

LA COMPRESIÓ DE LA CONDUCTA: APORTACIONS DE LA GENÈTICA MOLECULAR

ROSA M. ESCORIHUELA

Unitat de Psicologia Mèdica. Departament de Psiquiatria i Medicina Legal. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.

Adreça per a la correspondència: Unitat de Psicologia Mèdica. Departament de Psiquiatria i Medicina Legal. Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. 08193 Bellaterra (Barcelona). Telèfon: 34-93-581 23 78. Fax: 34-93-581 14 35.

ELS ESTUDIS AMB MÈTODES CLÀSSICS

Als laboratoris de les facultats de psicologia, l'estudi de la genètica de la conducta començà per la cria selectiva de rosegadors que mostraven conductes extremes en tests d'ansietat, exploració, aprenentatge, ingesta d'alcohol o d'altres. D'aquesta manera s'han generat diferents models animals que han estat molt útils per a la recerca conductual, endocrinològica, neuroquímica, morfològica i electrofisiològica de processos neuropsicològics implicats en el comportament. Per exemple, les rates Romanes d'alta i baixa evitació (RHA i RLA, respectivament) s'obtingueren a partir de la conducta que mostraven rates d'una soca comuna, Wistar, en aprendre a evitar un xoc elèctric precedit per un senyal acústic i/o lumínic. Amb aquest procediment, es generaren dues línies de rates: la RHA, evitadora, amb una execució de 65 % de respostes

correctes en la primera sessió d'entrenament; i la RLA, no evitadora, que tot just arriba a fer el 2 % de respostes correctes. L'estudi del fenotip conductual d'aquests animals ha revelat que a més a més de les diferències esmentades, les dues soques divergeixen en el seu perfil emotiu, de percepció de sensacions i en habilitats cognitives (Escorihuela *et al.*, 1994; Fernández-Teruel *et al.*, 1997; Steimer *et al.*, 1997). El treball neuroendocrinològic i neuroquímic indica que les reaccions ansioses de la soca poc evitadora estan acompanyades d'alliberaments d'hormones d'estrès més elevades que les de la soca evitadora; i també, que la funcionalitat de sistemes de neurotransmissors relacionats amb la percepció de sensacions, com el de la dopamina, és més alta en la soca evitadora (Corda *et al.*, 1997; Driscoll *et al.*, 1998; Giorgi *et al.*, 1997).

L'estratègia d'estudiar soques de rates obtingudes per cria selectiva a partir de la conducta que els animals mostraven en

un paradigma experimental, ha donat lloc a altres parelles de soques amb conductes divergents, com ara les relacionades amb drogues d'abús (Crabbe *et al.*, 1994), per a l'autoestimulació intracraneal, per a la resolució de laberints, etc. (Driscoll 1988, 1989, 1991 per a referències).

Per un altre costat, des dels laboratoris de les facultats de biologia, la feina dirigida a l'obtenció de soques consanguínies de ratolins ha estat aprofitada per iniciar la recerca sobre les bases genètiques d'algunes conductes. Actualment es coneix el fenotip conductual de la majoria de soques consanguínies de ratolins que hi ha (ens referim específicament a les soques *naturals* i no a les soques consanguínies mutants o obtingudes per manipulació genètica). S'han avaluat conductes d'ansietat en conflictes experimentals de magnitud diversa (camp obert, laberint elevat en creu, evitació passiva, por condicionada, etc.) i també les habilitats cognitives en models d'aprenentatge senzills no associatius (habitució), en models complexos d'aprenentatge espacial (laberints radials, test de Morris) i en paradigmes de condicionament (evitació activa). També es coneixen algunes conductes agressives, de comportament sexual i reproductiu, i altres relacionades amb els efectes de substàncies d'abús i psicofàrmacs com l'alcohol, la cocaïna, els opiàcids, els antipsicòtics o els ansiolítics (veure Crawley *et al.*, 1997). Però la feina encara no s'ha acabat. Per un costat diverses característiques conductuals en algunes de les soques estan pendents d'ésser avaluades; per l'altre, hi ha pocs estudis que comparin un nombre gran de soques. Això últim seria molt útil per conèixer la distribució conductual d'aquestes soques, la qual cosa permetria escollir amb més coneixement els animals més idonis per a testar hipòtesis específiques.

Amb les soques obtingudes per cria selectiva en funció d'una característica con-

ductual i amb les soques de ratolins consanguínies, també s'ha treballat per avaluar la influència de variables ambientals rellevants en el comportament i per detectar interaccions significatives entre factors genètics i ambientals. En referència a això últim, al nostre laboratori hem fet diversos experiments amb l'objectiu d'estudiar els efectes de diversos tractaments d'estimulació infantil en les rates Romanes. Globalment observarem que el tractament d'enriquiment ambiental, que consistí en col·locar els animals en grups de deu en gàbies grans amb objectes i joguines que es canviaven cada dos dies, augmentava la conducta exploratòria de manera espectacular i disminuïa l'emotivitat de les rates RHA. En canvi, un altre tipus d'estimulació, que consistia en col·locar els animals individualment en gàbies durant deu minuts diaris durant tot el període d'al·letament, tenia aquells mateixos efectes en les rates de la soca RLA específicament (Escorihuela *et al.*, 1994; Fernández-Teruel *et al.*, 1997).

Fins aquí hem esmentat estratègies que durant anys han estat profitoses per a la recerca dels factors genètics i ambientals que influeixen en el comportament. En la resta d'aquest capítol presentem alternatives d'incorporació recent que produiran coneixement nou de manera ràpida i eficaç durant els propers anys. Les alternatives i els exemples que es presenten tracten essencialment d'aprofitar models animals amb genomes totalment o parcialment coneguts per a l'estudi de conductes més o menys complexes, processos neuropsicològics o mecanismes neurobiològics implicats. Són aportacions fetes des d'una branca de la biologia, la genètica molecular, que han originat una revolució en l'estudi del comportament. Concretament, perquè fan possible la manipulació de característiques genètiques de l'organisme i l'avaluació conductual dels efectes d'aquestes manipulacions.

ELS GENS, EL SISTEMA NERVIÓS I EL COMPORTAMENT

Sydney Brenner (1974) inicià l'estudi de mutants de *Caenorhabditis elegans*, amb el propòsit d'abordar-lo en dues parts: primer, com els gens produeixen el sistema nerviós i segon, com el sistema nerviós produeix conductes. A més a més de ser un organisme amb un genoma petit (8×10^7 parells de bases aproximadament, la meitat de les que hi ha al genoma de la *Drosophila*, organitzats en sis cromosomes haploides), i de neuromorfologia i conductes simples, el nematode *Caenorhabditis elegans* ofereix una combinació d'avantatges interessant. La majoria de cucs adults són hermafrodites que s'autofecunden, tot i que també hi ha un nombre petit de mutants mascles que s'aparellen amb els hermafrodites adults. El sistema nerviós dels individus hermafrodites el formen 302 neurones i el dels individus mascles 381; la qual cosa fa possible que cadascuna de les neurones estigui anatòmicament identificada i numerada; fins i tot estan identificades les cinc mil sinapsis, sis-centes unions *gap* i dues mil unions neuromusculars que estableixen les neurones. A més a més, la funció de cada neurona pot ésser estudiada individualment perquè es disposa d'una tècnica que permet eliminar-les selectivament amb un làser, de manera que les neurones veïnes es mantenen intactes.

Pel que fa al repertori conductual, aquests organismes responen a estímuls tàctils, vibracions del medi, gradients de concentració químics o canvis de temperatura, amb moviments ondulants produïts per la contracció rítmica dels músculs dorsals i ventrals. Poden fer aprenentatges no associatius, com l'habitució, la deshabitució i la sensibilització; i també associatius, com per exemple, dirigir-se a substàncies químiques prèviament associades amb menjar i evitar d'altres associades amb estímuls aversius.

Una de les conductes més sorprenents d'aquests nematodes és la resposta sensorial a substàncies oloroses volàtils (Tomas, 1994). En una atmosfera que contingui un gradient químic olorós, responen a l'estímul amb moviments dirigits amunt o avall. El que crida més l'atenció és que, de les cent vint substàncies provades fins ara, els animals n'han detectat la meitat; fins i tot en ambients saturats amb diverses olors són capaços de dirigir-se al gradient d'altres. Se sap que la informació sensorial és processada per dos tipus de neurones sensorials que identifiquen set tipus d'olors, i ja hi ha vint gens implicats en aquesta resposta sensorial.

Però en *C. elegans* la defecació també és una conducta complexa ordenada en tres moviments consecutius, cadascun dels quals és produït per un múscul diferent (posterior, anterior i entèric). L'estudi de diversos organismes mutants ha demostrat que cadascun dels moviments està controlat per un conjunt de gens diferents, però que també hi ha conjunts de gens independents d'aquests que controlen alhora els moviments dels músculs anterior i entèric. La qual cosa suggereix que hi pot haver diferents alternatives genètiques per a la regulació d'algunes conductes (Tomas, 1994).

Tot plegat il·lustra com en un organisme amb la descripció completa del genoma, la morfologia del sistema nerviós i el repertori conductual, serà possible traçar ordenadament i amb precisió quins elements del genoma intervenen en el desenvolupament i formació del sistema nerviós; i també, quins elements del sistema nerviós intervenen en cadascuna de les conductes. A través de passes successives s'identificaran les mutacions que afecten la diferenciació i la migració cel·lular durant l'ontogènia, les que afecten l'especificitat sinàptica i el mapa neuroanatòmic, i les que provoquen alteracions en els sistemes de neurotransmissió.

Paral·lelament, de cadascuna de les alteracions es tindrà la correspondència en la conducta dels animals i es podrà estudiar la influència de variables ambientals en l'expressió fenotípica (Rankin i Beck, 1992).

LA RECERCA SOBRE LES BASES GENÈTIQUES DE LA MEMÒRIA

El coneixement dels mecanismes que intervenen en l'aprenentatge i la memòria és un objectiu prioritari en la comprensió del comportament. Temporalment podem distingir la memòria a curt termini (la informació roman només unes poques hores) i la memòria a llarg termini (vint-i-quatre hores o més). En la *Drosophila melanogaster* s'ha identificat un gen clau per a l'establiment de memòries a llarg termini. Tim Tully i col·laboradors (Connolly i Tully, 1996) han trobat el factor de transcripció CREB, que produeix dues formes isomorfes de proteïna, l'una activadora i l'altra inhibidora. Els experiments fets amb mosques transgèniques han mostrat que l'expressió de la forma repressora bloqueja la formació de memòries a llarg termini sense interferir amb la formació de memòries a curt termini; en canvi, l'expressió de la forma activadora millora la memòria a llarg termini específicament. Per fer aquests experiments, els investigadors han escollit una situació experimental que consisteix a entrenar les mosques a evitar una substància olorosa prèviament associada a un corrent elèctric. Per tal d'associar els dos estímuls, els animals es col·loquen inicialment en un recipient amb la superfície electrificada on s'ha injectat un aire que conté la substància olorosa. Posteriorment, els animals es col·loquen al centre d'un laberint en forma de T on es fan convergir dos corrents d'aire amb olors diferents, un dels quals correspon a l'olor coneguda. Amb diverses repeticions d'aquest procediment,

s'aconsegueix que el 90 % de les mosques evitin l'olor associada prèviament al corrent elèctric desplaçant-se cap al braç oposat del laberint.

Sorprenentment, els experiments (Connolly i Tully, 1996; Tully, 1998) revelaren que les mosques transgèniques que sobre-exprimen la forma activadora de CREB en tenien prou amb una sessió, en canvi les mosques normals necessitaven deu sessions d'entrenament separades per períodes de descans. Molt recentment, la troballa s'ha dut als mamífers. El grup de Soren Impey (Impey *et al.*, 1998) ha vist que la forma activadora s'expressava específicament en l'hipocamp de ratolins transgènics per *CRE-lacZ* entrenats en una tasca de condicionament al context. Se sap que l'hipocamp és l'estructura clau que fa possible aprendre l'associació entre estímuls aversius i el context on es produeixen.

En el futur es preveu que aquesta proteïna servirà per marcar les neurones i els circuits neurals que participen en la formació de memòries a llarg termini en mamífers. Aproximacions com ara aquesta il·lustren com el coneixement d'un organisme senzill com la *Drosophila* ajudaran a dilucidar una part de la seqüència d'esdeveniments subjacents a la conducta.

LES ANÀLISIS DE QTL PER A CONDUCTES DE POR I LA INGESTA D'ALCOHOL

Una de les tècniques que ha generat més expectatives és l'anàlisi de *quantitative trait locus* (QTL) (Lander i Kruglyak, 1995). Consisteix en encreuar individus homozigots de dues soques (A i B) que s'han fet consanguínies al llarg de generacions, i que mostren fenotips divergents per a la conducta que es vulgui analitzar. Després s'encreuen els individus obtinguts en la primera generació

(F₁) per tal d'obtenir-ne la segona (F₂) portadora de cromosomes recombinants amb material genètic d'A i B. A continuació s'estudia la conducta que correspongui en els animals F₂. Cal conèixer marcadors genètics repartits per tot el genoma que difereixin entre les soques parentals A i B, i determinar si els individus F₂ han hereditat el tipus A o B per a cadascun dels marcadors. Amb metodologia estadística sofisticada que inclou variants de models lineals, els fragments cromosòmics recombinants i no recombinants es relacionen amb el fenotip conductual que correspon a cadascun dels individus. Finalment s'identifiquen els *locus* significatius per a la conducta analitzada. Un cop identificada la localització cromosòmica, el clonatge del DNA d'aquesta regió permetrà la identificació del gen.

Fins ara, aquesta tècnica s'ha utilitzat per identificar *locus* associats a diverses conductes relacionades amb l'addicció a substàncies d'abús en el ratolí. Per exemple, s'han identificat regions relacionades amb la son induïda per alcohol al cromosoma 11, amb l'abstinència de l'alcohol o la preferència per la sacarina al cromosoma 6 i amb la preferència per l'alcohol als cromosomes 2 i 7. Al mig del cromosoma 9 hi ha regions relacionades amb la sensibilitat a l'atàxia, la tolerància a la hipotèrmia, el condicionament pel lloc de preferència, el consum de metamfetamina, la catalèpsia induïda per haloperidol i d'altres. Aquesta localització cromosòmica és especialment interessant per la presència del receptor 2 de la dopamina (D2), un neurotransmissor clau en els sistemes de reforçament cerebral i en els circuits responsables de l'activació motora.

Conductes relacionades amb l'ansietat també han estat sotmeses a anàlisi de QTL, i les dades obtingudes per diferents laboratoris són homogènies pel que fa a les regions cromosòmiques identificades. Jonathan Flint *et al.* (1995) foren els primers en relacio-

nar *locus* dels cromosomes 1, 12 i 15 amb conductes d'activitat i defecació al camp obert, en un laberint en Y i en el laberint elevat en creu. Més recentment (Caldarone *et al.*, 1997; Wehner *et al.*, 1997), regions del cromosoma 1 també han estat associades a la conducta de petrificació que mostren els rosegadors quan se'ls presenta un estímul (visual, auditiu) prèviament associat a un corrent elèctric (por condicionada).

Les anàlisis de QTL són aplicables a gairebé totes les variables conductuals, però la limitació més important de la tècnica és que es necessita un nombre molt gran d'individus F₂, la qual cosa n'augmenta el cost i el temps. No obstant això, la tendència a analitzar conductes amb aquesta tecnologia augmenta amb rapidesa. A més a més, ja hi ha treballs on es localitzen QTL de conductes molt específiques, podríem dir que disseccades. Per exemple, l'activitat dels rosegadors al camp obert es pot descompondre al llarg del temps, ja que a l'inici del test els subjectes tendeixen a romandre un temps immòbil al centre de l'aparell (immobilitat inicial, por induïda per la novetat de la situació); o en els diferents espais, perquè els animals recorran més o menys el centre de la superfície segons estiguin més o menys atemorits. Doncs bé, ja hi ha publicacions amb les localitzacions cromosòmiques d'immobilitat inicial o del tipus d'exploració (Gerhelfeld *et al.*, 1997). Probablement en els propers anys veurem un munt de QTL per a conductes disseccades així, i no ens hem de sorprendre si inicialment hi ha poca convergència entre els treballs fets a diferents laboratoris. El cert és que en les valoracions conductuals de les soques parentals i dels individus F₂, les diferències en procediments experimentals o en les condicions de manteniment o manipulació dels animals són molt rellevants per a la consistència dels resultats, i és probable que aquests factors generin discordança en les localitzacions cromosòmiques.

EL PROBLEMA DEL CONTEXT GENÈTIC EN *KNOCKOUTS* I TRANSGÈNICS

Per últim, els avenços en genètica molecular han posat a disposició de la comunitat científica una quantitat aclaparadora de ratolins amb manipulacions genètiques molt diverses que fan possible l'estudi de gens concrets i els seus productes. Per exemple, en una revisió recent (Jucker i Ingram, 1997) on es repassen els models de ratolí disponibles en el camp de l'envelliment i de les malalties neurodegeneratives, apareixen una vintena d'animals transgènics o *knockouts*. Els estudiosos del comportament ja han començat a estudiar les característiques conductuals d'aquests animals, però la feina no és gens fàcil. Cal tenir present que en molts casos, els tests de conducta i els procediments havien estat validats i estandarditzats per a rates de laboratori, essent necessari adaptar les mides dels aparells i els procediments experimentals als ratolins.

Però el problema més important en l'estudi del efectes conductuals de la manipulació genètica és la seva interpretació. La majoria de manipulacions genètiques es fan en cultius de cèl·lules embrionàries derivades de la soca de ratolins 129. Posteriorment les cèl·lules de tipus 129 portadores de la manipulació genètica s'introdueixen en embrions, els quals, si tot va bé, arribaran a terme i es desenvoluparan en animals adults. Posteriorment, la manipulació genètica es pot transmetre a generacions futures encreuant els animals adults. Normalment s'usen individus normals d'altres soques, com ara la C57BL/6, perquè tenen una bona viabilitat; un cop obtinguda la primera generació F_1 , s'obté la segona F_2 .

Amb el procediment anterior s'aconsegueixen alteracions genètiques col·locades en contextos genètics diferents en funció de la soca d'animals que s'utilitza per als en-

creuaments, essent la C57 la més habitual però no l'única. Aquest fet origina la primera dificultat en la interpretació dels resultats, perquè s'ha vist en diversos casos que les alteracions conductuals que s'observen en els animals depèn de quina sigui la soca normal usada per als encreuaments. Per exemple, Hsiao *et al.*, (1995) construïren un ratolí amb transgens de la proteïna precursora del β -amiloide amb animals de la soca FVB/N. Aquest ratolí transgènic mostrava mort prematura (sovint al voltant dels cent dies d'edat), dèficits importants en tasques d'aprenentatge espacial, conducta neofòbica i disminució del consum de glucosa en algunes àrees corticals, encara que no s'observà la neuropatologia pròpia de la malaltia d'Alzheimer. En canvi, si els transgens es col·locaven en contextos genètics diferents com ara l'encreuament C57BL/6,SJL no s'observava cap dels efectes anteriors (Hsiao *et al.*, 1995).

La segona dificultat per poder interpretar els resultats prové de les recombinacions genètiques que hi ha en la població d'individus F_2 . Hi trobem subjectes homozigots per la manipulació genètica, heterozigots i normals, però també subjectes amb genomes recombinants. Com que la probabilitat de recombinació disminueix a mesura que ens allunyem del *locus* del gen manipulat, els al·lels tipus 129 de gens amb *locus* propers i el *locus* que contingui la manipulació genètica es mantenen junts en els individus F_2 que en siguin portadors. En canvi, els individus F_2 no portadors de la manipulació, continuaran al·lels normals, tipus C57 per exemple, en la mateixa regió cromosòmica.

Paradoxalment, la soca 129 de ratolins és una de les més particulars pel que fa al seu comportament: mostren dificultats greus en models d'aprenentatge espacial i molt poca activitat motora, a més a més d'alteracions neurològiques importants com ara disgnèsi del cos callós (Lipp i Wahlsten, 1992). El

problema principal és que animals amb manipulació genètica procedents de cèl·lules 129 manifesten alteracions conductuals molt semblants a les de la soca 129, tot i que la soca receptora sigui una altra, la qual cosa evidencia la influència del context genètic en la interpretació de les dades conductuals (Crawley 1996; Gerlai 1996).

La solució proposada pels experts als problemes anteriors es basa en establir altres línies cel·lulars alternatives a partir d'altres soques que no siguin la 129, i posteriorment encreuar els animals adults portadors de la manipulació genètica amb individus que siguin de la mateixa soca que la línia germinal (Crawley 1996; Gerlai 1996). D'aquesta manera les recombinacions deixarien de ser un problema perquè el material recombinat seria idèntic en els dos progenitors. Ara bé, abans d'això caldria obtenir la distribució conductual completa de totes les línies consanguínies de ratolins que hi ha, per tal d'escollir les més adequades per a l'establiment de les línies cel·lulars. Convindrà triar aquelles soques que es col·loquin en posicions intermèdies en la distribució, per tal de poder estudiar efectes de manipulacions genètiques que augmentin o disminueixin el valor de la variable, segons correspongui (Crawley, 1996; Crawley *et al.*, 1997).

CONCLUSIONS

La riquesa de les estratègies proposades fins aquí permetrà identificar gens que intervenen en mecanismes i processos biològics subjacents en conductes específiques, la qual cosa és imprescindible per explicar el comportament en tota la seva extensió. Durant els propers anys, en el nematode *Caenorhabditis elegans* trobarem l'explicació de relacions funcionals entre els gens, la neuro-morfologia del sistema nerviós i la conducta

d'aquesta espècie; en la *Drosophila* s'identificaran altres mecanismes relacionats amb les memòries que permetran completar el panorama i probablement, estudiar també els efectes conductuals d'interaccions gèniques. Però pel que fa a l'estudi del comportament, la feina més necessària cal fer-la en els rosegadors. Es generaran una gran quantitat de noves dades a partir de les anàlisis de QTL i l'estudi d'animals amb manipulació genètica. Però caldrà ser minuciosos en la manera de treballar per facilitar la interpretació dels resultats. La dissecció de les conductes donarà lloc a un gran nombre de localitzacions cromosòmiques que poden ésser heterogènies entre els diferents treballs a causa de diferències en el procediment experimental dels tests conductuals. Per un altre costat, si bé la infinita varietat d'animals amb manipulació genètica que és possible generar fa possible l'estudi d'hipòtesis específiques referides a la implicació de gens, cal tenir en compte que les interaccions amb el context genètic on es col·loquen aquelles manipulacions genètiques poden invalidar el resultat obtingut. Essencialment es tracta de treballar de manera que els efectes de la manipulació genètica puguin ésser diferenciats de les interaccions. Hi ha propostes basades en l'ús de noves línies cel·lulars i en soques consanguínies prèviament caracteritzades conductualment.

Tota la feina proposada ens durà al coneixement de gens i d'interaccions gèniques, però amb això no n'hi haurà prou. Les nostres actuacions en el món són el resultat d'interaccions molt complexes entre la informació genètica continguda en el nostre DNA i les nostres experiències, en les quals intervé el sistema nerviós. Per a comprendre el comportament humà caldrà dilucidar amb força precisió altres problemes, com ara el funcionament dels nostres sistemes perceptius, que en definitiva són els canals d'entrada a través dels quals coneixem l'en-

torn. O bé, la producció i l'ús del llenguatge com a eina de pensament i de comunicació, les relacions socials, etc. Però això ja no és únicament feina de la biologia. Hi ha d'altres disciplines, especialment la psicologia, que s'hi hauran d'esforçar.

AGRAÏMENTS

Aquest treball ha rebut suport de la CIRIT (1998SGR 00070) i la DGICYT (PM96-0068).

BIBLIOGRAFIA

- BRENNER S. (1974). «The genetics of *Caenorhabditis elegans*». *Genetics*, núm. 77, pàg. 71-94.
- CALDARONE, B.; C. SAAVEDRA; K. TARTAGLIA; J. WEHNER; B. C. DUDEK; L. FLAHERTY (1997). «Quantitative Trait Loci Analysis Affecting Contextual Conditioning in Mice». *Nature Genetics*, núm. 17, pàg. 335-337.
- CONNOLLY, J. B.; T. TULLY (1996). «You Must Remember this». *The Sciences*, (maig/juny), pàg. 37-42.
- CORDA, M.; D. LECCA; G. PIRAS; G. DI CHIARA; O. GIORGI. (1997). «Biochemical Parameters of Dopaminergic and GABAergic Neurotransmission in the CNS of Roman high-avoidance and Roman low-avoidance Rats». *Behav. Genet.*, núm. 27, pàg. 527-536.
- CRABBE, J. C.; J. K. BELKNAPP; K. J. BUCK (1994). «Genetic Animal Models of Alcohol and Drug Abuse». *Science*, núm. 264, pàg. 1715-1723.
- CRAWLEY, J. N. (1996). «Unusual Behavioral Phenotypes of Inbred Mouse Strains». *Trends Neurosci.*, núm. 19, pàg. 181-182.
- CRAWLEY, J.N.; J. K. BELKNAP; A. COLLINS, J. C. CRABBE; W. FRANKEL; N. HENDERSON; R. J. HITZEMAN; S. C. MAXSON; L. L. MINER; A. J. SILVA; J. M. WEHNER; A. WYNshaw-BORIS; R. PAYLOR (1997). «Behavioral Phenotypes of Inbred Mouse Strains: Implications and Recommendations for Molecular Studies». *Psychopharmacology*, núm. 132, pàg. 107-124.
- DRISCOLL, P. (1988). «Genetic Models in Brain and Behavior Research». Part I. *Experientia*, núm. 44, pàg. 463-464.
- DRISCOLL, P. (1989). «Genetic Models in Brain Behavior Research». Part II. *Experientia*, núm. 45, pàg. 787-788.
- DRISCOLL, P. (1991). «Genetic Models in Brain and Behavior Research». Part III. *Experientia*, núm. 47, pàg. 988-999.
- DRISCOLL, P.; R. M. ESCORIHUELA; A. FERNÁNDEZ-TERUEL; O. GIORGI; H. SCHWEGLER; TH. STEIMER; A. WIERSMA; M.G. CORDA; J. FLINT; J.M. KOOLHAAS; W. LANGHANS; P. E. SCHULZ; J. SIEGEL; A. TOBEÑA (1998). «Genetic Selection and Differential Stress Responses. The Roman Lines/strains of Rats». A: P. CSERMELY (ed.): *Stress of Life. From Molecules to Man*. Nova York: The New York Academy of Sciences, (Annals of the New York Academy of Sciences, núm. 851). pàg. 501-510.
- ESCORIHUELA, R. M.; A. TOBEÑA; A. FERNÁNDEZ-TERUEL (1994). *L'estimulació Infantil. Efectes de l'ambient primerenc i l'herència sobre l'emotivitat i l'aprenentatge*. Bellaterra: Servei de Publicacions de la Universitat Autònoma de Barcelona.
- FERNÁNDEZ-TERUEL, A.; R. M. ESCORIHUELA; B. CASTELLANO; B. GONZÁLEZ; A. TOBEÑA. (1997). «Neonatal Handling and Environmental Enrichment Effects on Emotionality, Novelty/reward Seeking, and Age-related Cognitive and Hippocampal Impairments: Focus on the Roman Rat Lines». *Behav. Genet.*, núm. 27, pàg. 513-526.
- FLINT, J.; R. CORLEY; J. C. DE FRIES; D. W. FULKER; J. A. GRAY; S. MILLER; A. C. COLLINS (1995). «A Simple Genetic Basis for a Complex Psychological Trait in Laboratory Mice». *Science*, núm. 269, pàg. 1432-1435.
- GERHENFELD, H. K.; P. E. NEUMANN; C. MANTIS; J. N. CRAWLEY; X. LI; S. M. PAUL (1997). «Mapping Quantitative Trait Loci for Open-field Behavior in Mice». *Behavior Genetics*, núm. 27, pàg. 201-210.
- GERLAI, R. (1996). «Gene-targeting Studies of Mammalian Behavior: is it the Mutation or the Background Genotype?». *Trends Neurosci.*, núm. 19, pàg. 177-181.
- GIORGI, O.; M. CORDA; G. CARBONI; V. FRAU; V. VALENTINI; G. DI CHIARA. (1997). «Effects of Cocaine and Morphine in Rats from two Psychogenetically Selected Lines: a Behavioral and Brain Dialysis Study». *Behav. Genet.*, núm. 27, pàg. 537-546.
- HSHIAO, K. K.; D. R. BORCHELT; KOLSON; R. JOHANNSDOTTIR; C. KITT; W. YUNIS; S. XU; C. ECKMAN; S. YOUNKIN; D. PRICE; C. IADECOLA; H. B. CLARK; G. CARLSON. (1995). «Age-related CNS Disorder and Early Death in Transgenic FVB/N Mice Overexpressing Alzheimer Amyloid Precursor Protein». *Neuron*, núm. 15, pàg. 1203-1218.
- IMPEY, S.; D. M. SMITH; K. OBRIETAN; R. DONAHUE; C. WADE; D. R. STORM (1998). «Stimulation of cAMP Response Element (CRE)-mediated Transcription During Contextual Learning». *Nature Neuroscience*, núm. 7, pàg. 595-601.
- JUCKER, M.; D. K. INGRAM (1997). «Murine Models of Brain Aging and Age-related Neurodegenerative Diseases». *Behav. Brain Res.*, núm. 85, pàg. 1-25.
- LANDER, E.; L. KRUGLYAK (1995). «Genetic Dissection of Complex Traits: Guidelines for Interpreting and Reporting Linkage Results». *Nature Genet.*, núm. 11, pàg. 241-47.
- LIPP, H. P.; D. WAHLSTEN (1992). «Absence of the Corpus

- Callosum». A: DRISCOLL, P. (ed.): *Genetically Defined Animal Models of Neurobehavioral Dysfunctions*. Boston: Birkhäuser, pàg. 217-225.
- TOMAS, J. H. (1994). «The Mind of a Worm». *Science*, núm. 264, pàg. 1698-1699.
- TULLY, T. (1998). «Toward a Molecular Biology of Memory: the Light's Coming on!». *Nature Neuroscience*, núm. 7, pàg. 595-601.
- RANKIN, C. H.; C. D. O. BECK (1992). «*Caenorhabditis elegans*: a Simple Systems Approach to the Genetics of Behavior». A: GOLDOWITZ, D.; D. WAHLSTEN; R. E. WIMER (ed.): *Techniques for the Genetic Analysis of Brain and Behavior: Focus on the Mouse*. Amsterdam: Elsevier, pàg. 445-463.
- STEIMER, TH.; S. LA FLEUR; P. E. SCHULZ (1997). «Neuroendocrine Correlates of Emotional Reactivity and Coping in Male Rats from the Roman High (RHA/Verh)– and Low (RLA/Verh)-avoidance Lines». *Behav. Genet.*, núm. 27, pàg. 503-512.
- WEHNER, J. M.; R. A. RADCLIFFE; S. T. ROSMANN; S. C. CHRISTENSEN; D. L. RASMUSSEN; D. W. FULKER; M. WILES (1997). «Quantitative Trait Locus Analysis of Contextual Fear Conditioning in Mice». *Nature Genetics*, núm. 17, pàg. 331-334.