

MECANISMO DE ACCION DE LAS HORMONAS DE LA REPRODUCCION

Juan Coyotupa

La respuesta de un organismo a la administración de una hormona puede ser considerada en 3 diferentes formas: función, efecto y mecanismo de acción.

1. La función se refiere al propósito o utilidad de la hormona respecto a la regulación metabólica o a los cambios biológicos que produce.
2. El efecto hormonal es la respuesta medible que produce la hormona sobre un órgano, célula o acción enzimática.
3. El mecanismo de acción se refiere a cómo una hormona interacciona con su receptor específico y todos los eventos subsiguientes hasta obtener el efecto hormonal.

Las hormonas circulantes en sangre influyen los estados funcionales y morfogenéticos de tejidos que se encuentran distantes de la glándula endocrina. Muchas células son expuestas a las hormonas; sin embargo, sólo algunas responden. En lo que se refiere al eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, describiremos la interacción de las hormonas con su órgano efector respectivo.

FACTOR LIBERADOR DE GONADOTROFINAS

El control hipotalámico sobre la pituitaria es mediado a través de neurohormonas específicas que son vertidos a los vasos portales hipofisarios para ser transportados hacia la pituitaria donde producen la liberación de las hormonas pituitarias.

En 1971, A. Schally aisló y elucidó la estructura de un factor hipotalámico LH-RH que tiene capacidad de liberar tanto LH como FSH por lo que también se le conoce como hormona liberadora de gonadotropina (Gn-RH) o gonadoliberina.

Esta hormona es un decapeptido cuya secuencia de aminoácidos es la siguiente:

Piroglu-his-trip-ser-tir-gli-leu-arg-pro-gli
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

El efecto primario de la Gn-RH es estimular la liberación de ambas hormonas gonadotróficas de su sitio de almacenaje y también influenciar su síntesis en la pituitaria.

Los mecanismos celulares de la acción de hormonas hipotalámicas no son muy bien conocidos, pero

se sabe que su efecto sobre la liberación de gonadotropinas no es abolido por inhibidores de la síntesis de proteínas o de mRNA, indicando que el efecto estimulador de la hormona hipotalámica no requiere la síntesis de una proteína intermediaria o de RNA.

Se acepta que el efecto liberador de Gn-RH es mediado a través de adenosin-monofosfato cíclico (AMPC). El factor liberador activaría una enzima, adenil ciclasa, que se encuentra localizado en la membrana de la célula hipofisaria, la cual catalizaría la formación de AMPC.

La forma en que el AMPC promueve la liberación de gonadotropinas todavía no es conocida. Se postula que el AMPC estimula una proteína-kinasa específica; de esta forma actuaría en la fosforilación de los microtubulis; este paso es considerado como un evento inicial en la secreción vesicular. AMPC y Ca^{2+} son elementos necesarios en los procesos liberadores inducidos por hormonas; el AMPC actuaría ya sea alterando la permeabilidad de la membrana al Ca^{2+} o influenciando la unión de la Ca^{2+} a la membrana. Sobre el rol del Ca^{2+} , se sabe que interviene en muchos procesos enzimáticos y es el incremento de Ca^{2+} en la célula que promueve el proceso secretorio. Probablemente Ca^{2+} o Ca^{2+} y AMPC activarían proteína-kinasas o provocarían modificaciones conformacionales en las proteínas de membrana, participando en el mecanismo de liberación.

GONADOTROFINAS

Un mayor entendimiento de la función endocrina requiere el conocimiento de la estructura hormonal y la relación estructura-función; así, como la caracterización de sus propiedades químicas, biológicas e inmunológicas.

Las gonadotropinas pituitarias, hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH), son glicoproteínas, esto es hormonas polipeptídicas que contienen covalentemente unidos carbohidratos como parte integral de su estructura.

Estas hormonas son dímeros, siendo disociables en dos cadenas o subunidades no idénticas que son conocidas con la notación de α y β .

La subunidad α (común) es idéntica en su estructura primaria en LH, FSH y TSH. La subunidad (hormono-específica) difiere en secuencia de aminoácidos en cada hormona. La actividad biológica de la hormona nativa, o sea el dímero asociado, está determinado por la hormona-específica subunidad β .

Las subunidades pueden ser separadas, pero son completamente inactivas como cadenas aisladas, recobrando su actividad al ser recombinadas.

En mujeres se acepta que la FSH interviene en el crecimiento y maduración del folículo ovárico y que la LH promueve la secreción de estrógenos, estimula la ovulación y luteiniza al folículo después de la salida del óvulo.

Estos diversos efectos se reconoce ahora que son mediados por una serie de eventos bioquímicos. El proceso mediante el cual las hormonas peptídicas actúan sobre los órganos blanco para producir la respuesta funcional característica, se inicia a través de la interacción con una porción de la membrana celular, altamente especializada, que se conoce con el nombre de receptor. Esta interacción se lleva a cabo sobre la superficie celular sin que la hormona penetre al interior de la célula.

Después de la unión al receptor, el evento bioquímico más temprano es la activación de la adenil ciclasa. El AMP cíclico es considerado como un mediador intracelular en la acción de las hormonas peptídicas. El rol de AMPc en la acción de las gonadotropinas sobre la esteroidogénesis ha sido demostrado por numerosos trabajos en ovario y testículo.

En el cuerpo lúteo se ha demostrado igualmente que el AMP cíclico estimula la síntesis de progesterona, y que la LH favorece la acumulación de AMP cíclico, aumentando la actividad de la adenil-ciclasa.

El patrón de biosíntesis esteroideas es similar durante la estimulación con LH o con AMP cíclico. Igualmente, se ha obtenido evidencia del rol del AMP cíclico en la acción de la FSH sobre la granulosa del ovario.

AMP cíclico

Se acepta que el AMP cíclico actúa como un segundo mensajero en el órgano blanco, mientras que la hormona sería el primer mensajero.

Desde luego que las hormonas glicoproteicas no penetran a la célula, requieren de un activador de eventos biológicos que transporte el mensaje desde la membrana celular hasta el interior de la célula. Ha sido demostrado que el AMP cíclico reproduce los efectos fisiológicos de las hormonas en el tejido efector.

El AMP cíclico es producido por la adenil ciclasa que es una enzima unida a la membrana. Esta enzima convierte el ATP en AMP cíclico en presencia de iones Mg^{2+} .

La concentración de AMP cíclico en el citoplasma es a su vez controlada por una segunda enzima, fosfodiesterasa, que cataliza la hidrólisis del AMP cíclico en 5-AMP.

El AMP cíclico activa a la proteino-kinasa. La proteino Kinasa nativa está compuesta de dos subunidades: regulatoria y catalítica.

La subunidad regulatoria suprime la actividad de la proteino-Kinasa nativa mediante su asociación con la subunidad catalítica. El AMP cíclico se une a la subunidad regulatoria formando un complejo; de esta manera se disocia la subunidad catalítica, activando su propiedad catalítica para que se lleve a cabo la reacción de fosforilación, activando o modificando los productos existentes de los genes en respuestas hormonales agudas; pero, en los genes en respuestas prolongadas, el sistema adenil ciclasa —AMP cíclico —proteína —Kinasa regula la síntesis proteica a nivel de transcripción y translación.

ESTEROIDES SEXUALES

Las hormonas peptídicas son moléculas grandes con un peso molecular aproximado de 10,000 y debido a su tamaño no atraviesan la membrana celular, mientras que los esteroideos son moléculas pequeñas con un peso molecular alrededor de 300 y fácilmente pueden difundirse en el interior de todas las células; pero, igualmente pueden salir con la misma rapidez, manteniendo una concentración similar a la plasmática.

En las células de los órganos blanco, el comportamiento de los esteroideos es diferente: penetra en la célula, permaneciendo dentro de ella por un tiempo largo; y, además, incrementa su concentración celular aún cuando los niveles plasmáticos van disminuyendo. La razón de esta diferencia se explica por la presencia en las células efectoras de una proteína con una alta afinidad para ligar selectivamente un esteroide dado, la que es conocida con el nombre de receptor. Esta asociación de esteroide-receptor precede cualquier efecto fisiológico; más aún, los tejidos que carecen de receptor no responden a la acción hormonal.

El receptor citoplasmático es un dímero, formado por 2 subunidades A y B, cada una de ellas con diferente composición proteica; cada subunidad tiene un sitio de unión para el esteroide; por lo tanto, el dímero liga 2 moléculas de esteroide y se activa. El complejo receptor hormona penetra el núcleo y se dirige hacia la cromatina donde se une a una fracción de la proteína no histona. Esta unión se lleva a cabo a través de la subunidad B, disociándose el dímero, lo que libera a la subunidad A que luego interacciona directamente con el DNA permitiendo que la enzima RNA polimerasa ocupe el sitio de iniciación para que se sintetice el mRNA durante la transcripción. El RNA mensajero migra hacia los ribosomas del citoplasma donde se sintetiza la proteína cuya codificación ha sido dereprimida.

Los efectos de las hormonas esteroides se llevan a cabo a través de los receptores, por lo que en ausencia de receptor la hormona no producirá ningún efecto. Tal es el caso en el síndrome del testículo feminizante, donde los niveles de andrógenos están normales pero el órgano efector no responde por existir un de-

fecto en el receptor proteico.

En conclusión, los esteroides actúan a nivel de los genes, interaccionando con el DNA para que se sintetice RNA mensajero durante la transcripción, seguido de la síntesis proteica en la translación y en esta forma producir los efectos fisiológicos.

