

Capítulo 4

PARTE 2/3

4.10 EL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS POLIPEPTIDICAS Y LAS AMINAS ES DIFERENTE AL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS ESTEROIDES.

La descripción que hemos hecho de la interacción agonista-receptor y de la relación dosis-efecto, es lo que se llama un tratamiento de "CAJA NEGRA". Allí (Fig. 4.19) lo único que hay es algo que "llega", el agonista y algo que "sale", el efecto. Esta explicación no responde a las siguientes preguntas básicas:

- ¿Dónde está ubicado el receptor?
- ¿Qué ocurre luego que se ha formado el complejo AR?
- ¿Por qué una célula determinada responde, frente a un cierto agonista, aumentando, por ejemplo, el flujo de Cl⁻ y otra, frente al mismo agonista, produciendo contracción de miofibrillas?

No se puede aquí hacer una descripción válida para TODOS los agonistas, pero si se puede intentar explicaciones basadas a la siguientes clasificación:

AGONISTAS CON RECEPTORES EN LA SUPERFICIE DE LA CELULA	}	- Hormonas polipeptídicas - Aminas neurotransmisoras
AGONISTAS CON RECEPTORES EN EL CITOPLASMA O EL NUCLEO DE LA CELULA	}	- hormonas esteroideas - Hormona tiroidea (aminoácido iodado)

INDICE – Parte 2	Pág
4.10 EL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS POLIPEPTIDICAS Y LAS AMINAS ES DIFERENTE AL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS ESTEROIDES	1
- ¿Qué es y cómo actúa una hormona polipeptídica?	2
- La insulina: una hormona polipeptídica muy especial	2
- Qué es y cómo actúa una amina neurotransmisora	4
- ¿Qué es y cómo actúa una hormona esteroide?	5

4.II CARACTERISTICAS Y ORGANOS BLANCO DE ALGUNAS HORMONAS PEPTIDICAS

Segregada por	Hormona	p.m.	AA	Organo blanco
Hipofisis anterior	tirotrópica	28300	220	tiroides
	luteínica	28500	200	ovario
	folículo estimulante	34000	200	ovario
	adreno-corticotrópica	4700	39	supra-renal
Hipotálamo	antidiurética	1000	9	riñón
Paratiroides	paratiroidea	9500	84	hueso
Pancreas	insulina	5500	51	músculo hígado

p.m. peso molecular; AA aminoácidos

- ¿Qué es y cómo actúa una hormona polipeptídica?

En la Tabla 4.II hay una lista de hormonas cuya molécula es un polipéptido. Son todas de un peso molecular relativamente alto y con un número de aminoácidos desde 9 hasta 220. Estas hormonas no atraviesan la membrana celular y los receptores están EN la membrana celular. Producido el complejo AR, este activaría la ADENILCICLASA, una enzima ubicada también en la membrana. La acción de esta enzima sería, a su vez (Fig. 4.20), la de promover, a partir del ATP, la formación de 3':5' monofosfato de adenosina o, más sencillamente, ADENILMONO-FOSFATO CICLICO (AMPc),

- El AMPc, un segundo mensajero

Lo interesante es que, por ejemplo, cualquiera de las hormonas hipofisarias, el prototipo de las hormonas polipeptídicas, al actuar sobre SU "célula blanco", determina un aumento de la concentración del AMPc intracelular. Así, la hormona tirotrópica (TSH) determina la secreción, por la tiroides, de la hormona tiroidea. El agregado de AMPc a células tiroideas aisladas también determina la secreción de hormona tiroidea, aun en ausencia de TSH (Fig. 4.21). Del mismo modo, la hormona antidiurética (ADH) determina un aumento de la permeabilidad al agua en el túbulo colector y este efecto también se logra agregando AMPc. Ni la TSH actúa sobre el túbulo ni la ADH actúa sobre las células tiroideas, pero el AMPc actúa sobre ambos. Es por ello que el AMPc es considerado un SEGUNDO MENSAJERO hormonal. El "primer mensajero" sería la hormona y el segundo el AMPc. El primero tendrá especificidad ya que tendrá que ser reconocido por el receptor de la membrana mientras que el AMPc actúa sobre una cantidad de células diferentes.

El 3':5'AMPc formado es constantemente degradado por la acción de un grupo de enzimas celulares conocidas como FOSFODIESTERASAS, que lo convertirán en 5' AMP + fosfato inorgánico, a partir del cual se reconstituirá el ATP. Esta degradación asegura que la concentración de AMPc (y el efecto hormonal) esté en relación con la concentración de hormona en el medio extracelular

- La insulina: una hormona polipeptídica muy especial

La diabetes tipo 2 (anteriormente llamada no-insulino dependiente) se ha convertido en una real epidemia a nivel mundial y la explicación más sencilla es que habría una resistencia a la insulina y por ello el

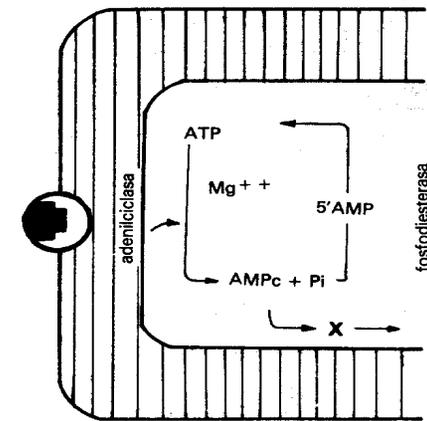


FIG.4.20 MUCHAS DE LAS HORMONAS POLIPEPTIDICAS Y AGENTES ADRENERGICOS ACTUAN ACTIVANDO LA ADENILCICLASA DE LA MEMBRANA CELULAR. EL PASO X INDICA LA FORMACION DE ALGUN COMPUESTO, GENETICAMENTE DETERMINADO, RESPONSABLE DE LA RESPUESTA CELULAR ESPECIFICA

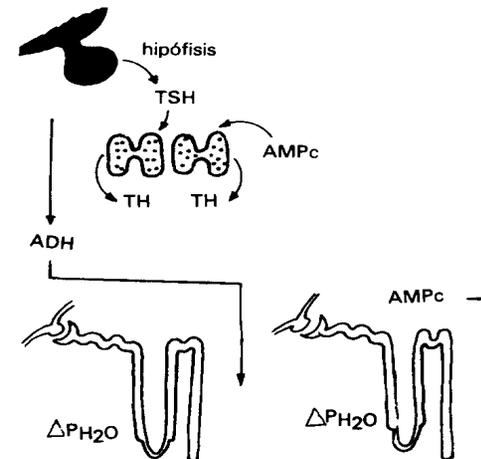


FIG. 4.21 LA TSH Y EL AMPc PRODUCEN LIBERACIÓN DE LA HORMONA TIROIDEA (TH) DE LA TIROIDES. LA ADH Y EL AMPc AUMENTAN LA PERMEABILIDAD AL AGUA DEL TUBULO COLECTOR

receptor de la insulina y sus mecanismos de acción han sido muy estudiados. La INSULINA es una hormona pancreática que interactúa con un receptor de membrana que tiene 4 subunidades (2 alfa hacia el exterior y 2 beta hacia el interior) y está principalmente localizado en las células musculares y del tejido adiposo. Se piensa que el complejo insulina-receptor se internaliza, dando inicio a una serie de pasos intracelulares que darán como resultado la fusión a la membrana celular del GLUT-4, un transportador de glucosa, que entra a la célula por difusión facilitada a favor de su gradiente de concentración. Es interesante saber que entre la insulina y el receptor hay una "cooperatividad negativa" ya que la unión de una molécula de glucosa con el receptor dificulta la unión con la segunda. Como veremos en el Cap. 7, entre el oxígeno y la hemoglobina hay una cooperatividad positiva (la unión de la primera molécula facilita la unión de la segunda)

- Otros segundos mensajeros.

Si bien el AMPc es el más "popular" de los segundos mensajeros, hay otras sustancias que cumplen ese papel y cuyo número va en aumento. Así, el CALCIO es un **segundo mensajero** ya que su concentración IC aumenta por acción de numerosos **primeros mensajeros**, siendo el ejemplo clásico el efecto de la acetilcolina sobre el músculo (ver Tomo 2, Cap.12). El aumento del Ca^{2+} intracelular se debe, por lo general, a dos mecanismos: aumento de la entrada de Ca^{2+} a favor de su gradiente electroquímico y liberación del Ca^{2+} de los depósitos intracelulares (retículo sarcoplásmico en el músculo). La pregunta sería ahora: ¿cómo se libera el calcio? Intervendría un nuevo segundo mensajero o, mejor dicho, una cadena de ellos, los **fosfoinosítidos**.

En la membrana de las células existe un grupo relativamente pequeño de fosfolípidos llamados fosfoinosítidos. El primero es el fosfatidilinositol (**PI**) que es fosforilado a fosfatidilinositol 4-fosfato (**PIP**) y fosfatidil 4,5, difosfato (**PIP₂**). Por acción de la fosfolipasa C, de este último compuesto se forma inositol trifosfato (**IP₃**) y diacilglicerol. El **IP₃** sería el segundo mensajero al difundir al citosol y liberar Ca^{2+} de los depósitos

- El paso final: la respuesta

Lo que queda por responder es por qué, **frente a un mismo agonista**, la respuesta de dos células distintas es diferente. Si en las

PORQUE LA INSULINA AUMENTA LA ENTRADA DE LA GLUCOSA EN LAS CELULAS

En el hombre todas las células utilizan, en mayor o menor grado, glucosa como fuente de energía, pero es el cerebro el principal consumidor (80%). La glucosa se absorbe en el intestino, es depositada en el hígado y distribuida a todas las células del organismo. La entrada a las células está facilitada por una familia de proteínas (13 han sido identificadas hasta la fecha) llamadas GLUT (por glucosa transportador). Las células cerebrales tienen GLUTs permanentes en sus membranas mientras que las células musculares y adiposas tienen transportadores que están en el citoplasma y que se insertan en la membrana sólo cuando la hormona insulina es segregada por el páncreas. El transportador, en este caso, es el GLUT4, que permitiría aumentar 100 veces, por difusión facilitada, el flujo basal de glucosa. La idea es que los GLUT4 estarían unidos a los endosomas en ausencia de insulina y se moverían e insertarían en la membrana celular cuando insulina aumenta. Otro mecanismo que favorece el movimiento del GLUT4 y la translocación de la glucosa sería el ejercicio. De este modo es posible mantener una concentración extracelular constante de glucosa que en personas sanas debe estar entre los 85 y 110 mg/dL. Se considera que la persona tiene "glucosa alterada en ayunas" cuando la concentración está entre 110 y 125 mg/dL y diabético cuando sobrepasa esa cifra en ayunas. En el individuo sano, 2 horas después de una comida o una sobrecarga de glucosa, la glucemia no debe sobrepasar los 140 mg/dL. Debe recordarse que el movimiento de glucosa es a favor de su gradiente de concentración ya que la concentración intracelular es siempre muy baja debido al rápido consumo y, por el mecanismo descrito, la insulina logra un rápido secuestro de la glucosa extracelular, asegurando una concentración EC constante. Para más detalles del comportamiento del GLUT4 se puede ver una excelente revisión: Regulated transport of the glucosa transport GLUT4. Bryant NJ, Govers R, James DE Nature Review, 3: 267-277, 2002

dos actuó, el AMPc, el GMPc, el calcio u otros segundo mensajero, hay que aceptar que dentro de la célula hay un paso específico y genéticamente determinado que hace que ESA célula, frente al aumento de concentración del segundo mensajero, responda con aumento de permeabilidad y OTRA célula, por ejemplo, con secreción de una nueva hormona. Este paso es mucho más complicado que el de la formación de AMPc o la formación del complejo AR. Sin embargo, para algunas hormonas, se conocen algunos detalles de la compleja maquinaria intracelular (Ver las Notas Aparte PORQUE LA INSULINA AUMENTA LA ENTRADA DE LA GLUCOSA EN LAS CELULAS y al final de este capítulo : PORQUE LA ADH AUMENTA LA PERMEABILIDAD AL AGUA)

- Qué es y cómo actúa una amina neurotransmisora?

Con el nombre genérico de AMINAS NEUROTRANSMISORAS se describe un grupo de sustancias que son liberadas por las terminales nerviosas del sistema simpático y la médula de la glándula suprarrenal. Hay otras que, sin ser naturales, producen el mismo efecto, por lo que a todas ellas, en farmacología, se las conoce como "drogas simpaticomiméticas". La sustancia tipo de este grupo es la ADRENALINA, donde se reconoce un anillo bencénico (catecol) y una porción alifática. De allí que a este grupo de sustancias se la conozca también como CATECOLAMINAS. Otra sustancia muy importante de este grupo es la NORADRENALINA

Las catecolaminas actúan, como las hormonas polipeptídicas, a través de la interacción con receptores específicos ubicados en la membrana celular y utilizando al AMPc, generalmente, como segundo mensajero. Sin embargo, la ESPECIFICIDAD de las sustancias de este grupo por un tipo o tipos de células es mucho menor que la especificidad que tienen las hormonas por sus órganos y células blanco. En la Tabla 4.III están resumidas algunas de las acciones de estimulación simpática o, lo que es lo mismo, de la acción directa de la adrenalina o la noradrenalina.

Desde los trabajos de Alquist, en 1948, se suele dividir a los **receptores adrenérgicos** en α y β , según la respuesta que aparezca ante un mismo agonista. Así, la vasoconstricción que produce la adrenalina en las arteriolas periféricas estaría mediada por la interacción con receptores α , mientras que la dilatación de los bronquios, inducida también por la adrenalina, estaría mediada por los receptores β . Con el hallazgo del AMPc como segundo mensajero, esta división cobró fuerza al demostrarse que, POR LO GENERAL, la

TABLA 4.III EFECTOS DE LA ESTIMULACION SIMPATICA Y DE LAS AMINAS SIMPATICOADRENERGICAS

Vasos sanguíneos	piel	constricción
	coronarios	dilatación (β)
	coronarios	constricción (α)
	musculares	dilatación (β)
	musculares	constricción (α)
Corazón	frecuencia	aumento
	fuerza contractil	aumento
Hígado	glucosa	liberación
Intestino	peristaltismo	aumento
Esfínteres intestinales	ton	aumento
Pulmón	bronquios	dilatación
Ojo	pupila	dilatación

TABLA 4. IV ORIGEN Y ACCION DE ALGUNAS HORMONAS ESTEROIDES

Organo secretor	Hormona	Organo blanco	Efecto principal
Corteza suprarrenal	aldosterona	riñón	+ reabsorción Na+
	cortisol	hígado	+ gluconeogénesis
		células	- utilización glucosa
			- síntesis Pr
Ovarios	progesterona	útero	cambios secretorios
	β - estradiol	órganos sexuales	desarrollo
Testículos	testosterona	órganos sexuales	desarrollo
Placenta	progesterona	útero	- contracción
	estrógenos	útero mamas	crecimiento desarrollo

estimulación de los receptores β determina una disminución de la concentración de AMPc y la estimulación de los receptores β , un aumento de la concentración intracelular de este nucleótido. Hay numerosas excepciones a esta regla, de modo que esto debe tomarse sólo como idea orientadora y no como norma fija.

¿Qué es y cómo actúa una hormona esteroide?

Se llaman HORMONAS ESTEROIDES a todas las hormonas derivada del perhidropentanofenantreno, un hidrocarburo tetracíclico. Son segregadas por la corteza suprarrenal y por las glándulas sexuales (ovario y testículo). La Tabla 4.IV resume las principales hormonas esteroides, su origen y función.

La ALDOSTERONA, por ejemplo, es una hormona de origen suprarrenal y cuya función principal es, actuado sobre las células del túbulo distal del riñón, aumentar el flujo de Na^+ desde la luz tubular hacia la sangre. Entre el flujo de Na^+ y la concentración de aldosterona en plasma hay una relación sigmoidea, (usando una escala logarítmica en el eje Y) indica la presencia de **receptores** y la formación de **complejos hormona-receptor**. Lo llamativo y que diferencia a esta hormona (a todas la de su grupo), de las hormonas polipeptídicas, es el tiempo que pasa entre que se coloca la hormona en el medio y empieza a aparecer la respuesta. Aun en tejidos aislados, hay que esperar de 45 a 60 minutos para ver un resultado.

Las hormonas esteroides son liposolubles y atraviesan con facilidad la membrana celular. Utilizando hormonas marcadas con isótopos radiactivos se encontró que se fijan a RECEPTORES CITOPLASMATICOS, que son proteínas específicas. (Fig. 4.22) El complejo hormona-receptor migra ahora hacia el núcleo de la célula, donde se fijan a la cromatina. El siguiente paso sería, aparentemente, una supresión de la inhibición de la síntesis de ARN - mensajero. Aunque hay otras teorías acerca de esto, lo cierto es que los ribosomas reciben la "orden" de comenzar a sintetizar un proteína específica. Será la aparición de esta proteína la que determine, en última instancia, el comienzo del efecto hormonal.

La **hormona tiroidea**, en especial la T3, y quizás otras hormonas, tienen sus receptores en el mismo núcleo, uniéndose de manera similar a como lo hacen las hormonas esteroides.

La secuencia hormona \rightarrow receptor \rightarrow síntesis es la que permite explicar dos característica notables de las hormonas esteroides y la

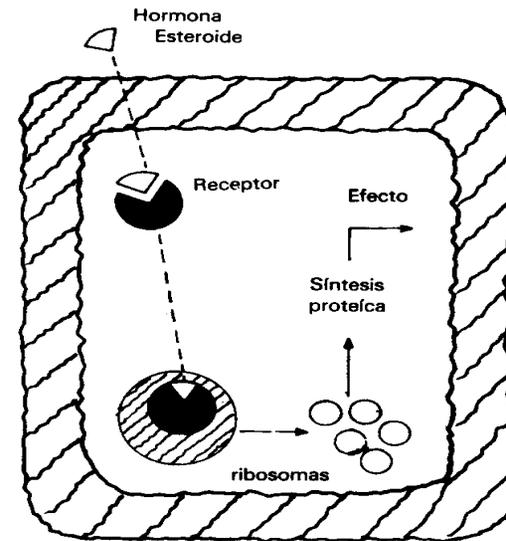


FIG. 4.22 LAS HORMONAS ESTEROIDES ATRAVIESAN LA MEMBRANA CELULAR Y ACTUAN SOBRE RECEPTORES CITOPLASMATICOS. EL EFECTO HORMONAL OCURRE DESPUES DE QUE LOS RIBOSOMAS FORMAN LAS PROTEINAS ESPECIFICAS



hormona tiroidea: el tiempo que necesitan para empezar a actuar y que su efecto continúa por algún tiempo luego que la hormona ha desaparecido del medio.

FIN DE LA PARTE 2 DEL CAPITULO 4. CONTINUA PARTE 3