PubliCE, (PubliCE) 2000

Monograph

Introducción a la Fisiología Endócrina

Mg. Eliana Terrera[1]

[1]*Instituto del Profesorado en Educación Física. Córdoba, Argentina.*

Palabras Clave: endocrinología, hormonas, mecanismos de acción, péptidos, proteínas, esteroides

El sistema nervioso y el sistema endocrino constituyen dispositivos reguladores que responden a la gran complejidad estructural y funcional que presentan los organismos pluricelulares.

El sistema endocrino del cual nos haremos cargo en éste apartado, se encuentra conformado por un conjunto de glándulas de secreción interna, que vuelcan sus productos (hormonas) hacia la sangre ante la llegada de un estímulo específico. Una vez en la sangre, las hormonas llegan a determinados tejidos que llamaremos "blanco o de choque", en los que se combinan selectiva y recíprocamente a receptores que pueden situarse en la membrana celular, citoplasma o núcleo celular (Fig 1). Éstos receptores, por lo general glucoproteinas, se hallan en un número de 2.000 a 10.000 por célula. La cantidad de receptores en la célula no permanece constante e invariable, sino que una hormona puede, al fijarse al receptor, producir disminución en la acción y producción de éstos; o por lo contrario la union hormona-receptor, inducir a la síntesis de nuevos receptores celulares. El primero de éstos mecanismos es denominado "regulación decreciente" del número de receptores, promoviendo a una respuesta disminuida por parte del tejido específico a la hormona, mientras que el segundo, es denominado "regulación creciente" del número de receptores, promoviendo un aumento en la sensibilidad del tejido específico ante la presencia de la hormona. Una vez combinada la hormona y el receptor, formando el complejo H-R, se producen una cascada de reacciones celulares que inducen a una respuesta específica como contrapartida del estimulo inicial.

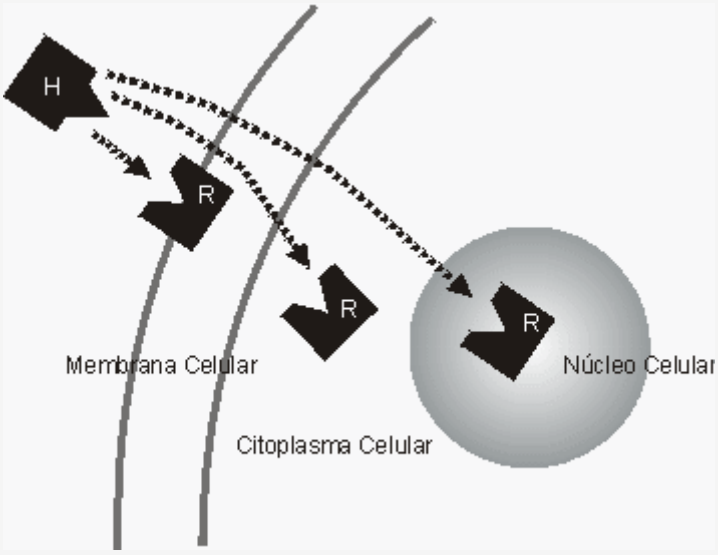


Figura 1

PROPIEDADES DE LAS HORMONAS

Para que una hormona pueda ejercer su acción no es necesario que se manifieste en grandes concentraciones, sino que éstas se asemejan a los catalizadores biológicos actuando en concentraciones pequeñísimas y generando respuestas altamente intensas y específicas. Las concentraciones en sangre pueden variar desde 1 picogramo (millonésimo de millonésimo de gramo) hasta unos cuantos microgramos (millonésimos de gramo) por mililitro de sangre.

Existen hormonas que son vertidas casi inmediatamente luego de originado el estímulo específico y reaccionan con la misma rapidez en sus células blanco, tal es el caso de la adrenalina, noradrenalina, insulina, glucagón, etc. De igual manera, una vez finalizada su acción, son catalizadas rápidamente convirtiéndose en productos inactivos. Otras hormonas, en cambio, necesitan un tiempo más prolongado para desarrollar su acción total, como por ejemplo la hormona del crecimiento (STH), hormonas tiroideas, hormonas esteroideas.

El vertido de las hormonas hacia la sangre, generalmente no implica uniformidad. Existen algunas que son secretadas cíclicamente como las hormonas ováricas en cada ciclo sexual femenino, STH, cortisol, testosterona; y otras como la insulina o calcitonina estimuladas por incrementos en la concentración sanguínea de glucosa o calcio respectivamente.

QUÍMICA DE LAS HORMONAS

Podemos clasificar a las hormonas en cinco grupos:

- **Esteroides:** derivadas del colesterol como las secretadas por la Corteza Suprarrenal (glucocorticoides, mineralcorticoides y andrógenos), Ovario (estrógenos y progesterona) y Testículo (testosterona).
2. **Amina y Aminoácidos:** Adrenalina y Noradrenalina (médula suprarrenal), T3-T4 (gl. Tiroides), Melatonina (gl. Pineal).
3. **Derivados de Ácidos Grasos:** (polinsaturados) Prostaglandinas, Tromboxanos y Leucotrienos.
4. **Péptidos:** Factores reguladores del hipotálamo, ADH y Oxitocina (hipófisis posterior), ACTH, MSH (hip. anterior), Glucagón (páncreas), Gastrina, Secretina (tracto gastrointestinal), Calcitonina (gl. tiroides).
5. **Proteínas:** Insulina (páncreas), Parathormona (gl. paratiroides), STH, Prolactina, FSH, LH, TSH.

Con anterioridad mencionamos que los receptores hormonales pueden estar ubicados en membrana, citoplasma o núcleo celular.

- Los receptores ubicados en las membranas son específicos para hormonas de tipo proteicas, peptídicas y para adrenalina y noradrenalina.
- Los receptores ubicados en citoplasma son específicos para hormonas esteroides casi en sutotalidad.
- Los receptores ubicados en el núcleo celular son para las hormonas T3-T4.

La La bicapa lipídica de las membranas celulares posee gran fluidez, por lo que las proteinas asociadas a la

membrana, como las que componen los receptores gozan de gran libertad de movilidad.

Algunas hormonas proteicas pueden penetrar en la célula a posteriori de su unión con el receptor de membrana. Aparentemente por un mecanismo de invaginación celular por acción de los mismos receptores (endocitosis).

Las hormonas esteroides y tiroideas son moléculas poco polares y pueden atravesar las membranas celulares para llegar a los receptores específicos. No se conoce si los receptores de las hormonas esteroides se encuentran especificamente en citoplasma o núcleo; lo que si puede afirmarse es que el complejo H-R siempre se encuentra en el núcleo.

Las hormonas tiroideas presentan, por ejemplo, receptores en membrana, citoplasma y núcleo, por lo que veremos más adelante, generan un doble mecanismo de acción hormonal al igual que las hormonas proteicas que por endocitosis pueden llegar al interior celular.

ALMACENAMIENTO DE LAS HORMONAS

No todas las glándulas almacenan sus hormonas de la misma manera.

Las hormonas esteroides (secretadas por la corteza suprarrenal, ovario y testiculo) son almacenadas en pequeñísimas cantidads en las glándulas. Sin embargo, si fuese necesario, las enzimas de las celulas pueden producir en un período muy corto (mi nutos) determinadas acciones sobre moléculas precursoras (como el colesterol y otras entre éste y la hormona final) generando un nuevo acúmulo hormonal listo para ser secretado.

Las hormonas proteicas se forman en el retículo endoplásmico rugoso de las células. Una preprohormona, entonces, comienza segmentarse formando una proteina más pequeña: una prohormona, que es vehiculizada hacia el aparato de golgi, donde se segmenta nuevamente dando origen finalmente a la hormona activa.

La Adrenalina y noradrenalina, T3 y T4, son sintetizadas en los compartimientos citoplasmáticos por diferentes acciones enzimáticas. Adrenalina y noradrenalina se almacenan en vesículas preformadas hasta su secreción, mientras que T3-T4 se forman como parte de una tiroglobulina (gran molécula proteínica), la cual se almacena en grandes folículos de la glándula tiroides.

MECANISMO DE RETROALIMENTACIÓN EN LA SECRECIÓN HORMONAL

Al producirse el estímulo, la glándula tiende a secretar mayores concentraciones hormonales de lo que el órgano blanco necesita para realizar su función. Si el grado de actividad del órgano aumenta notablemente por incremento en la secreción hormonal, se genera un efecto negativo sobre la glándula para disminuir su vertido hacia la sangre (feed-back negativo). Contrariamente, si el órgano blanco reacciona escasamente a la hormona, la glándula comenzará a aumentar la cantidad de hormona liberada, hasta que se logre un nivel adecuado en la actividad del órgano blanco.

MECANISMOS DE ACCIÓN HORMONAL

Las hormonas, una vez combinadas con su receptor, pueden poner en marcha algunos mecanismos como:

- Modificación de la permeabilidad de membrana,

2. Modificación de la síntesis de proteinas,
3. Modificación de la actividad enzimática.

Existen hormonas que pueden poner en marcha más de uno de éstos mecanismos. Cabe mencionar, también, que la intensidad de éstos mecanismos varía según el tipo de tejido analizado.

1. Mecanismo de activación de segundos mensajeros

a) Sistema del AMP-3´,5´-cíclico.

Cuando una hormona (primer mensajero) se secreta ante la aparición de un estímulo específico, ésta viaja hasta su célula blanco donde se combina con su "receptor de membrana". Éste sufre un cambio conformacional que es transmitido a proteinas G (Fig.2). Cuando los receptores se encuentran libres, las proteinas G están asociadas o ligadas a GDP, lo que las mantiene en estado inactivo. Pero cuando se conforma el complejo H-R, la proteina G se desprende de GDP y se une a GTP citoplasmático, por lo que la proteina G se halla en condiciones para activar a la enzima Adenil ciclasa presente en la cara interna de la membrana celular. Ésta enzima en presencia de Mg 2+ actúa sobre el ATP, catalizándolo y transformándolo en AMPcíclico (2do mensajero):

El AMPc comienza a activar, entonces, a proteína quinasas quienes promueven la fosforilación de proteinas encargadas de diferentes acciones como; síntesis de productos químicos intracelulares específicos, contracción o relajación muscular, secreción celular, alteración de la permeabilidad celular, etc. Mediante la acción de la GTPasa en la misma proteina G, el GTP es hidrolizado hasta GDP y Pi y el sistema es desactivado.

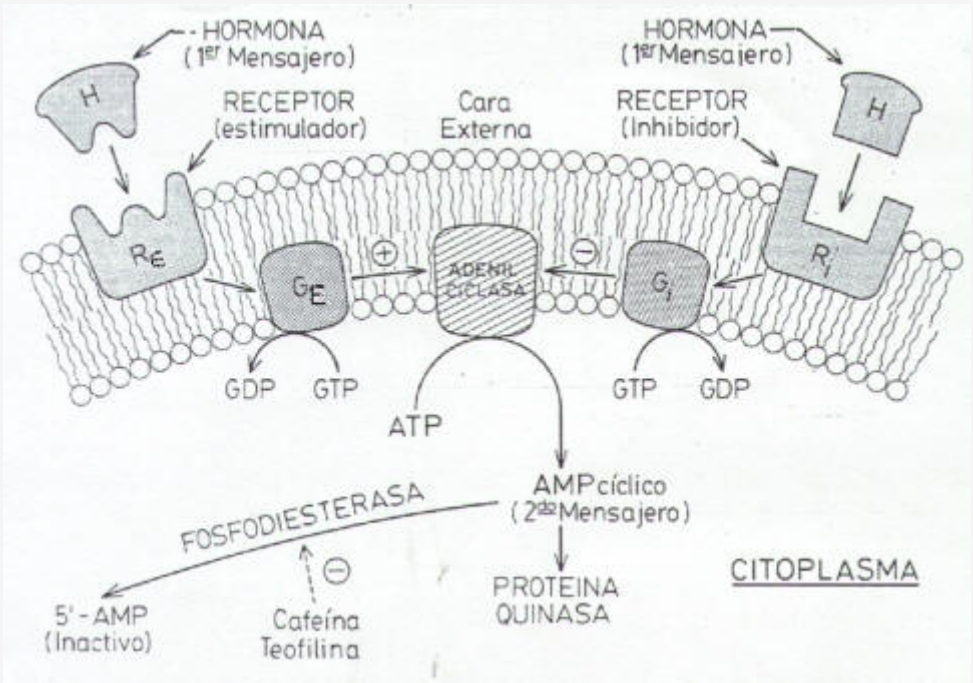


Figura 2

El AMPc, constituye un importante regulador de funciones en diferentes tejidos, por ejemplo:

Adrenalina

- Músculo: glucogenólisis.
- T. adiposo: Lipólisis.
- Corazón: aumento de la frecuencia y fuerza de contracción cardiaca.

LH

- Ovario: ovulación
- Testículo: testosterona.

ADH

- Riñón: reabsorción de agua.

Un factor de control ante AMPc está dado por la acción de la enzima Fosfodiesterasa que cataliza la hidrólisis de la union del fosfato al carbono 3 en el AMPc, transformándolo en Adenosina-5´-monofosfato (inactivo). Por lo contrario, la cafeína, teofilina, aminofilina, producen inhibición sobre la Fosfodiesterasa, por lo que el AMPc no cesa su acción.

Existen, también, receptores de membrana y proteinas G inhibidoras (Ri-Gi), que al combinarse, inhiben la posibilidad de acción de la Adenil ciclasa, por lo que el ATP no se cataliza hasta AMPc.

b) Sistema Fosfatidil-inositol-bifosfato (PiP2).

De igual modo que en sistema del AMPc, la hormona llega hasta la célula blanco donde se forma el complejo H-R que promueve activación de la proteina G. Ésta se une a GTP (G-GTP) y activan una Fosfolipasa C (Fig 3), presente en la membrana celular, que produce hidrólisis de PiP2, produciendo como resultado Diacil-glicerol (DG) e inositol trifosfato (iP3), quien promueve la apertura de los canales de Ca2+ del retículo endoplasmico. El diacil-glicerol activa la proteina quinasa C, quien fosforila proteinas para síntesis de ADN, multiplicación celular, etc.

Las fosfatasas e hidrólisis de acil-glicerol, promueven la inhibición de acción de iP3 y de proteina quinasa C respectivamente.El fosfatidil inositol (PI) se encuentra en la hoja interna de la doble capa lipídica de la membrana. El PI es fosforilado en el carbono 4 y 5 y forma PIP2.

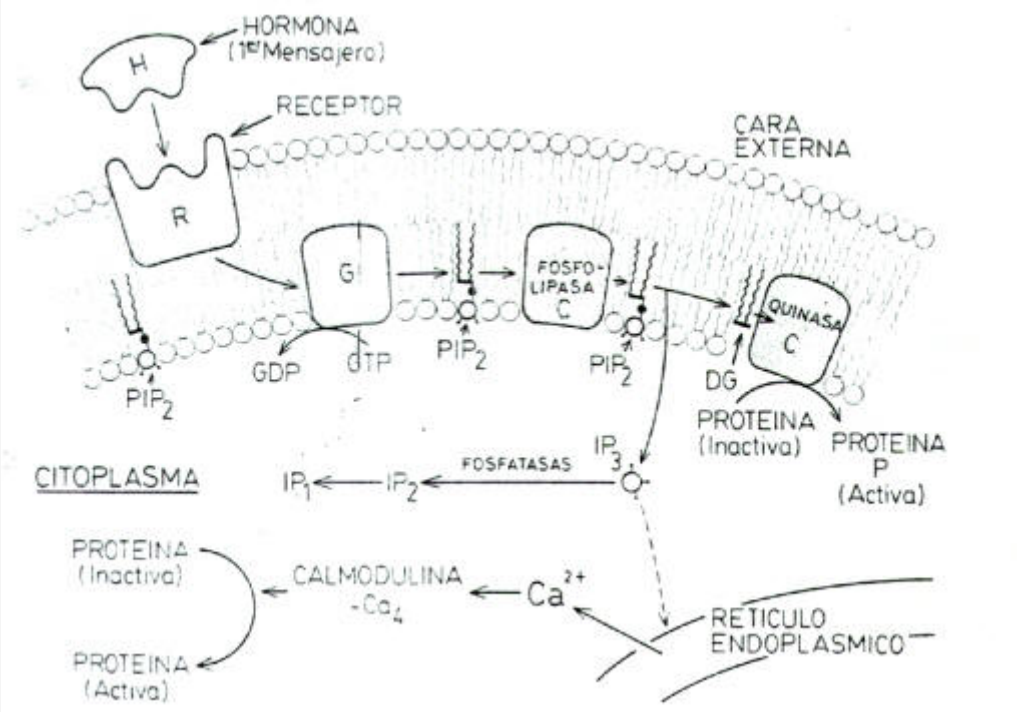


Figura 3

c) Sistema de la Calmodulina.

Ya sea por acción del iP3, AMPc o GMPc (otro segundo mensajero), el ión Ca2+ se constituye en un mensajero de los distintos sistemas. Una vez en el citoplasma, el Ca2+ se une a proteinas receptoras; la Calmodulina es la que más ampliamente se distribuye. Ésta posee cuatro sitios con los cuales puede establecerse unión con el Ca2+. Una vez unidos, la calmodulina sufre un cambio conformacional activando a diferentes enzimas, entre ellas proteina quinasas; lo que produce un número mayor de reacciones metabólicas intracelulares.

2. Activación de genes en el núcleo celular

La hormona secretada por la glándula, se vehiculiza por la sangre hasta llegar a la célula de choque, allí atraviesa la membana y se combina con una proteína receptora formando el complejo H-R que finalmente se transporta hacia el núcleo, donde se promueve la transcripción de genes específicos para la formación de RNA mensajero, quien difunde al citoplasma para controlar la síntesis de proteinas por los ribosomas. (proceso de traducción).(Fig 4) Si bien éste mecanismo de activación pertenece de manera específica a las hormonas esteroides, las hormonas tiroideas y otros compuestos como la vitamina D poseen receptores similares a las hormonas esteroides.

T3 y T4 se fijan a proteínas específicas del propio núcleo de la célula, activando los mecanismos genéticos para la síntesis de diferentes proteinas. Éstas hormonas, como se mencionó anteriormente, siguen produciendo funciones reguladoras durante un tiempo prolongado.

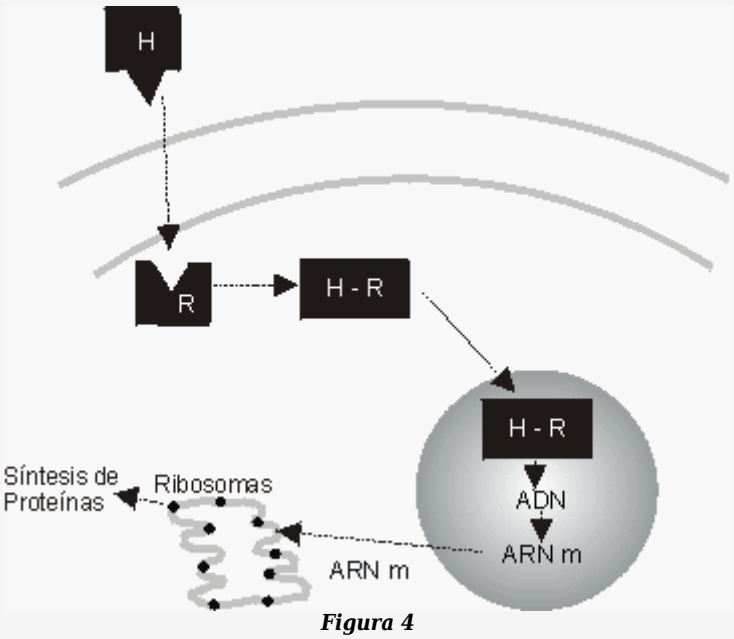


Figura 4