regulated copulation and wheel running in the same session. This evaluation was conducted using magnetic resonance imaging (MRI) and immunohistochemistry with BrdU. The subjects were divided into five groups: experimental design included two distinct control groups: the first group was subjected to a paced mating protocol, and the second group participated in a wheel running exercise followed by a paced mating session. The experimental design involved a ten-week exercise regimen, five days a week, complemented by one copulation session per week. The study found that the female subjects could engage in both behaviors without experiencing any impairment in either one. No significant variations were detected in the intensity of lordosis or the interval between intromissions. Magnetic resonance imaging (MRI) analysis revealed alterations in the socio-sexual circuit within the paced mating group. In contrast, the Wheel Running Exercise plus paced mating group demonstrated augmented signal intensity in the reward circuit. Furthermore, an increase in BrdU-positive cells was observed in the olfactory bulb of the paced mating, Wheel Running Exercise plus paced mating, and Wheel Running Exercise groups. These findings demonstrate that motivated behaviors induce plastic changes in the brain, activating reward and socio-sexual circuits.

Keywords: paced mating, neural circuits, MEMRI, exercise, motivated behavior, cell proliferation.

Introducción

La conducta sexual y el ejercicio son conductas motivadas que favorecen la supervivencia y adaptación de las especies al entorno (Chen & Weizhe, 2018). Su estudio revela cambios conductuales, estructurales y fisiológicos en el sistema nervioso central, involucrando circuitos neuronales que facilitan la comunicación y transmisión entre neuronas y diferentes estructuras cerebrales (Purves *et al.*, 2006; Simpson & Balsam, 2016).

El circuito socio-sexual incluye el bulbo olfatorio (BO), núcleo de la cama de la estría terminal (NCET), amígdala (AMG), área preóptica medial (APM) e hipotálamo ventromedial (HVM), y regula conductas como el cuidado parental, la agresión y el comportamiento sexual. Por su parte, el circuito de recompensa, formado por el núcleo accumbens (NAcc), cuerpo estriado (CE), hipocampo (Hip) y área tegmental ventral (ATV), refuerza respuestas a estímulos incentivos a través del sistema mesolímbico (O'Connell & Hofmann, 2011).

La cópula es una conducta clave para la preservación de las especies (Agmo, 1999) y en ratas hembra incluye un componente motivacional, como la búsqueda y exploración del macho y un componente de ejecución, como el reflejo de lordosis que facilita la inserción del pene (Erskine, 1989). Estos procesos dependen de la liberación cíclica de estradiol y progesterona (Erskine & Baum, 1982). En la cópula regulada, la hembra controla los contactos sexuales, accediendo al macho a través de un espacio diseñado para simular interacciones seminaturales en laboratorio (Paredes & Alonso, 1997). Esta regulación produce cambios plásticos, como neurogénesis en el bulbo olfatorio accesorio (BOA) y el hipocampo (Bedos *et al.*, 2018).

Por otro lado, el uso de la rueda de ejercicio es común en roedores y activa el sistema de recompensa del cerebro, involucrando circuitos dopaminérgicos en la vía mesolímbica, similares a los activados en adicciones (Novak *et al.*, 2012). El ejercicio provoca cambios en estos circuitos, como la disminución de receptores de dopamina D1 y D2 en el núcleo accumbens (Greenwood *et al.*, 2011). El ejercicio voluntario en rueda, en roedores, induce cambios fisiológicos, estructurales y conductuales, destacando un aumento en la neurogénesis en la circunvolución dentada del hipocampo (Brown *et al.*, 2003; Van Praag *et al.*, 1999). Tanto el ejercicio como la cópula regulada generan estados afectivos positivos, evaluados mediante pruebas de preferencia de lugar condicionado, e inducen cambios plásticos permanentes, como la formación de nuevas neuronas (Bedos *et al.*, 2018; Portillo & Paredes, 2019). La formación de nuevas neuronas se puede evaluar por la administración de BrdU (Bromo-deoxi-uridina) es un tipo de halopirimidina empleada como indicador de nuevas células durante la fase S del ciclo celular. Este compuesto se identifica mediante inmu-

nohistoquímica y penetra la barrera hematoencefálica a través de un transporte activo. Las neuronas producidas en respuesta a estímulos y comportamientos se incorporan al sistema nervioso de manera funcional y anatómica (Koehl & Abrous, 2011).

Aunque existe evidencia contundente de que la conducta sexual y el uso de la rueda de ejercicio inducen neurogénesis no se ha estudiado si esta neurogénesis se potencia cuando los sujetos tienen la posibilidad de realizar estas dos conductas motivadas en la misma sesión, ya sea prefiriendo una de ellas o realizarlas alternadamente. En el presente trabajo se evaluó esta posibilidad.

Método

Sujetos

Se utilizaron 11 ratas hembra de la cepa Wistar por grupo de un peso aproximado de 250-300g, sin experiencia sexual previa y que fueron ovariectomizadas bilateralmente antes del comienzo del experimento.

Procedimiento

Los sujetos fueron anestesiados con una inyección intraperitoneal de xilazina (12mg/Kg) mezclada con ketamina (95mg/Kg) para realizar la cirugía. Dos semanas después todos los sujetos fueron tratados hormonalmente con una inyección subcutánea de Benzoato de Estradiol (25 µg/Kg) y Progesterona (1mg/Kg) 48 horas y 4 horas antes respectivamente, antes de la conducta sexual. Para las pruebas de conducta sexual se utilizaron machos estímulos con experiencia sexual previa. Todos los animales se mantuvieron en un ciclo invertido luz/oscuridad de 12 horas, con agua y alimento libitum.

En la semana cero los sujetos fueron escaneados en el resonador Bruker de 7 Teslas para especies pequeñas sin medio de contraste y sin tratamiento hormonal; esta semana se tomó como control de las semanas experimentales. Posterior a eso todos los grupos fueron tratados hormonalmente con Benzoato de Estradiol (25 µg/Kg) 48 horas

y progesterona (1 mg/kg) 4 horas antes de la prueba conductual a lo largo de las diez semanas de experimento e independientemente de si copulan o no, esto con la finalidad de simular su ciclo estral natural en la rata e inducir altos niveles de receptividad sexual. Así mismo, todos los grupos fueron inyectados con BrdU con una dosis total de 300 mg/Kg de BrdU por sujeto en la semana uno, con el objetivo de marcar la proliferación celular para su posterior análisis con inmunohistoquímica.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes grupos: Control (CTL): Los sujetos permanecieron en su caja a lo largo de las semanas. Campo Abierto (CA): Los sujetos del grupo CA fueron colocados en una caja acrílico-negra (99x49x50 cm), durante una hora diaria, cinco días a la semana, y fueron grabados para analizar la distancia recorrida con el programa Ethovision. Ejercicio en Rueda (RE): Los sujetos fueron colocados en una caja acrílica (78x48x30 cm) con una rueda de ejercicio. Se les permitió usarla libremente durante una hora diaria, cinco días a la semana. El número de vueltas fue registrado mediante un sistema automatizado de PANLAB y analizado con el programa Sedacom. Cópula regulada por la Hembra (CR): En este grupo, la hembra reguló los contactos copulatorios en una caja de acrílico dividida por una rejilla, permitiendo el paso solo de la hembra hacia el macho. La prueba de cópula se realizó una vez a la semana, con una duración de una hora. Ejercicio en rueda y Cópula Regulada (RE+CR): Este grupo combinó las condiciones previas, permitiendo que la hembra realizara ambas conductas motivadas (ejercicio y cópula) a su elección. Las pruebas se realizaron semanalmente durante diez semanas para cada grupo con una semana cero sin experiencia conductual previa, dando un total de 11 semanas, todos los sujetos fueron tratados hormonalmente de la misma forma independientemente del grupo al que pertenecieran.

Adquisición de datos MEMRI y análisis de imágenes por MEMRI

Se siguió la metodología descrita previamente (Aguilar-Moreno *et al.*, 2022; Gaytán-Tocavén *et al.*, 2023). Brevemente, los sujetos fueron inyectados con cloruro de manganeso (, Manganese (II) chloride,

SIGMA- ALDRICH, Núm. De producto 244589, St. Louis) vía subcutánea con una dosis de 16mg/kg en solución salina, 24 horas previas a las pruebas conductuales y adquisición de imágenes por resonancia magnética (RM) en las semanas 1, 5 y 10. Después de las pruebas, los sujetos fueron anestesiados con isoflurano al 4% para la inducción y al 1.5-2% durante el tiempo de escaneo en un resonador de 7 Teslas (BioScan Bruker ®Pharma Scan). La secuencia de escaneo fue una toma rápida de ángulo bajo ponderada a T1 (T1FLASH). El preprocesamiento de las imágenes se realizó con las bibliotecas de software FSL (FMRI Software Library v6.0) y ANTs (Advanced Normalization Tools, v2.1). Para el análisis de las imágenes, se dibujaron regiones de interés (ROI) utilizando la plantilla y el atlas de rata de Paxinos y Watson como guía. Las áreas seleccionadas fueron las estructuras que componen cada circuito: BO, AMG, APOM, HVM y NCET, que corresponden al circuito socio-sexual. Las áreas del circuito de recompensa también fueron seleccionadas con base al atlas: NAcc, Hip, CE y ATV. Como región control se realizó el ROI de la glándula Harderiana (GH).

Análisis estadístico

Los datos de conducta y resonancia magnética no mostraron homogeneidad de varianza ni distribución normal. La información sobre comportamiento sexual, rueda de ejercicio y campo abierto fue examinada utilizando un ANOVA de Friedman de una vía para medidas repetidas para comparar dentro de los grupos durante las sesiones. En cada sesión, las comparaciones entre los grupos se llevaron a cabo a través de una prueba de Kruskal Wallis (KW), seguida, en caso de tener efectos significativos, por una prueba U de Mann-Whitney (UMW) como prueba post hoc. Se analizaron los datos de resonancia magnética para cada ROI a través de un ANOVA de una vía para medidas repetidas Friedman, con el propósito de contrastar dentro de los grupos en las sesiones 1, 5 y 10 utilizando la prueba post hoc de Tuckey si se observan diferencias relevantes. Se llevaron a cabo las comparaciones entre los grupos en las mismas sesiones a través de una prueba de UMW. El BO, NCET, AMG, APOM y HVM se unieron para examinar

el circuito socio-sexual, mientras que el Nacc, el CE, el HIP y el ATV se unieron para examinar el circuito de recompensa. Se empleó el ANOVA de una vía de Friedman para contrastar la actividad de los circuitos durante las sesiones. Las comparaciones entre grupos durante las mismas sesiones se llevaron a cabo a través de una prueba de Kruskal Wallis, y en caso de tener efectos relevantes, se recurrió a la prueba *UMW*.

Para el análisis de proliferación celular una vez procesados los tejidos con la inmunohistoquímica contra BrdU, se realizaron fotografías del BO completo con un microscopio de luz Leica con un objetivo a 10X. Se cuantificó el número de células nuevas en el BOP y BOA. Con el uso del software ImagePro 6.1 se delimitó el área para el conteo celular, permitió limitar las regiones ópticas de interés en la imagen (ROIs), representado por círculos de 400 y 200, para el BOP y el BOA respectivamente. La disposición de los ROIs en el BOP fue de tres círculos por cada capa: capa Glomerular (Gl), la capa Mitral (M) y la capa Granular (Gr) (Corona & Paredes, 2011). Para contar las células se realizó de forma semiautomática, donde solo se cuantificaron las células inmunorreactivas a BrdU. Al finalizar el conteo los resultados fueron reportados como el número de células nuevas por unidad de área, expresada en milímetros cuadrados por corte. Se cuantificaron 4 cortes por rata de cuatro sujetos por grupo. Se analizó el promedio de las células cuantificadas de 3 ratas por grupo. El análisis se realizó por cada capa en el BO del hemisferio derecho. Se realizaron las comparaciones entre los grupos a lo largo del tiempo, por cada estructura y circuito, usando la prueba de Friedman de medidas repetidas, seguida de la prueba post- hoc Tukey. Se utilizó la prueba Kruskal- Wallis para comparar entre los grupos y como prueba post- hoc U Mann- Whitney (*UMW*).

Consideraciones éticas

Los experimentos fueron aprobados por el Comité de Cuidado de Animales del Instituto de Neurobiología, que sigue las pautas del NIH para el uso y cuidado de los animales. Proyecto de bioética aprobado.

Resultados

Test de conducta sexual. No se observaron diferencias significativas entre el grupo CR y el grupo RE+CR en las sesiones 1, 5 y 10. Únicamente en la sesión 1 se encontró un aumento en el intervalo inter-intromisión (III) ($UMW= 14.00, p=0.003$) en el grupo RE+CR en comparación al grupo CR, como se observa en la Tabla 1.

Tabla 1

Parámetros conductuales de la rata hembra en la semana 1, 5 y 10, de los grupos CR ($n=10$) y RE+CR ($n=11$). Una hora de conducta sexual por sesión. Los datos se expresan como el promedio \pm el error estándar

Sesiones	CR			RE+ CR		
	1	5	10	1	5	10
media +/-						
EE III	39.6 \pm 6.2	63.8 \pm 17	49.6 \pm 8.1	97.9\pm16*	48.11 \pm 7.8	51.2 \pm 16
Intensidad de Lordosis	1.96 \pm 0.02	1.96 \pm 0.02	1.90 \pm 0.06	1.95 \pm 0.02	1.65 \pm 0.18	1.98 \pm 0.009
Coeficiente de Lordosis	100 \pm 0	99.7 \pm 0.7	100 \pm 0	98.9 \pm 1.1	100 \pm 0	90.3 \pm 9.1
Latencia en segundos						
Regreso de monta	6.75 \pm 4.3	13.60 \pm 5.5	2.15 \pm 1.1	15.9 \pm 11	5.33 \pm 1.6	11.43 \pm 3.5
Regreso de intromisión	74.4 \pm 42.1	25.2 \pm 5.6	18.7 \pm 3.7	85.8 \pm 38.6	26.36 \pm 7.3	22.51 \pm 4.5
Regreso de eyaculación	56.30 \pm 17.2	118 \pm 32.3	156.7 \pm 36.1	80.09 \pm 27.8	69 \pm 14.9	140.6 \pm 50.4

*Diferente del grupo cópula regulada en misma sesión $p<0.05$.

Fuente: elaboración propia.

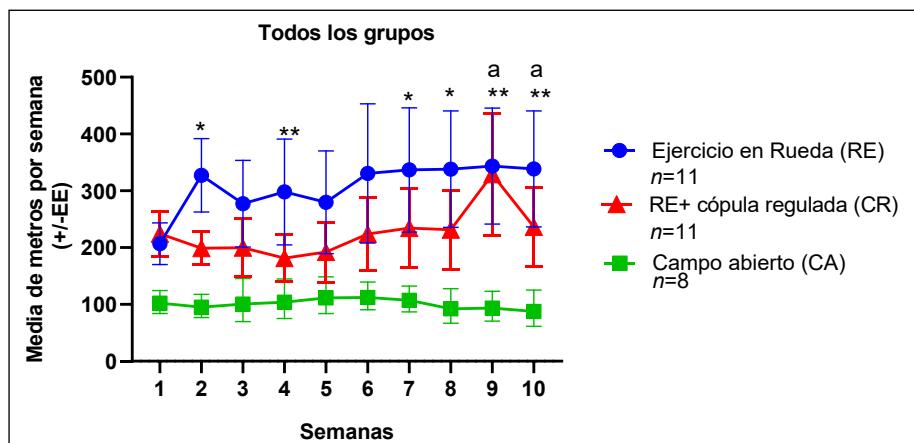
Rueda de ejercicio y distancias. Se realizaron las comparaciones entre las semanas en las que se realizó cada tipo de conducta de los grupos Ejercicio en rueda, Campo abierto y Ejercicio en rueda + Cóbula regulada. En la Figura 1 se representa la distancia recorrida en metros (media +/- error estándar) por los diferentes grupos. No se encontraron diferencias a lo largo de las semanas en ninguno de los grupos RE ($M= 19.361$), RE+CR ($M= 15.889$), CA ($M= 6.382$).

En cuanto a las comparaciones entre los diferentes grupos en la misma sesión, en la Figura 1 se observa que el grupo RE+CR corrió más metros por semana en la semana 9 ($UMW= 13.00, p=0.012$) y s10 ($UMW=18.00, p=0.035$) comparado con el grupo CA.

El grupo RE, corrió más metros por semana que el grupo CA en las semanas 2 ($UMW= 19.00, p=0.043$), 4 ($UMW= 18.00, p=0.035$), 7 ($UMW=15.00, p=0.019$), 8 ($UMW=13.00, p=0.012$), 9 ($UMW=7.090, p= 0.003$) y 10 ($UMW=8.00, p=0.003$). Al comparar la distancia recorrida a lo largo de las 10 semanas entre los grupos RE y RE+CR, no se observaron diferencias significativas entre ellos.

Figura 1

Representación gráfica de la distancia recorrida por semana de los grupos RE, CA y RE+CR. Los valores se expresan en media +/-EE



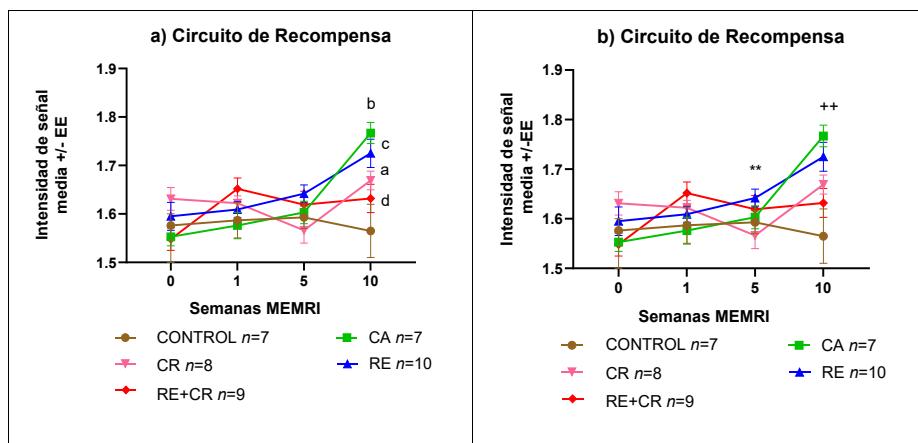
* Diferencia entre RE y CA en la misma sesión $p<0.05$, ** = $p<0.01$.
 a Diferencia entre RE+CR y CA en la misma sesión $p<0.05$.

Fuente: elaboración propia.

Resultados MEMRI por circuitos. Se analizaron los datos comparando el promedio de la intensidad de la señal de las áreas asociadas a los comportamientos socio-sexuales, que incluyen el BO, NCET, AMG y el HVM; y los asociados con el circuito de recompensa, Nacc, CE, HIP y ATV. Se analizó la activación de ambos circuitos en las semanas 1, 5 y 10 como se observan en la Figura 2 y 3.

Figura 2

Valores de intensidad de señal normalizados del circuito de recompensa en las semanas 0, 1, 5 y 10: a) Comparación entre semanas en el mismo grupo; b) Comparación entre grupos por semana



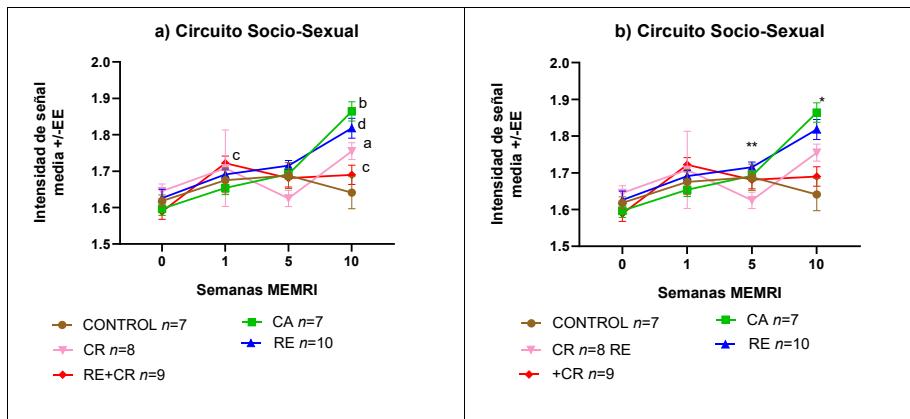
Los valores se expresan en media +/- error estándar.

- a Diferente de la semana 1 en el grupo CR, $p<0.05$.
- b Diferente de las semanas 0, 1 y 5 en el grupo CA, $p<0.05$.
- c Diferente de la semana 0 y la 1 en el grupo RE, $p<0.05$.
- d Diferente de la semana 0 en el grupo RE+CR $p<0.05$
- ** Grupo RE mayor que CR y control en la semana 5, $p<0.05$.
- ++ Grupo CA mayor que RE+CR y CTL en la semana 10 $p<0.05$.

Fuente: elaboración propia.

Figura 3

Valores de intensidad de señal normalizados del circuito socio-sexual en las semanas 0, 1, 5 y 10: a) Comparación entre semanas en el mismo grupo; b) Comparación entre grupos por semana



Los valores se expresan en media +/- error estándar.

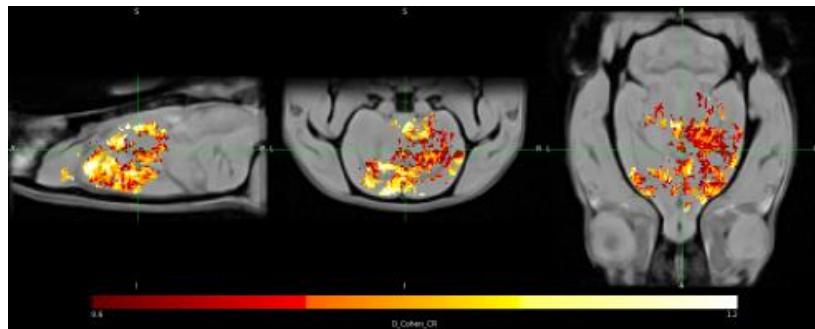
- a Diferente de la semana 5 y 1, y la semana 5 vs la semana 1 en el grupo CR $p<0.05$.
- b Diferente de las semanas 0, 1 y 5, en el grupo CA $p<0.05$.
- c Diferente de la semana 0 en el grupo RE+CR con una $p<0.05$.
- d Diferente de la semana 0, 1 y 5 en el grupo RE, $p<0.05$.
- * Grupo CA diferente del grupo control y RE+CR en la semana 10 $p<0.001$.
- ** Grupo RE diferente del grupo CR en la semana 5 $p<0.001$.

Fuente: elaboración propia.

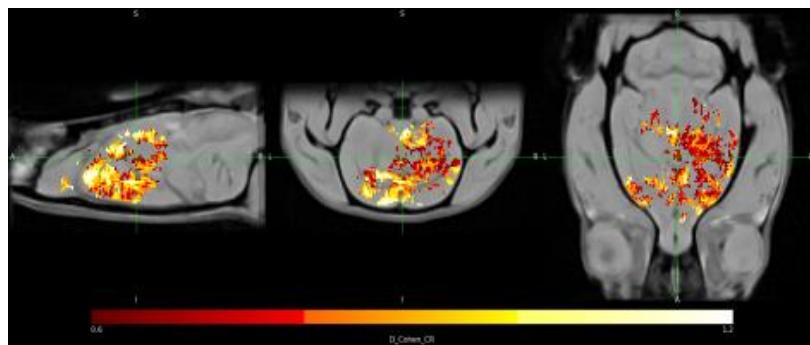
Análisis por voxel y d Cohen. Se hizo un análisis por voxel de cerebro completo. Se realizaron comparaciones intra e intergrupal, comparando los grupos a lo largo de las sesiones 1, 5 y 10, y en la misma sesión, para analizar el tamaño del efecto con la d de Cohen. Los resultados de la comparación de la sesión 10 contra la sesión 1 del grupo CR se observan en la Figura 16. La activación de intensidad de señal en el cerebro completo fue mayor en la sesión 10 (d de Cohen >0.8), al realizar las comparaciones Intra sujetos del grupo CR, $s10>s1$ y (d de Cohen >0.8) en su $s10>s5$, siendo en ambos casos un tamaño del efecto grande como se observa en las Figuras 4 y 5.

Figura 4

Mapa del tamaño del efecto del cerebro completo (d de Cohen >0.8) de las diferencias de actividad neuronal entre la sesión 1 y la sesión 10 del grupo CR

**Figura 5**

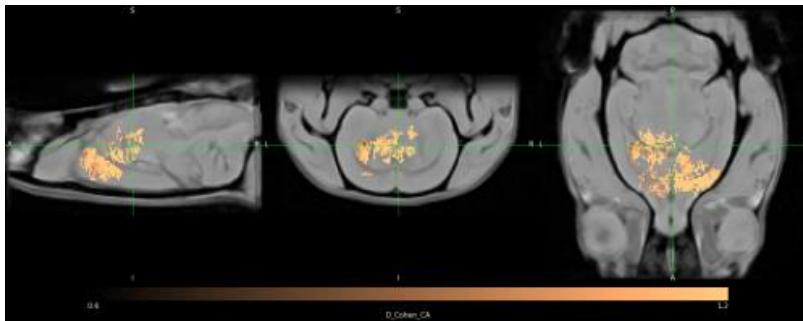
Mapa del tamaño del efecto del cerebro completo (d de Cohen >0.8) de las diferencias de actividad neuronal entre la sesión 5 y la sesión 10 del grupo CR



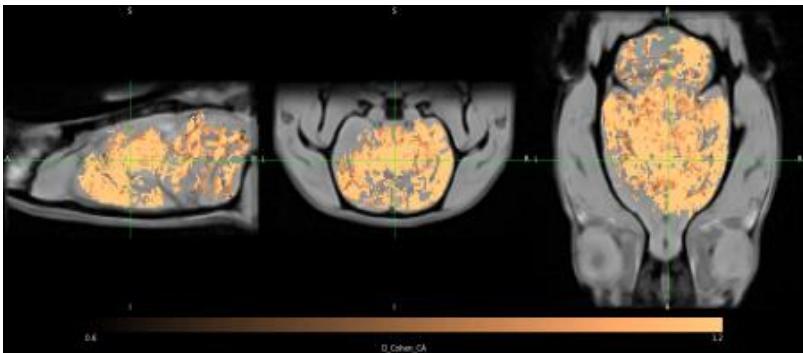
Al realizar las comparaciones en el grupo CA se encontraron un tamaño del efecto grande en la sesión 10 con respecto a la 1 (d de Cohen >1) y 5 (d de Cohen >1). El mapa del tamaño del efecto se observa en la Figura 6 y en la Figura 7 respectivamente.

Figura 6

Mapa del tamaño del efecto del cerebro completo (d de Cohen >1) de las diferencias de actividad neuronal del grupo CA entre la sesión 1 y la sesión 10

**Figura 7**

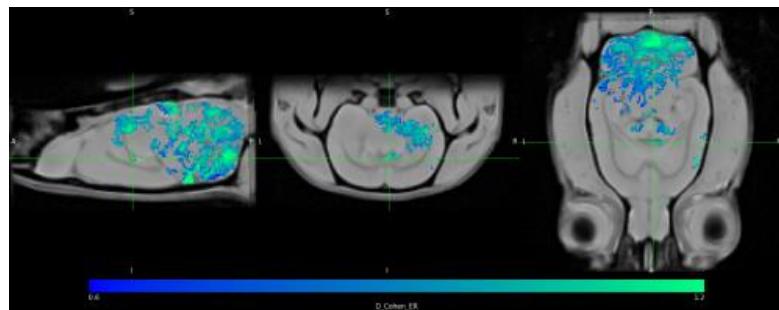
Mapa del tamaño del efecto del cerebro completo (d de Cohen >1) de las diferencias de actividad neuronal del grupo CA en la sesión 5 y la sesión 10



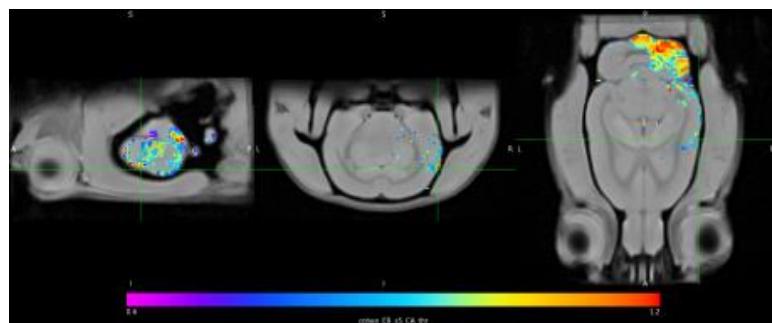
El grupo RE presentó un tamaño del efecto grande (d de Cohen >1) en la sesión 10 que fue mayor que la sesión 1, como se observa en la Figura 8.

Figura 8

Mapa del tamaño del efecto del cerebro completo (d de Cohen >1) de las diferencias de actividad neuronal del grupo RE entre la sesión 1 y la sesión 10

**Figura 9**

Mapa del tamaño del efecto del cerebro completo (d de Cohen >1) de las diferencias de actividad neuronal del grupo RE y CA en la sesión 5



Después se realizaron las comparaciones intergrupales, es decir la comparación de los diferentes grupos en las sesiones 1,5 y 10. Únicamente se observó un tamaño del efecto grande (d de Cohen >1) en el grupo RE comparado con el grupo CA en la sesión 5, siendo mayor la activación en el grupo RE, como se observa en la Figura 9.

Resultados del conteo de células inmunorreactivas a BrdU en el bulbo olfatorio principal BOP.

Capa Glomerular del BOP. Encontramos un aumento significativo (KW $H=18.32$, $q=5.304$, $p=0.001$; $UMW=5.000$, $p=0.002$) en el número de células inmunorreactivas a BrdU. Encontramos mayor número de células en el grupo CR que el grupo control. Y en el grupo RE (KW $H=18.32$ $q=5.127$, $p=0.001$; $UMW=4.500$, $p=0.002$) que el control, que se presentan en la Figura 10.

Capa mitral del BOP. El número de células inmunorreactivas a BrdU también aumentó. Los grupos CR (KW, $H=15.088$ $q=4.226$, $p=0.005$; $MWU=6.00$, $p=0.002$), RE+CR (KW, $H=15.088$ $q=4.099$, $p=0.018$; $UMW=8.00$, $p=0.004$) y CA (KW, $H=15.088$, $q=4.911$, $p=0.004$; $UMW=6.00$, $p=0.003$) contra el grupo control.

Capa Granular del BOP. También se observó un aumento significativo de las células BrdU. Se encontró un mayor número de células en el grupo CR (KW, $H=17.488$, $q=4.327$, $p=0.002$, $UMW=9.00$, $p=0.006$), RE (KW, $H=17.488$, $q=4.251$, $p=0.002$; $UMW=10.00$, $p=0.008$) y RE+-CR (KW, $H=17.488$, $q=4.391$, $p=0.002$; $UMW=7.00$, $p=0.004$) respecto al grupo control.

Resultados del conteo de células inmunorreactivas a BrdU en el Bulbo olfatorio accesorio BOA.

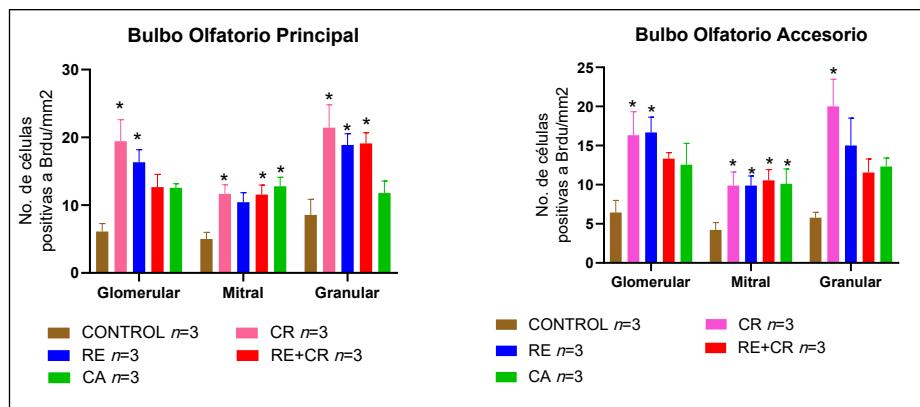
Capa Glomerular del BOA. Se encontró un aumento significativo en el número de células inmunorreactivas a BrdU. Los grupos CR (KW, $H=11.759$, $q=3.858$, $p=0.019$; $UMW=12.00$, $p=0.013$) y el grupo RE (KW, $H=11.759$, $q=4.365$, $p=0.019$; $UMW=6.5$, $p=0.003$) tuvieron mayor número de células respecto al grupo control.

Capa mitral del BOA. El número de células inmunorreactivas a BrdU también aumentó. Los grupos CR (KW, $H=13.348$, $q=4.099$, $p=0.010$; $UMW=13.50$, $p=0.018$), el grupo RE+CR (KW, $H=13.348$, $q=4.327$, $p=0.010$; $UMW=7.50$, $p=0.004$) y el grupo RE (KW, $H=13.348$, $q=4.327$, $p=0.010$; $UMW=7.00$, $p=0.003$) tuvieron mayor número de células que el grupo control.

Capa Granular del BOA. También se observó un aumento significativo de células BrdU. Se encontró mayor número de células en el grupo CR (KW $H=16.153$, $q=5.469$, $p=0.003$; $UMW=0.000$, $p=<0.001$) respecto al control. Los resultados se presentan en la Figura 10.

Figura 10

Número de las células inmunoreactivas a BrdU, en el BOP y BOA



Los valores se expresan en media \pm error estándar de células por Grupos: CR=Cópula regulada, RE+CR=Ejercicio en rueda + Cúpula regulada, CA= campo abierto y RE= Ejercicio en rueda, * $p<0.003$.

* Diferente del grupo control en la misma capa $p<0.05$; ** $p<0.01$

Discusión y conclusiones

Los resultados conductuales demostraron que las hembras pueden ejecutar dos conductas motivadas en la misma sesión sin preferencia de una u otra, de tal forma que las ratas hembra pudieron elegir voluntariamente cual ejecutar sin detrimento de la otra conducta en el grupo Rueda de ejercicio + Cúpula regulada (RE+CR). Estos resultados demuestran que no se afecta la adecuada ejecución de cualquiera de las dos conductas motivadas, por ejemplo, en cuanto a los parámetros de conducta sexual de la hembra no hubo diferencias significativas en la intensidad de lordosis y el coeficiente de lordosis que de acuerdo con Erskine, 1989, son indicadores de motivación y receptividad en las hembras al ejecutar la cúpula. El grupo RE+CR no presentó diferencias significativas en dichos parámetros comparado con el grupo Cúpula regulada (CR), por lo que puede inferirse que las hembras de ambos grupos estuvieron motivadas e igualmente receptivas. Estos resultados conductuales son similares a los ya reportados en la tesis de Barrera Tenorio (2022).

Los resultados del ejercicio voluntario en rueda demuestran que todos los grupos se mantuvieron activos a lo largo del experimento, es decir, sin que la conducta se viera afectada por el uso del medio de contraste, acorde con lo ya reportado (Aguilar-Moreno *et al.*, 2022; Barrera Tenorio, 2022). El grupo de Campo abierto (CA) recorrió distancias menores en comparación a los grupos que realizaron ejercicio en la rueda. En el presente trabajo el grupo CA fungió como el grupo control del movimiento voluntario, como ya se ha utilizado antes (Janowski *et al.*, 2024) el campo abierto puede ser utilizado para evaluar ansiedad, sedación y actividad (Prut & Belzung, 2003), para fines del presente trabajo fue utilizado para medir la distancia recorrida en una conducta motora no motivada y compararla con una conducta motora con incentivo emocional. Al realizar la comparación de la distancia recorrida entre los grupos Rueda de ejercicio (RE), CA y RE+CR, la distancia fue mayor en los grupos que corrieron en la rueda de ejercicio que en el grupo CA.

En cuanto a los resultados obtenidos por MEMRI, al realizar la comparación de la intensidad de señal del circuito de recompensa a lo largo del tiempo, el grupo RE+CR presentó diferencias significativas en la intensidad de señal del circuito, siendo mayor en las sesiones 1 y 10 respecto a la sesión 0. Esto podría indicar que, conforme a la experiencia, ejecutar dos conductas motivadas en la misma sesión fue recompensante para los sujetos. El grupo CA presentó cambios significativos en la intensidad de señal a lo largo del tiempo, siendo mayor en la sesión 10 respecto a las sesiones 0, 1 y 5. Adicionalmente, el grupo RE también presentó cambios en la intensidad de señal del circuito de recompensa en el tiempo, siendo mayor en la sesión 10 respecto a las sesiones 1 y 0, lo que concuerda con Greenwood *et al.* (2011): el ejercicio es recompensante y promueve la plasticidad cerebral. Quizá el grupo CA abierto tuvo una mayor acumulación del medio de contraste por estructura en la sesión 10 debido a que no se pudieron anular estímulos externos como los odoríferos y visuales. En futuros experimentos será necesario evaluar la contribución de estas variables.

El grupo CR presentó cambios en la intensidad de señal en el circuito de recompensa a lo largo de las semanas, siendo mayor en la 10 y la 1 respecto a la 5. Además, pudimos observar que conforme

los sujetos adquieren experiencia incrementó la intensidad de señal del circuito de recompensa en los grupos experimentales respecto al control, siendo mayor la intensidad de señal en la semana 10, lo que concuerda con lo ya reportado por Barrera Tenorio (2022). Al realizar la comparación entre los grupos en las semanas 0, 1, 5 y 10, no se observaron diferencias significativas en la intensidad de señal del circuito de recompensa en las semanas 0 y 1 entre los grupos, lo que concuerda con Barrera Tenorio (2022). En la semana 5, la intensidad de señal del circuito de recompensa fue significativamente mayor en el grupo RE respecto al grupo CR y al grupo control, lo que podría indicar que el ejercicio voluntario en rueda fue más gratificante que la cópula regulada. Adicionalmente, en la semana 10, la intensidad de señal del circuito de recompensa fue mayor en el grupo CA respecto al grupo RE+CR y al grupo control.

En cuanto a los resultados del análisis de la intensidad de señal del circuito socio-sexual por grupo a lo largo del tiempo, el grupo RE+CR presentó diferencias significativas en la intensidad de señal del circuito en la sesión 1 respecto a la sesión 0. Esto puede indicar que al ejecutar las dos conductas motivadas en la misma sesión se indujo la activación del circuito socio-sexual conforme los animales adquirieron experiencia.

El presente estudio se enfocó en la proliferación celular del bulbo olfatorio (BO). Los resultados mostraron más células positivas a BrdU en los grupos experimentales que el grupo control. El grupo CR fue el que presentó más células positivas al BrdU en todas las capas del BO, lo que es acorde con lo ya publicado respecto a proliferación celular y neurogénesis en el grupo de trabajo de Bedos *et al.* (2018). El número de sesiones potencia el número de células nuevas que llegan al BO en las capas mitral y granular del BOP y BOA, 16 días después de la conducta sexual (Arzate *et al.*, 2013). La neurogénesis se puede potenciar por la CR (Corona & Paredes, 2011). En un estudio previo se reportó que el grupo de CR, después de 10 sesiones, mostró diferencias significativas en el número de células BrdU positivas contra el grupo control en la capa glomerular del BOA (Alvarado-Martínez & Paredes, 2018) lo que concuerda con los resultados encontrados en el presente trabajo. Asimismo, el grupo RE+CR presentó un mayor número de células positivas a BrdU en la capa mitral y granular del BOP y

la capa mitral del BOA que el grupo control, lo que podría indicar que el ejecutar dos conductas motivadas en la misma sesión sí potencia la proliferación celular en algunas de las capas del BO, induciendo así cambios plásticos. El grupo RE también presentó células positivas al BrdU en las capas del BO con respecto al control, lo que empata con lo ya reportado en la literatura; el ejercicio voluntario en rueda induce cambios plásticos y neurogénesis (De Sousa Fernandes *et al.*, 2020; Micheli *et al.*, 2018).

Los resultados sugieren que tanto el ejercicio voluntario en rueda como la CR pueden inducir cambios plásticos y proliferación celular en el cerebro, especialmente en el BO, sin afectar significativamente el desempeño conductual de las ratas en ambas actividades. Sin embargo, los efectos específicos varían entre los grupos y a lo largo del tiempo, lo que subraya la complejidad de las interacciones entre la actividad física, la conducta sexual y los cambios cerebrales observados. El estudio de las conductas motivadas ha permitido dilucidar la importancia del movimiento para los mamíferos ya que se ha demostrado que induce cambios plásticos, cambios metabólicos, cognitivos y sociales. El ejercicio voluntario y la conducta sexual son actividades que de forma independiente ya están relacionados al placer y plasticidad cerebral, lo que no se había estudiado es que sucede si se realizan las dos conductas motivadas en la misma sesión, por tanto este estudio contribuyó un poco más a dicho conocimiento. La técnica de resonancia magnética permitió ver los cambios plásticos que surgieron mientras los sujetos estaban vivos y estudiar los tejidos post-mortem por medio de las inmunohistoquímicas. Es claro que aún falta mucho por realizar, ya que por el tiempo, hubiese sido frutífero tener una mayor muestra para poder tener resultados más concretos en cuanto a la correlación de la aparición de nuevas células y las imágenes por resonancia magnética, y poder dilucidar si son neuronas que se integraron a los circuitos de recompensa y socio-sexual.

Financiamiento: El presente estudio no recibió ningún tipo de financiamiento.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener algún conflicto de intereses.

Referencias

- Agmo, A. (1999). Sexual motivation - An inquiry into events determining the occurrence of sexual behavior. *Behavioural Brain Research*, 105(1), 129-150. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(99\)00088-1](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(99)00088-1)
- Aguilar-Moreno, A., Ortiz, J., Concha, L., Alcauter, S., & Paredes, R. G. (2022). Brain circuits activated by female sexual behavior evaluated by manganese enhanced magnetic resonance imaging. *PLoS ONE*, 17(8 July). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272271>
- Alvarado-Martínez, R., & Paredes, R. G. (2018). Incorporation of new neurons in the olfactory bulb after paced mating in the female rat. *Behavioural Brain Research*, 343, 95-101. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.02.006>
- Arzate, D. M., Portillo, W., Corona, R., & Paredes, R. G. (2013). Repeated paced mating promotes the arrival of more newborn neurons in the main and accessory olfactory bulbs of adult female rats. *Neuroscience*, 232, 151-160. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.014>
- Barrera Tenorio, M. F. (2022). *Actividad cerebral evaluada por resonancia magnética por incrementos de manganeso, en el circuito de recompensa y circuito de conducta social, inducidos por la conducta sexual y el ejercicio en ratas hembra*. [Tesis de maestría, Instituto de Neurobiología, UNAM, campus Juriquilla.]. <https://repositorio.unam.mx/contenidos/3631880>
- Bedos, M., Portillo, W., & Paredes, R. G. (2018). Neurogenesis and sexual behavior. In *Frontiers in Neuroendocrinology* 51, 68-79. Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.004>
- Brown, J., Cooper-Kuhn, C. M., Kempermann, G., Van Praag, H., Winkler, J., Gage, F. H., & Kuhn, H. G. (2003). Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *European Journal of Neuroscience*, 17(10), 2042-2046. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02647.x>
- Chen, P., & Weizhe, H. (2018). Neural Circuit Mechanisms of Social Behavior. *Neuron*, 1, 16-30. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.026>
- Corona, R., & Paredes, R. (2011). *Nuevas neuronas para el olfato y la reproducción*. Revista Digital Universitaria, 12(3), <https://www.revista.unam.mx/vol.12/num3/art27/art27.pdf>
- De Sousa Fernandes, M. S., Ordônio, T. F., Santos, G. C. J., Santos, L. E. R., Calazans, C. T., Gomes, D. A., & Santos, T. M. (2020). Effects of Physical Exercise on Neuroplasticity and Brain Function: A Systematic Review in Human and Animal Studies. *Neural Plasticity*. <https://doi.org/10.1155/2020/8856621>

- Erskine, M. S. (1989). Solicitation behavior in the estrous female rat: A review. *Hormones and Behavior*, 23(4), 473-502. [https://doi.org/10.1016/0018-506X\(89\)90037-8](https://doi.org/10.1016/0018-506X(89)90037-8)
- Erskine, M. S., & Baum, M. J. (1982). Effects of paced coital stimulation on termination of estrus and brain indoleamine levels in female rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 17(4), 857-861. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(82\)90373-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(82)90373-2)
- Gaytán-Tocavén, L., Aguilar-Moreno, A., Ortiz, J., Alcauter, S., Antonio-Cabrerá, E., & Paredes, R. G. (2023). Identification of neural circuits controlling male sexual behavior and sexual motivation by manganese-enhanced magnetic resonance imaging. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1301406>
- Greenwood, B. N., Foley, T. E., Le, T. V., Strong, P. V., Loughridge, A. B., Day, H. E. W., & Fleshner, M. (2011). Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. *Behavioural Brain Research*, 217(2), 354-362. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.005>
- Janowski, A. J., Berardi, G., Hayashi, K., Plumb, A. N., Lesnak, J. B., Khataei, T., Martin, B., Benson, C. J., & Sluka, K. A. (2024). *The influence of sex on activity in voluntary wheel running, forced treadmill running, and open field testing*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4365992/v1>
- Koehl, M., & Abrous, D. N. (2011). A new chapter in the field of memory: Adult hippocampal neurogenesis. *European Journal of Neuroscience*, 33(6), 1101-1114. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07609.x>
- Micheli, L., Ceccarelli, M., D'Andrea, G., & Tirone, F. (2018). Depression and adult neurogenesis: Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise. *Brain Research Bulletin*, 143, 181-193. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.09.002>
- Novak, C. M., Burghardt, P. R., & Levine, J. A. (2012). The use of a running wheel to measure activity in rodents: Relationship to energy balance, general activity and reward. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(3), 1001-1014. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.012>
- O'Connell, L. A., & Hofmann, H. A. (2011). The Vertebrate mesolimbic reward system and social behavior network: A comparative synthesis. *Journal of Comparative Neurology*, 519(18), 3599-3639. <https://doi.org/10.1002/cne.22735>
- Portillo, W., & Paredes, R. G. (2019). Motivational Drive in Non-copulating and Socially Monogamous Mammals. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13, 1-11. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00238>

- Prut, L., & Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. *European Journal of Pharmacology*, 463(1-3), 3-33. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01272-X](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01272-X)
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A. S., McNamara, J. O., & Williams, S. M. (2006). *Neuroscience*.
- Simpson, H. H., & Balsam, P. D. (2016). The Behavioral Neuroscience of Motivation: An Overview of Concepts, Measures, and Translational Applications. *Curr Top Behav Neurosci*, 27, 1-12. https://doi.org/10.1007/7854_2015_402
- Van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., & Gage, F. H. (1999). *Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice*. www.pnas.org