N° 166
2ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"LAS HORMONAS ESTEROIDES EN LA RATA NEONATAL Y SU EFECTO EN LA CONDUCTA SEXUAL DEL ADULTO"

T E S I S

(TRABAJO MONOGRAFICO MANCOMUNADO)

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A N:

EDITH URRUTIA MOYA

HANNY PATRICIA MARTINEZ HERNANDEZ

1992

FALLA DE ORIGEN

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

PAGINA

OBJETIVOS

INTRODUCCION

CAPITULO I :

Descripción de las estructuras nerviosas 1

CAPITULO II :

Acción Hormonal 18

CAPITULO III :

Hormonas esteroides relacionadas con la

conducta sexual 27

CAPITULO IV :

Acción de las hormonas esteroides sobre

el sistema nervioso 49

CAPITULO V:

Gonadectomía y tratamiento sustitutivo 64

CAPITULO VI :

Lesiones cerebrales 72

CAPITULO VII :

Ontogenia 83

CAPITULO VIII :

Aromatasa 90

CONCLUSION 98

BIBLIOGRAFIA 99

OBJETIVOS

Objetivo General

Proporcionar información científica, actualizada, de el proceso de la conducta sexual en la rata y los aspectos fisiológicos y bioquímicos involucrados en dicho proceso, que sirva como base para estudios ó investigaciones posteriores.

Objetivos Específicos

Estudiar la acción de las hormonas esteroides en la rata neonatal y la consecuencia de dicha acción, sobre la conducta sexual del adulto.

Conocer más a fondo la participación obligada del cerebro y la hipófisis, en los eventos endócrinos, encargados de la activación de la conducta sexual y del desarrollo de los órganos sexuales.

Conocer el mecanismo de acción de las hormonas esteroides y los sitios específicos de la acción de dichas hormonas.

INTRODUCCION

Si consideramos todos los factores que pueden perturbar el desarrollo sexual del ser humano, resulta extraño que exista un número limitado de individuos sexualmente anormales.

Los fenómenos referidos a la conducta sexual no tienen como único origen la actividad de las gónadas, pues estas se encuentran bajo el control de las hormonas reguladoras secretadas por la hipófisis, glándula que se encuentra unida al cerebro por el tallo pituitario y recibe de él la información necesaria para un funcionamiento sexual armónico.

Los embriólogos y endocrinólogos han estudiado la forma de actuar de las hormonas esteroides en el feto. Los datos obtenidos muestran que la comunicación hormonal, está presente en todas las especies pero difiere entre ellas por el tipo de substancias involucradas en dicha comunicación, por lo que no es posible establecer reglas generales (37).

Esta revisión se ha enfocado al estudio de la acción hormonal en la rata en gestación, ya que a diferencia del hombre y otras especies, en este animal el desarrollo sexual del cerebro continúa fuera del seno materno.

Las hormonas sexuales ejercen una doble acción sobre el sistema nervioso central:

Durante la vida fetal o neonatal estas hormonas actúan sobre un cerebro indiferenciado, para organizarlo a un tipo masculino o femenino, mientras que en el adulto actúan como activadores o inhibidores, influyendo en la regulación neural de la secreción de gonadotrofinas y de la expresión de patrones evidentes de la conducta sexual.

El hipotálamo y otras áreas del cerebro son esenciales para mantener y regular la secreción de gonadotrofinas por la pituitaria anterior y con ello mantener la función normal de los ovarios y de los testículos.

La diferencia en el patrón de la actividad gonadal entre machos y hembras es atribuida a las diferencias en la función nerviosa central principalmente en el caso de los mamíferos.

En las hembras el cerebro regula la secreción de gonadotrofinas en forma cíclica dando como resultado, la ovulación, la formación del cuerpo lúteo en el ovario y la presencia del ciclo menstrual o estral.

En los machos la secreción de gonadotrofinas se mantiene en un nivel constante y los ciclos y ritmos presentes en las hembras, no aparecen.

C A P I T U L O I

DESCRIPCION DE LAS ESTRUCTURAS NERVIOSAS

DESCRIPCION DE LAS ESTRUCTURAS NERVIOSAS

La Neurona

Las células nerviosas o neuronas tienen la capacidad de ser excitadas o inhibidas y de conducir impulsos nerviosos, por lo que son las responsables de las funciones características del tejido nervioso (1).

ESTRUCTURA.

Las neuronas se encuentran constituídas por los siguientes componentes : (Fig.1)

cuerpo celular .-

Es la parte de la célula que contiene el núcleo y también se le denomina pericarión.

dendritas .-

Estas estructuras son prolongaciones citoplásmicas típicamente cortas y ramificadas que constituyen la mayor parte del área receptora de la célula. La mayoría de las células del Sistema Nervioso Central (S.N.C.), tienen varias dendritas y se les denomina como multipolares, y están dirigidas en varios sentidos. Estas aumentan la capacidad de la neurona para recibir estímulos de varias fuentes.

axón .-

Es una prolongación única que varia en tamaño y conduce los impulsos que se alejan del cuerpo celular

generalmente hacia otras neuronas. Los axónes de las neuronas aferentes del tallo cerebral y de la médula espinal terminan en fibras de músculo estriado o bién, hacen sinapsis con células de los ganglios periféricos, en el caso de las neuronas vegetativas. El citoplasma del axón es llamado axoplasma y su membrana se conoce como axolema (1).

DIVERSIDAD DE NEURONAS

De acuerdo al tamaño del pericarión existe una gran variedad de estructuras celulares que varía desde 5 micras, para las células más pequeñas de algunos circuitos complejos, hasta 135 micras para las neuronas motoras (Fig.2)

En las neuronas diminutas el axón mide de largo solo fracciones de milímetros; es extremadamente fino y no tiene mielina. En las neuronas grandes puede llegar a medir hasta varios decímetros; es de mayor diámetro y está envuelto por la mielina. La conducción del impulso nervioso es más rápido cuando el diámetro de la fibra nerviosa es mayor. Las neuronas grandes y pequeñas son conocidas como Golgi tipo I y Golgi tipo II respectivamente.

neuronas Gogi tipo I .-

El grupo de las neuronas grandes tipo Golgi I incluye: las células piramidales de la corteza cerebral, las células de Purkinje de la corteza cerebral y las células motoras de la médula espinal.

La célula piramidal deriva su nombre de la forma del cuerpo celular. Una dendrita apical se extiende hacia la superficie de la corteza y existen varias dendritas basales u horizontales. Las dendritas se ramifican extensamente y las ramas más pequeñas están provistas de pequeñas protuberancias (espínas dendríticas o gránulos) con las cuales hacen contacto sináptico los axónes de otras neuronas.

En las células de Purkinje el cuerpo celular es piriforme y de su vértice salen una o dos dendritas que se extienden hacia la superficie de la corteza. Las dendritas de estas células son más profusas que en cualquier otro tipo y producen abundantes sinápsis con células de relevo para los estímulos procedentes de fuera del cerebelo.

Las neuronas motoras bajas, denominadas así por que a ellas llegan los impulsos de la neurona motora alta, son neuronas motoras multipolares con dendritas que poseen ramificaciones en la vecindad del cuerpo celular.

neuronas Golgi tipo II .-

Las neuronas pequeñas tipo Golgi II se encuentran en mayor cantidad respecto a las Golgi I, y son llamadas intercalares, internunciales o interneurales, ya que se interponen entre las neuronas para formar circuitos más complejos.

neuronas en forma de estrella .-

Estas células tienen, como su nombre lo indica, forma de estrella, el axón es delgado, amielínico y termina en una o más células nerviosas vecinas.

neuronas de Martinotti y de Ramón y Cajal .-

Las células de Martinotti semejan una célula estrellada, pero su axón es más largo y se dirige hacia la superficie de la corteza. Las células horizontales de Ramón y Cajal descansan en la corteza exterior con su largo eje paralelo a la superficie cortical (1).

neuronas granulares .-

Dichas células granulares o grano tienen contenido el pericarión en la profundidad de las tres capas corticales, su axón se dirige hacia la superficie de la corteza y se bifurca al alcanzar la capa exterior que contiene las dendritas de las células de Purkinje, estableciendo contacto sináptico con ellas.

Sinápsis

Los impulsos nerviosos se propagan en cualquier dirección por la superficie de una célula nerviosa. La dirección se determina por una polarización de la sinápsis (puntos de unión de una neurona con otra) en donde la transmición del impulso se efectua del axón de una neurona a la superficie celular de otra. Las terminales sinápticas se denominan de diferente manera : bulbos sinápticos, bulbos terminales de Hel Averbach o botones terminales.

Dependiendo del tipo de neurona pueden encontrarse diferentes terminales sinápticas como; axodendrítica, axoaxónica o axosomática (Fig. 3).

Dependiendo del papel funcional de la célula nerviosa principal y de la naturaleza del mediador químico de la sinápsis, la influencia de un bulbo terminal en las subsecuentes neuronas puede ser de excitación o de inhibición (1). La sinápsis axodendrítica es generalmente excitatoria y las axosomáticas y axoaxónicas son inhibitorias.

Las sinápsis son clasificadas como colinérgicas o adrenérgicas dependiendo del mediador químico contenido en las vesículas sinápticas que se acumulan cerca de la superficie. Las superficies en aposición, del bulbo terminal y la neurona en la cual termina, son llamadas membranas presinápticas y postsinápticas respectivamente ambas membranas se encuentran engrosadas irregularmente con un ligero aumento de densidad en el citoplasma bajo las áreas engrosadas de la membrana postsináptica.

La acetilcolina es el mediador entre las fibras preganglionares y postganglionares en el Sistema Nervioso Vegetativo, en ciertas terminales postganglionares de las fibras parasimpáticas y en las placas terminales motoras de las fibras del músculo estriado. La norepinefrina o noradrenalina es el transmisor en las fibras postganglionares simpáticas.

En el caso de la sinápsis excitatoria, el mediador químico liberado de las vesículas por un impluso nervioso produce una activación funcional en la membrana postsináptica. Si la sinápsis es inhibitoria se libera del transmisor una substancia que estabiliza la membrana postsináptica y disminuye la posibilidad de que se origine un potencial de acción en la vecindad de la sinápsis (1).

Sistema Límbico

La conducta es una expresión del sistema nervioso. Los tipos especiales de conducta asociados con emociones, impulsos subconcientes motores y sensitivos, asi como las sensaciones intrínsecas de dolor y placer, son producto de la excitación de estructuras subcorticales localizadas en los hemisferios cerebrales, a las que se les denomina Sistema Límbico (2).

Algunas porciones del sistema límbico especialmente el hipotálamo y algunas estructuras relacionadas controlan muchas de las funciones orgánicas tales como: la temperatura, la osmolaridad de los líquidos corporales, el peso, etc. Estas funciones en conjunto se llaman funciones vegetativas del cuerpo.

Ilustrando la estructura anatómica del sistema límbico en la figura 4, mostramos que se trata de un complejo interconectado de elementos cerebrales basales. Localizado en el centro de todo ello esta el hipotálamo que

se considera como una estructura separada del resto del sistema límbico, pero desde el punto de vista fisiológico debe considerarse como uno de los elementos centrales de dicho sistema y de esta investigación.

La figura 5 muestra de manera esquemática la posición del hipotálamo en el sistema límbico y su localización respecto a las otras estructuras subcorticales del mismo sistema, como son el área preóptica, el séptum, el área olfatoria, el epitálamo, los núcleos anteriores del tálamo las porciones de ganglios basales, el hipocampo y la amígdala (2).

Funciones del hipotálamo

El hipotálamo es la ruta más impotante a través de la cual el sistema límbico controla las funciones vegetativas del cuerpo (Fig. 6).

El hipotálamo no está influenciado únicamente por los sistemas neuronales, sus células nerviosas responden también a la presión y temperatura sanguínea y a la concentración de hormonas circulantes. La estimulación eléctrica del hipotálamo en animales de experimentación ha demostrado que algunas regiones dan respuestas parasimpáticas y otras simpáticas.Las respuestas parasimpáticas son producidas por estimulación del hipotálamo anterior principalmente del área preóptica y el

núcleo anterior. Las respuestas simpáticas se producen por la estimulación de la región de los núcleos posterior y lateral, cuya combinación controla la homeostasis (2).

Relación hipotálamo-hipófisis

Las llamadas hormonas neurohipofisiárias son producidas en el hipotálamo y la liberación hormonal de la adenohipófisis esta controlada por substancias químicas sintetizadas por las células del hipotálamo, llamadas hormonas liberadoras (1), que son oligopéptidos, y existe una hormona liberadora para cada hormona, las cuales pasan por la corriente axoplásmica dentro de los axónes de las células que los producen y penetran a los capilares del sistema portahipofisiário hasta la porción distal de la hipófisis produciendo la liberación de hormonas en dicha porción, bajo el control del hipotálamo.

La producción de las hormonas de la adenohipófisis esta bajo el control del hipotálamo vía sanguínea y no por conecciones nerviosas (3).

Las células que producen las hormonas liberadoras están influenciadas por las diferentes conexiónes de fibras aferentes del hipotálamo, y su actividad está regulada por las hormonas de las glándulas que son activadas por las hormonas de la hipófisis. Es decir si la concentración de alguna de las hormonas sexuales en la sangre se eleva, las células hipotalámicas producen hormonas inhibidoras que

suprimen la secreción de dichas hormonas. Recíprocamente en condiciones hipogonadales, dichas células hipotalámicas producen un exceso de hormonas liberadoras y la secreción de las hormonas por la hipófisis aumenta (Fig. 7 y 8) (3).

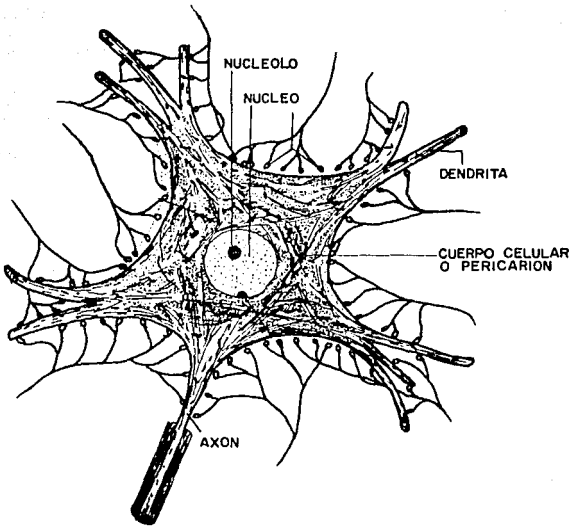


FIG: I REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS COMPONENTES DE LA CELULA NERVIOSA. (I).

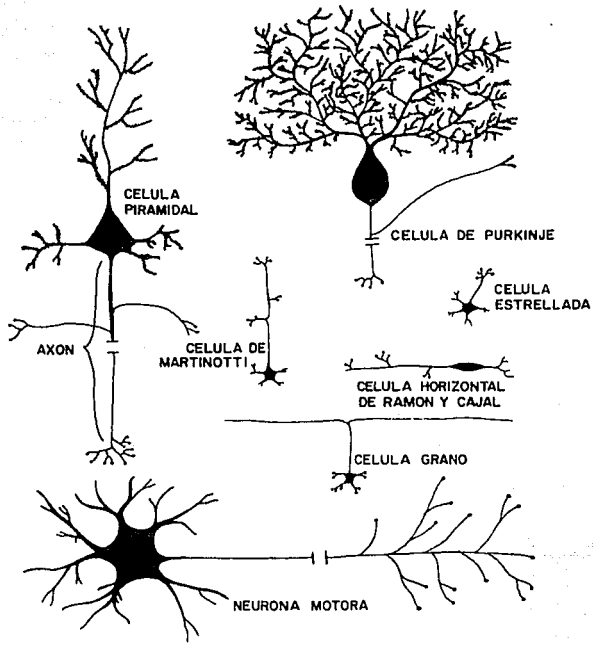
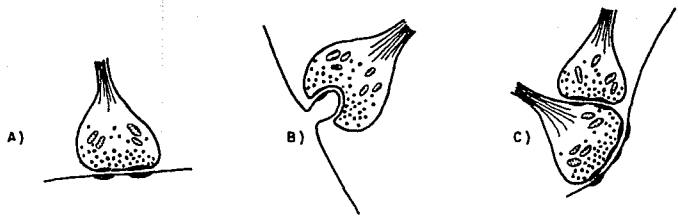


FIG: 2 EJEMPLOS DE NEURONAS PARA ILUSTRAR VARIACIONES EN TAMAÑO, FORMA Y RAMIFICACIONES.(I)



A-SINAPSIS AXOSOMATICA.

B-SINAPSIS AXODENDRITICA EN LA CUAL UN BULBO FINAL ESTA EN RELACION SINAPTICA CON UNA ESPINA DENDRITICA.

C-SINAPSIS AXOAXONICA DE EL BULBO FINAL A EL BULBO FINAL TIPO.

FIG: 3 TIPOS DE SINAPSIS. (1).

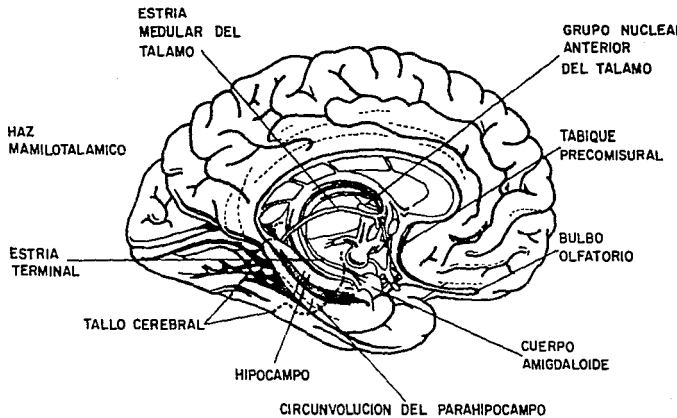


FIG: 4 . ANATOMIA DEL SISTEMA LIMBICO. (2).

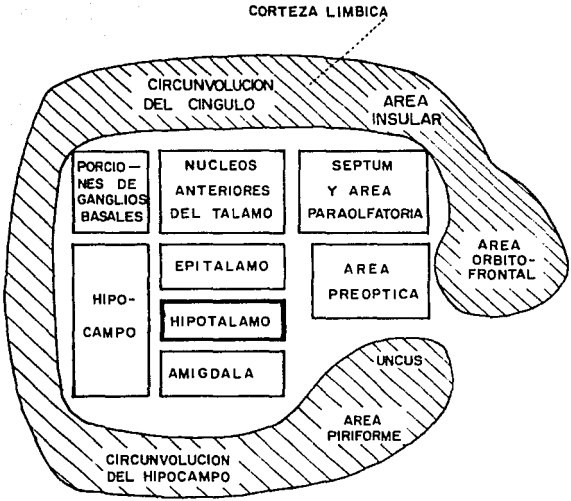


FIG: 5 DIAGRAMA ESQUEMATICO DEL SISTEMA LIMBICO. (2).

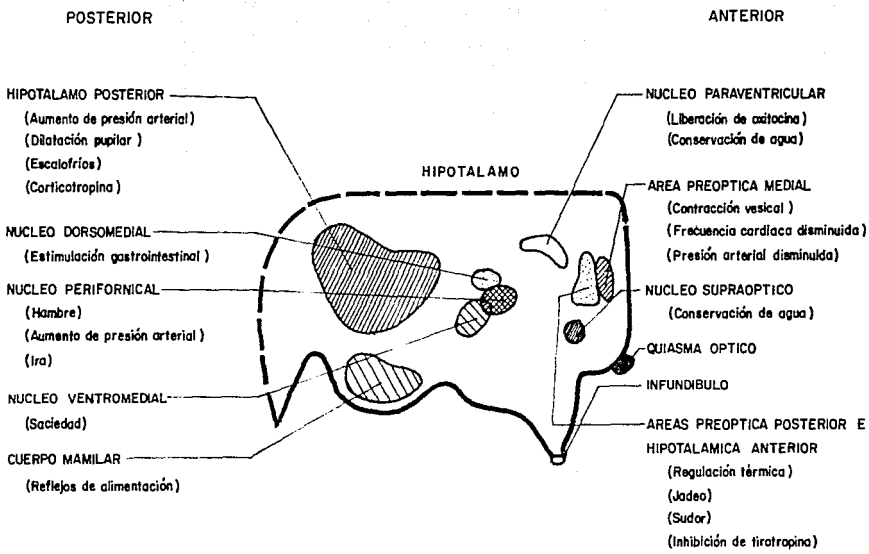


FIG: 6 CENTROS DE CONTROL VEGETATIVO DEL HIPOTALAMO. (2).

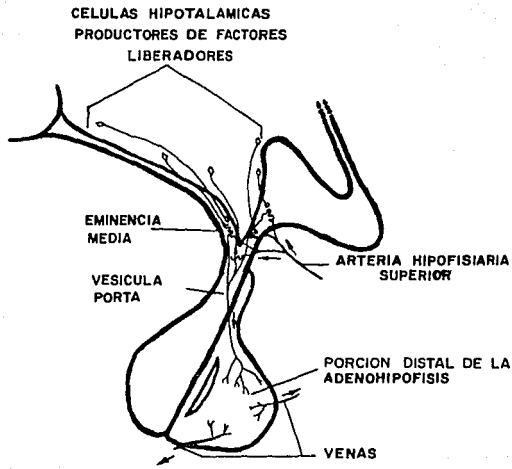


FIG: 8 SISTEMA PORTA DE LA PITUITARIA.(3).

C A P I T U L O II

ACCION HORMONAL

ACCION HORMONAL

La acción de las hormonas esteroides se inicia cuando estas se unen a sus " receptores " específicos, los cuales son proteínas intracelulares que unidos a la hormona la conducen a sitios específicos en el núcleo celular, donde regulan la expresión genética, la síntesis de proteínas y la activación de enzimas particulares dando como resultado células con una función diferente o alterada.

Mc Ewen refiere a Frank Beach como el primero en determinar el efecto de las hormonas esteroides sobre la conducta sexual en animales, señalando que :

"Las hormonas esteroides no deben ser consideradas como estímulos, sino como sensibilizadores químicos que alteran algunos mecanismos críticos del sistema nervioso central, ya que dichos mecanismos pueden ser activados por neurotransmisores liberados de las terminales sinápticas (4).

Dada la heterogeneidad anatómica del cerebro el estudio de la acción de las hormonas esteroides en este tejido requirió, en primer lugar, de la localización intracelular de los sitios receptores. Para ello se inyectaron hormonas radiactivas en animales de laboratorio encontrándose que estas hormonas eran retenidas

exclusivamente por algunas células, conocidas como células blanco.

En las células no blanco la hormona pasa libremente a través de la membrana plasmática en ambas direcciones (fig. 9a y 9b), lo que sugiere la existencia de un agente presente en las células blanco que une a la hormona esteroide evitando su salida (6).

Este agente (receptor hormonal) está involucrado en la respuesta celular a la hormona esteroide. Las células blanco contienen concentraciones extremadamente pequeñas del receptor para formar un complejo hormona-receptor que se acumula en el núcleo, unido al DNA lo que sugiere que la acción hormonal es genética (5).

La proteína receptora tiene un peso molecular alrededor de 200 000 Daltones después de haber sido purificada por cromatografía de afinidad (5).

Este receptor es un dímero formado por dos subunidades una de ellas, la subunidad B, que se une a la cromatina intacta de la célula y a la fracción AP3 de las proteínas no histónicas y no muestra afinidad por el DNA mientras que la subunidad A no se une a la cromatina intacta, pero si lo hace al DNA, y ambas subunidades poseen un sitio de unión para la hormona (7,8).

Mecanismo de acción hormonal

Inicialmente la molécula del receptor se encuentra en el citoplasma en forma de dímero, y en presencia de la hormona se une a dos moléculas de ésta formando el complejo hormona-receptor, que penetra en el núcleo. La fracción B unida a su hormona se asocia a la cromatina en el sitio aceptor, definido por una proteína específica en la fracción AP3 de las proteínas no histónicas. Acto seguido el dímero se disocia liberando la subunidad A la cuál se une específicamente al DNA.

El sitio de unión de la subunidad B con la fracción AP3 indica cuales genes serán activados, y el primer paso de la secuencia de eventos en la síntesis de proteínas es la unión de la enzima RNA polimerasa a un sitio particular del DNA llamado sitio de iniciación. El número de sitios de iniciación está determinado por el número de genes expresados por la acción específica de cada hormona dando un RNA mensajero por cada sitio de iniciación (Fig. 10 y 11).

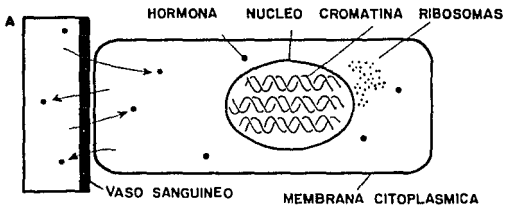
La magnitud de la respuesta celular a las hormonas depende de la concentración de receptores en el tejido. Esta concentración puede variar debido a cambios fisiológicos y a la presencia de varias hormonas.

Un ejemplo puede ser el tejido del oviducto de pollo, en donde los estrógenos estimúlan la producción de receptores para la progesterona aumentando la respuesta celular a esta última. En el caso de los mamíferos la

progesterona disminuye la concentración de receptores estrogénicos disminuyendo la respuesta del tejido a los estrógenos.

La estabilidad del complejo hormona-receptor influye fuertemente en la magnitud de la respuesta celular a las hormonas esteroides, ya que las células que contienen un complejo que se disocia rápidamente, requieren altas concentraciones de hormona para mantener la respuesta (Fig.12) (8,9).

CELULA NO BLANCO



CELULA BLANCO

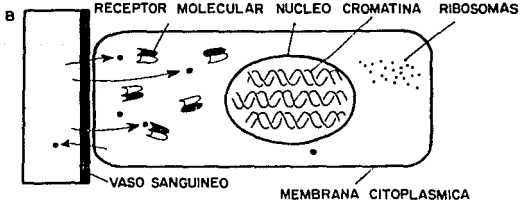
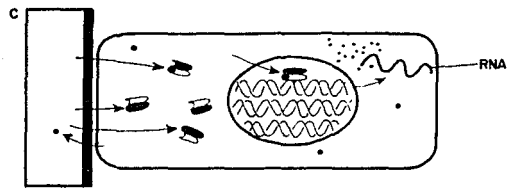


FIG: 9a ACCION DE LAS HORMONAS ESTEROIDES (8).



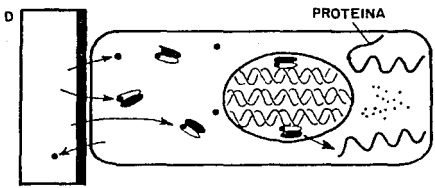


FIG: 9b ACCION DE HORMONAS ESTEROIDES.(8)

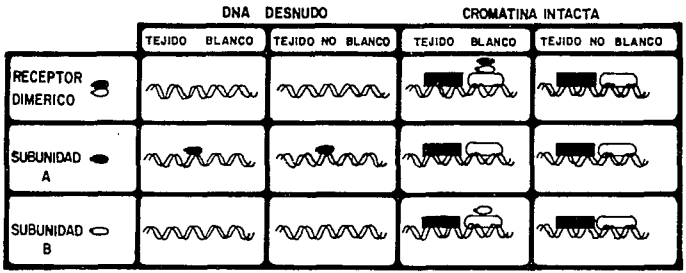


FIG:10 RECEPTORES ESTEROIDES.(8).

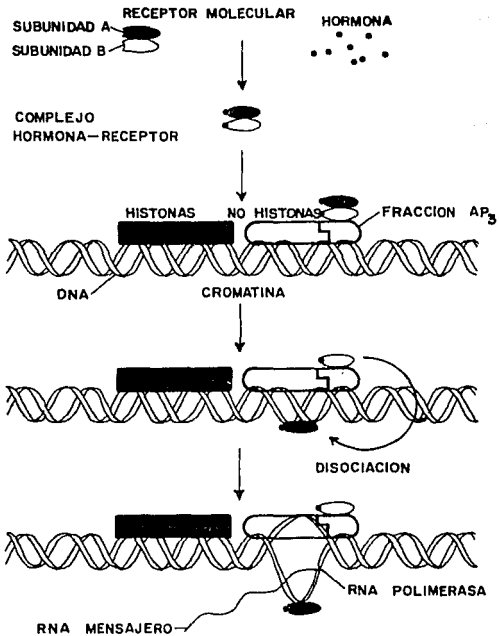


FIG: II MECANISMO DE ACTIVACION GENETICA. (8).

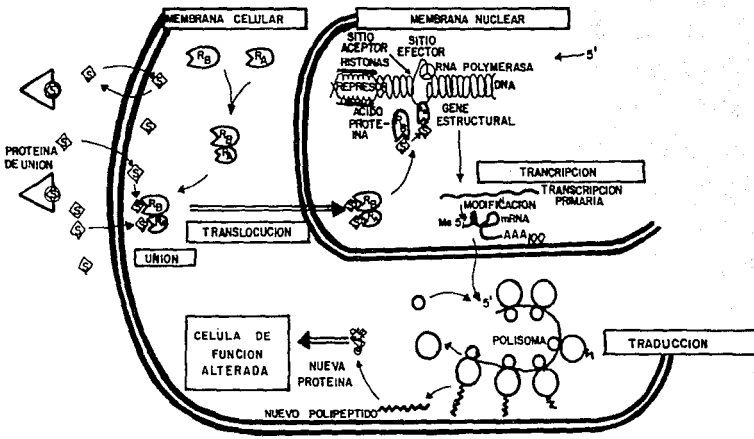


FIG:12 MODELO PARA LA FUNCIÓN RECEPTORA DE LOS ESTEROIDES.(9).

C A P I T U L O III

HORMONAS ESTEROIDES RELACIONADAS CON LA CONDUCTA SEXUAL

HORMONAS ESTEROIDES RELACIONADAS CON LA CONDUCTA SEXUAL

Estructura de las hormonas esteroides

Las hormonas esteroides son compuestos orgánicos biológicamente importantes. Estructuralmente tienen como precursor al colesterol, el cuál está constituido por un núcleo de fenantreno al que se une un anillo de ciclopentano. Como los anillos no se encuentran completamente insaturados se designa a la estructura precursora como " ciclopentanoperhidrofenantreno " (10).

Como se describe en la figura 13, bloqueando el grupo hidroxilo del C-3 de la molécula del colesterol y reduciendo el doble enlace entre el C-5 y el C-6, se da lugar a un compuesto saturado, el colestano (C27, H28) a partir del cual se puede dar origen a la estructura de los esteroides de veintisiete átomos de carbono (10).

Al eliminar algunos sustituyentes carbonados de la estructura del colestano, se obtiene la estructura de las principales hormonas que difieren entre sí, de acuerdo al número de átomos de carbono, de tal forma que :

1.- Si la fisión del colestano ocurre entre el C-20 y el C-25, se formarán esteroides C-24, del tipo de los ácidos biliares.

2.- Si la escisión ocurre entre el C-20 y el C-22, se obtendrá un grupo de compuestos importantes derivados de el

pregnano. A este grupo pertenecen los progestagenos así como también los mineralo y los glucocorticoides.
3.- Si la ruptura ocurre entre el C-17 y el C-20 se dará origen a compuestos pertenecientes a la serie del androstano C-19, como son las hormonas sexuales masculinas tales como la testosterona y la dihidrotestosterona DHT.

Biosintesis del Colesterol

Se sabe que el colesterol se forma en una ruta biosintética a partir de dieciocho moléculas de acetato y con la participación de más de veintisiete enzimas que se encuentran distribuidas entre las fracciones soluble y microsomal de la célula.

El patrón biosintético del colesterol puede ser dividido en cuatro pasos, como se ilustra en la figura 14 :

1.- La formación del ácido mevalónico con tres moléculas de acetato procedentes de la acetil coenzima A.
2.- La conversión de seis moléculas de ácido mevalónico a escualeno, mediante una serie de intermediarios fosforilados. .
3.- La oxidación y ciclización del escualeno para formar el lanosterol, que es el primer esterol cíclico.
4.- La modificación del lanosterol mediante reacciones de óxido reducción para la eliminación de tres grupos metilo y el reacomodo de un doble enlace para producir finalmente el colesterol (11).

A. CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides tales como : la cortisona, la corticosterona, el cortisol, la desoxicorticosterona y la aldosterona, son un grupo de compuestos esteroides C-21. Como se muestra en la figura 15, estos compuestos están caracterizados por :

1.- La presencia de una doble ligadura en el C-4 y un grupo ceto en el C-3.
2.- Tener una cadena en el C-17.
3.-La presencia de un grupo hidroxílo en el C-21 con un grupo ceto en el C-20.
4.-La presencia o ausencia de un grupo hidroxílo en el C-17, caracteriza a los corticosteroides 17-oxigenados como la desoxicorticosterona (DOC), la corticosterona y la aldosterona.
5.-La función del oxígeno como grupo ceto o hidroxílo puede o no estar presente en el C-11.

La presencia del oxígeno en el C-17 y en el C-11 es la característica que determina la actividad de los glucocorticoides como el cortisol.

La ausencia de un grupo hidroxílo en el C-17, pero la presencia de uno en el C-21 determina la actividad propia de los mineralocorticoides.

Biosíntesis

Los primeros trabajos realizados por Gower (12) mostraron que la pregnenolona, la progesterona y la 17-hidroxiprogesterona pueden ser convertidas a corticosterona y cortisol en preparaciones adrenocorticales (Fig.16). La progesterona tiene una función clave en la síntesis de corticosteroides, en donde sufre una hidroxilación en el C-17, en el C-21 y finalmente en el C-11 para dar cortisol, DOC y corticosterona respectivamente (12).

Función

Los glucocorticoides ejercen fuertes efectos en el metabolismo de la glucosa, y los mineralocorticoides tales como la aldosterona y la DOC tienen efectos sobre la secreción de sales y agua.

Los glucocorticoides incrementan la actividad de varias aminotransferasas teniendo como consecuencia un aumento en la gluconeogénesis.
Los mineralocorticoides causan a su vez un incremento en la reabsorción de los iónes Na^+, Cl^-, HCO_3^- en los túbulos distales del riñón, así como también en las glándulas salivales y la mucosa intestinal. Lo que trae como consecuencia un incremento en el sodio extracelular con una disminución en la concentración de potasio en el suero y un aumento de éste en la orina (12).

B. ANDROGENOS

Los compuestos naturales que poseen actividad androgénica son compuestos esteroides C-19, como los que se muestran en la figura 17, y que se describen a continuación:

1.- La testosterona, que presenta un átomo de oxígeno en el C-17 con una configuración 4en-3oxo.
2.-La 5 α-dihidrotestosterona (5α-DHT), que presenta un grupo 3 oxo y un anillo A saturado.
3.- La androstenediona, que presenta una oxidación en el hidroxilo del C-17.

Biosíntesis

La mayor parte de la síntesis de los andrógenos se realiza en los testículos y en la corteza adrenal y es limitada su producción en los ovarios y en la placenta, ya que los estrógenos presentes en estos sitios inhiben indirectamente la conversión de 4-adrostenediona en testosterona.

En los testículos, la mayor producción de andrógenos se lleva a cabo en las células de Leydig del tejido intersticial, y en el caso de la corteza adrenal en la zona fasciculada y reticular de este sitio, donde se encuentran las enzimas necesarias para la biosíntesis de los andrógenos.

Gower y Fotherby (13) demostraron que al incubar fragmentos de testículos, corteza adrenal y ovarios de la rata en presencia de pregnenolona y progesterona, se puede obtener 17-hidroxipregnenolona, dihidroadrostenediona 5-androstenediol y finalmente la testosterona. Por otro lado partiendo de los mismos compuestos la pregnenolona y la progesterona se pueden obtener 17-hidroxiprogesterona, 4-androstenediona y finalmente testosterona. Esto indica la existencia de dos patrones biosintéticos para la testosterona ilustrados en la figura 18, en donde uno es el llamado patrón Δ- 5 que involucra a los 5-ene-3-hidroxicorticosteroides tales como la 17-hidroxipegnenolona y la dihidroandrostenediona.
El otro patrón de biosíntesis es conocido como el Δ-4 e incluye esteroides 4-en-3oxo, como la progesterona y la 4-androstenediona.

Varios trabajos han determinado la importancia relativa de cada uno de los patrones (13), por ejemplo, en los testículos del perro y del feto humano el patrón Δ -5 es el que se realiza preferentemente y en contraste el patrón Δ-4 es más importante en la biosíntesis que se lleva a cabo en los testículos de la rata.

Función

Los andrógenos son responsables de la masculinización; esto significa que mantienen en condiciones normales la estructura y la función de las glándulas

prostáticas y de las vesículas seminales. Al mismo tiempo que determinan las características sexuales secundarias masculinas (13).

El efecto metabólico de los andrógenos es la estimulación del anabolismo protéico que trae como consecuencia dos fenómenos : la disminución en la excresión urinaria del nitrógeno protéico, sin un incremento en el nitrógeno no protéico de la sangre y un incremento en el peso corporal y en la masa esquelética.

C. ESTROGENOS

Las hormonas estrogénicas como el estradiol y la estrona se caracterizan estructuralmente, por la presencia de un grupo fenólico en el anillo A y posee también un grupo hidroxilo en las terminaciones de la cadena como en el caso del estradiol.
La presencia de un grupo etinil en la posición 17 del estradiol causa importantes cambios en la actividad biológica (fig.19) (13).

Biosíntesis

Los estrógenos se sintetizan en varias partes del cuerpo en mayor o menor concentración :

1.- En la corteza adrenal, donde se produce estrona en cantidades muy pequeñas.

2.- La unidad fetoplacentaria, es responsable de una gran producción de estrógenos durante el embarazo.
3.- La producción de estrógenos en los testículos es controvertida, sin embargo Longope y colaboradores (14) han demostrado que en este tejido se produce el 30 % del estrógeno total en algunas especies.
4.- Los tejidos periféricos también son capaces de producir estrógeno a partir de precursores C-19 (13).
5.- En los ovarios la producción de estrógenos es elevada y son producidos siguiendo un patrón bifásico durante el ciclo menstrual y son sintetizados en el folículo ovárico y en el cuerpo lúteo (14).

El patrón de biosíntesis de estrógenos más frecuente, es a partir de andrógenos, como se muestra en la figura 20, e involucra la aromatización del anillo A.

La producción de estrógenos en el ovario es complicada debido a los constantes cambios celulares que ocurren en este tejido causados por el proceso del desarrollo folicular, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo.

La producción de estrógenos en el folículo ovárico se realiza en las células de la teca interna.

Gower y Fotherby (13) demostraron, mediante transplantes de pequeñas piezas de tejido ovárico, que las

células de la teca y de la granulosa son necesarias para la producción de los estrógenos (fig. 21).

Ryan y Petro (15) demostraron, que las células de la teca poseen un sistema de aromatización más efectivo que el de las células de la granulosa.

Estos resultados sugieren que en las células de la teca, la producción de estrógenos se realiza mediante el patrón biosintetico Δ-5, mientras que en las células de la granulosa ocurre la síntesis de estrógenos siguiendo el patrón Δ-4.

Se ha demostrado la conversión de colesterol a progesterona en tejido lúteo de bovinos junto con pequeñas cantidades de pregnenolona y de 17-hidroxiprogesterona en androstenediona, estrona y estradiol (13).

Función

Los estrógenos son responsables de las características sexuales femeninas.

La principal acción de los estrógenos es la de controlar el crecimiento y la función del tracto reproductor femenino para recibir al óvulo fecundado poseen además un efecto sinérgico con la progesterona para mantener la gestación, y determinan efectos extragenitales tales como las características secundarias típicas del cuerpo femenino

así como también ejercen influencia sobre la secreción de gonadotrofinas por la pituitaria.

La estrogenicidad se determina por la capacidad de la hormona esteroide para producir cornificación vaginal o bién para incrementar el desarrollo del útero cuando es inyectado en ratas hembras inmaduras u ovariectomizadas (13).

D. PROGESTAGENOS

Los compuestos progestacionales naturales son : la progesterona, el pregnadiol y la pregnenolona, siendo la más importante, la progesterona. Dichos compuestos poseen la estructura química característica de los esteroides con 21 átomos de carbono, estructura muy semejante a la de la testosterona y a la de los estrógenos (Fig.22).

Biosíntesis

La progesterona se encuentra en el líquido folicular, en la corteza suprarrenal y en la placenta en forma abundante. En estos sitios se sintetiza a partir del acetato o del colesterol y es intermediaria obligada en la biosíntesis de todas las hormonas esteroides (Fig.23).

El cuerpo lúteo, al ser incubado " in vitro" con acetato produce una gran cantidad de progesterona y también pequeñas cantidades de pregnenolona, 17-hidroxiprogesterona, androstenediona, estradiol y estrona

La elevada producción de progesterona y la ausencia de DHA demuestra que en el cuerpo lúteo la ruta biosintética más importante para la progesterona es el llamado patrón Δ-4 . La hormona luteinizante y el AMP cíclico pueden estimular la síntesis de progesterona " in vitro " en el cuerpo lúteo. En el ovario, durante la fase folicular, la producción de progesterona, es insignificante, pues la mayor producción de esta ocurre en la fase lútea (13).

Función

La progesterona posee una acción directa sobre el útero permitiendo la implantación del huevo y manteniendo el estado de gestación. Estimula también la proliferación del endometrio, que aumenta de espesor y cuyas glándulas toman aspecto de serrucho, secretan moco y elaboran glucógeno.

Su administración prolongada detiene o alarga los ciclos menstruales e impide la ovulación probablemente inhibiendo la secreción de gonadotrofinas hipofisiarias (16).

La progesterona tiene acciones similares aunque más debiles que las mostradas por los corticosteroides, de tal forma que prolonga la vida de los animales carentes de suprarrenales, estímula la retención del sodio y del agua y la pérdida de potasio, además provoca un ligero catabolismo protéico (16).

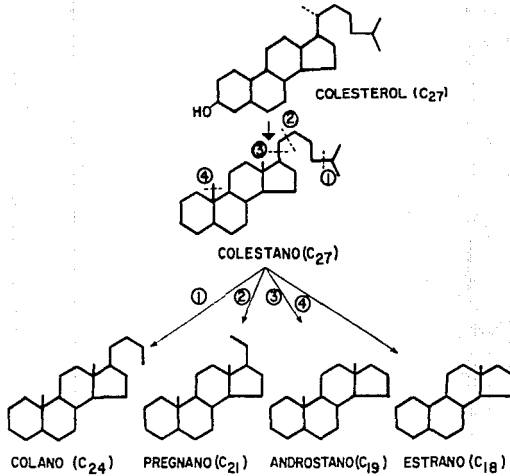


FIG: 13 COMPUESTOS ESTEROIDES DERIVADOS DEL COLESTANO. (10).

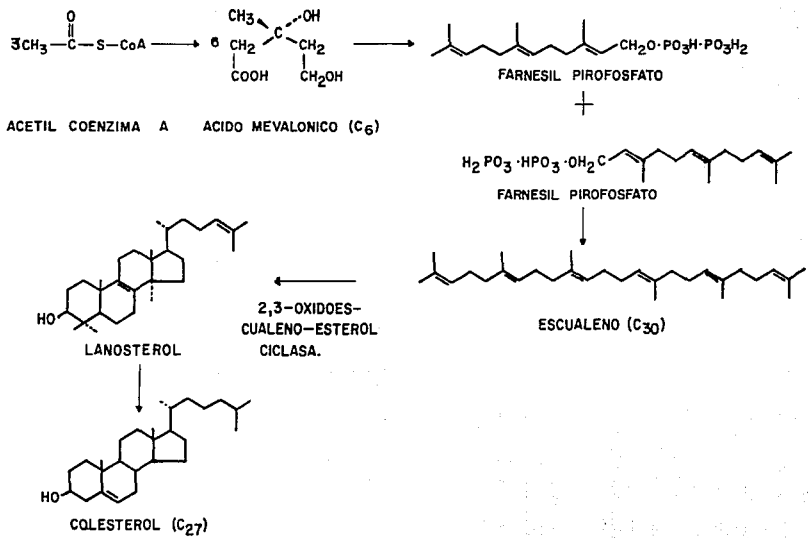


FIG: 14 PATRON BIOSINTETICO DEL COLESTEROL.(11).

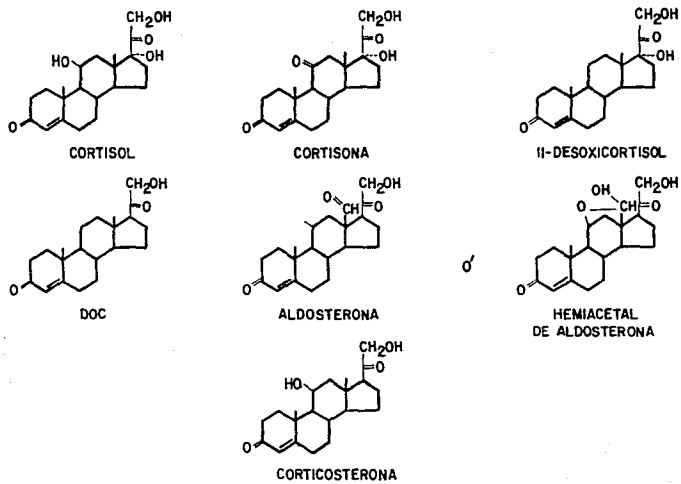
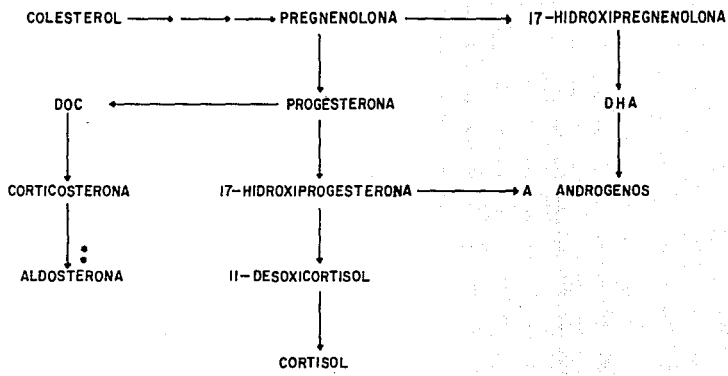


FIG: 15 ESTRUCTURA DE ALGUNOS CORTICOSTEROIDES IMPORTANTES. (12).

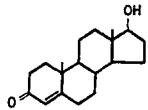


CORTICOSTEROIDES

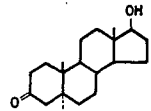
* SITIO DE ACCION DE LA HIDROXILASA.

• SITIO DE ACCION DE LA 18-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA

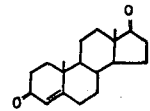
FIG: 16 PATRON CLASICO DE LA BIOSINTESIS DE CORTICOSTEROIDES.(12)



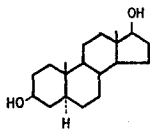
TESTOSTERONA



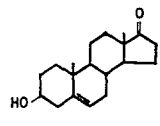
5α-DIHIDROTESTOSTERONA



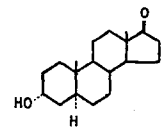
4-ANDROSTENEDIONA



5α-ANDROSTANO-3β,17β-diol



DHA



ANDROSTERONA

FIG: 17 ESTRUCTURA DE LOS COMPUESTOS ESTEROIDES C_{19} QUE POSEEN ACTIVIDAD ANDROGENICA. (13).

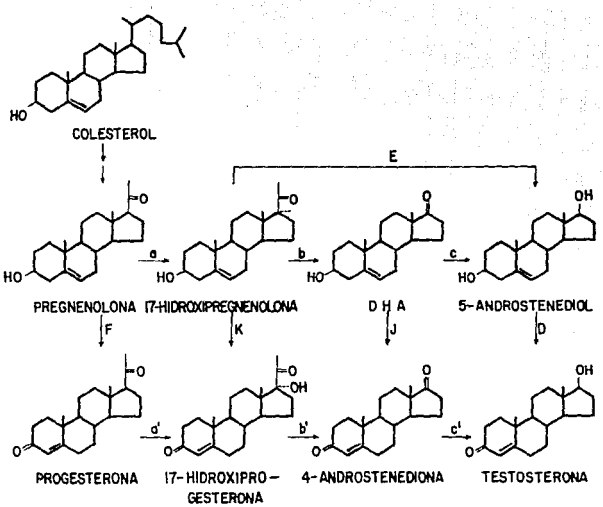
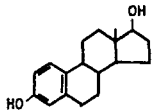
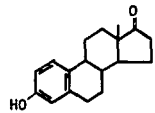


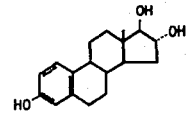
FIG: 18 PATRONES DE BIOSINTESIS DE ANDROGENO EN TESTICULO DE RATA. EL PATRON $a \rightarrow b \rightarrow c$ ES EL PATRON CONOCIDO COMO A^5. EL PATRON $a' \rightarrow b' \rightarrow c'$ ES EL PATRON CONOCIDO COMO A^4. (13).



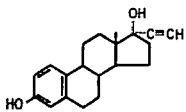
ESTRADIOL-17β



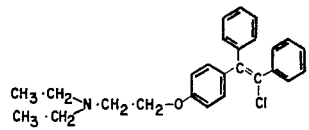
ESTRONA



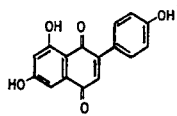
ESTRADIOL



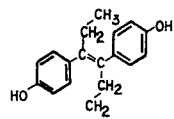
ETINOESTRADIOL



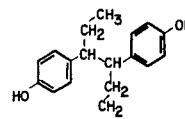
CLORMIFENO



GENISTENIO



DIETILESTILBESTROL



HEXOESTROL

FIG: 19 FORMULA ESTRUCTURAL DE ALGUNOS COMPUESTOS ESTROGENICOS.(13).

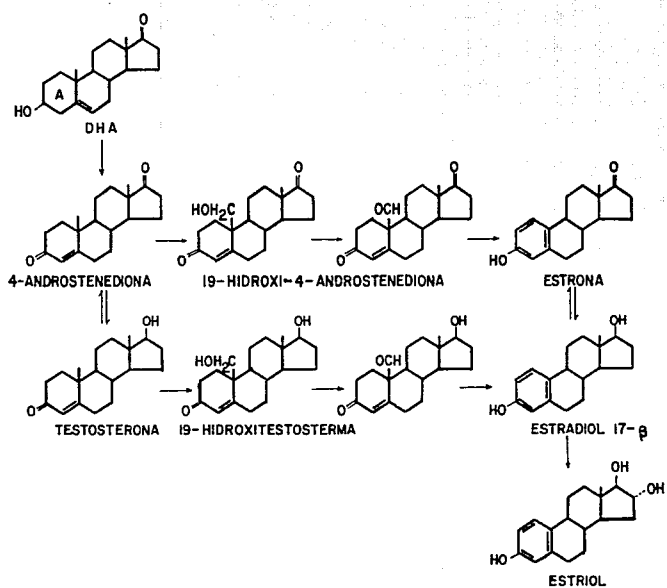


FIG: 20 PATRON BIOSINTETICO DE LOS ESTROGENOS.(13).

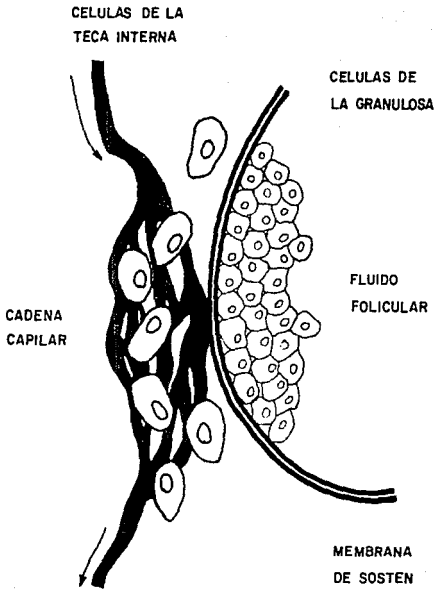


FIG: 21 ESTRUCTURA DEL FOLICULO OVARICO QUE MUESTRA LA RELACION ANATOMICA ENTRE LAS CELULAS DE LA GRANULOSA Y DE LA TECA INTERNA. (13).

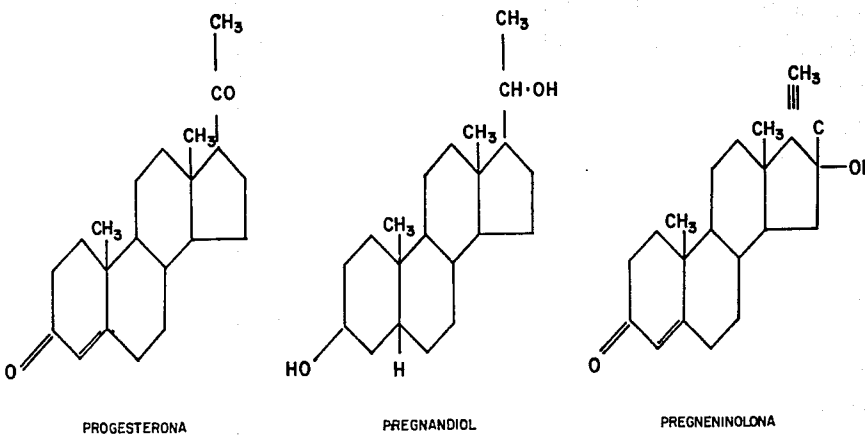


FIG: 22 ESTRUCTURA DE ALGUNOS PROGESTAGENOS.(16).

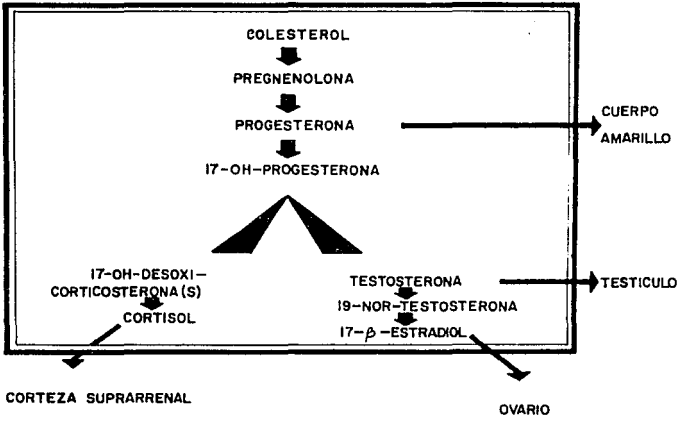


FIG:23PATRON BIOSINTETICO DE LA PROGESTERONA.(16).

C A P I T U L O IV

ACCION DE LAS HORMONAS ESTEROIDES SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

ACCION DE LAS HORMONAS ESTEROIDES SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

Los mecanismos de control del hipotálamo son un enlace entre el medio ambiente y el sistema endócrino, que es vital para el proceso reproductivo. Muchos factores ambientales como la luz, la temperatura, el trauma y los estímulos sexuales son recibidos por receptores sensoriales y conducidos hacia el hipotálamo mediante una serie de complicados patrones neuronales, convirtiendose en señales neurosecretoras transmitidas posteriormente a la glándula pituitaria. Aquí la información es traducida produciendo hormonas cuyos tejidos blanco son las gónadas, las que sufren cambios en su secreción hormonal y en la producción de gametos o en ambos.
Después de la diferenciación de los testículos y de los ovarios, aparece la actividad secretora de dichos órganos que en el macho es determinante para la diferenciación de los órganos reproductores internos y de los genitales externos. Este concepto puede aplicarse también a la función cerebral, ya que el cerebro de la rata macho y de la rata hembra difieren funcionalmente. Esta diferencia que es causada, por la presencia de ciertas hormonas esteroides en la etapa perinatal, se manifiesta en el adulto (17-22).

En la rata hembra adulto la liberación de gonadotrofinas durante el ciclo estral, controla la ovulación (23,24) y la conducta de lordosis. En la rata macho la administración de hormonas ováricas no origina la

elevación de la hormona luteinizante, ni estimúla la conducta de lordosis (23-27).

Cuando la rata hembra es expuesta a la testosterona los primeros días, después del nacimiento, el adulto mostrará cambios muy marcados ya que no presentara el ciclo de liberación de la hormona luteinizante, ni lordosis mostrará ciclos anovulatorios y será esteril (27-29).

Tarttelin demostró, que el efecto producido por la testosterona en la rata y en otras especies durante la etapa perinatal, es el de la masculinización de los genitales externos y además afecta el control del eje hipofisiário gonadal (30).

Olsen y Tarttelin realizaron estudios en hembras de algunos roedores y propusieron que la aromatización de los andrógenos en estrógenos es importante en la masculinización de dichas hembras. Ya que la testosterona es metabolizable a estrógeno en el sistema nervioso central (31-32).

Si la hembra es gonadectomizada en la etapa perinatal y en la etapa adulta se le realiza un transplante de ovario, tendrá la capacidad de ovular y presentará respuesta de lordosis. Ya que la hembra gonadectomizada en la etapa neonatal se comporta de forma similar a la hembra normal, por lo que se ha sugerido que los ovarios juegan un papel poco importante en la diferenciación sexual (25).

En contraste, si a la rata macho recién nacida le son removidos los testículos, el adulto presentará una marcada alteración en la conducta sexual, ya que al administrarle estrógenos y progesterona mostrará liberación cíclica de gonadotrofinas y lordosis (33-36).

En resúmen, podemos decir que la asociación entre el comportamiento sexual y los eventos endócrinos es mediada por el sistema nervioso, de tal manera que para comprender los efectos de la secreción hormonal sobre el sistema nervioso, es necesario conocer tanto los eventos endócrinos que afectan el comportamiento, como la participación de la actividad neural en la secreción hormonal (37-39).

Es importante saber, que el cerebro es el productor de hormonas " maestras " , que son las hormonas liberadoras producidas en el hipotálamo, las cuales regulan la liberación de las hormonas de la pituitaria anterior, no es sorprendente entonces que ciertos cambios en la conducta animal esten asociados con la secreción de las hormonas liberadoras del hipotálamo y con otro tipo de hormonas. Por lo tanto, el sistema nervioso y el sistema endócrino son vitales en la regulación y control de la reproducción y de la conducta sexual (Fig. 24).

Para poder comprender esta interacción neuro-hormonal o neuroendocrina es conveniente analizar, los mecanismos de acción hormonal en el sistema nervioso y la

acción del sistema nervioso sobre el sistema endócrino. Los primeros pueden examinarse mediante la acción de las hormonas sobre la conducta y determinando el sitio de acción de dichas hormonas (40-42).

Los eventos cerebrales son la base de la conducta, sin embargo se ha sugerido que las hormonas pueden afectar la expresión de la conducta sexual mostrando también que las dosis de testosterona requeridas para mantener el comportamiento sexual del macho adulto son bajas en comparación con las concentraciones necesarias para mantener la función normal de los testículos y la espermatogénesis.

El control del comportamiento sexual en la rata macho castrada depende más del efecto organizador que del efecto activador de las hormonas esteroides circulantes. Debido a que las hormonas afectan la función de las áreas centrales del cerebro, actuando sobre el sistema nervioso periférico y los estímulos aferentes de los receptores sensoriales localizados en los genitales ú otra parte del cuerpo (43,44).

Los resultados obtenidos apoyan la posibilidad de que el estradiol altere la transcripción en el cerebro de la rata neonatal, sin embargo parece poco probable que el estradiol pueda alterar los eventos post-transcripcionales tales como la estabilidad del RNAm o la unión del RNAt al complejo polisomal.

La hipófisis no es un agente independiente sino que es controlada específicamente por el hipotálamo. En las células neurosecretoras del hipotálamo basal medio o de la región de la eminencia media son producidos los factores de liberación de la hormona luteinizante (LH), de la hormona folículo estimulante (FSH) y del factor de inhibición de la prolactina (PIF).
Esta área del hipotálamo esta unida a la pituitaria anterior por el sistema porta-hipofisiário que lleva la sangre de la región de la eminencia media a la hipófisis (45,46). Esta comunicación permite que pequeñas cantidades de hormonas liberadoras producidas en el cerebro puedan alcanzar a la pituitaria.

Otro grupo de procesos que juegan un papel importante en la regulación de los niveles de esteroides circulantes son los llamados mecanismos de autoregulación o mecanismos de retroalimentación, los cuales pueden involucrar efectos positivos o negativos.

Todas las hormonas esteroides sufren incrementos en sus concentraciones sanguíneas, produciendo un efecto inhibidor sobre la secreción de hormonas de la pituitaria, teniendo como resultado una disminución posterior de la producción de esteroides. Esto significa que si el estrógeno o el andrógeno es administrado en un período de tiempo largo, se observará una disminución en la función de los testículos o de los ovarios, según sea el caso. En

tanto que una disminución de las hormonas circulantes provee de un estímulo para incrementar la producción de hormonas hipofisárias, con el consecuente aumento en la producción de los esteroides gonadales (22).

En ciertas circunstancias la inyección de estrógenos provoca un incremento en la liberación de la hormona luteinizante, la cuál incrementa la secreción de los estrógenos por el ovario (40).

Södersten sugiere que el tratamiento con benzoato de estradiol en ratas intactas un día después del ciclo estral. estimúla la conducta sexual al inducir la secreción de hormona luteinizante, la cual activa a su vez la secreción de progesterona en el ovario (45). Este efecto de retroalimentación positiva, juega un papel importante en el aumento de la secreción de la hormona luteinizante, necesaria para la ovulación.

La exposición prolongada a concentraciones altas de estradiol y progesterona, producidas por el cuerpo lúteo , tiene un efecto negativo sobre la secreción de las hormonas leutinizante y folículo estimulante, manteniendo inhibida la ovulación. Esto se observa en las especies que poseen un ciclo estral largo. Estos eventos están presentes durante el embarazo cuando son producidas grandes cantidades de progesterona y estrógeno.

El papel dual de los testículos y de los ovarios en la gametogénesis y en la esteroidogénesis es uno de los ejemplos de la coordinación compleja de muchos procesos involucrados en la fisiología de la reproducción ya que los esteroides gonadales juegan un papel doble, pues mantienen las funciones del sistema reproductor y regulan la conducta sexual (37).

El cerebro y la glándula pituitaria presentan sitios específicos para la acción de varias hormonas esteroides, las cuales activan en forma combinada ciertos eventos neuroendocrinos y facilitan la presencia de algunas conductas (36,48). Los efectos producidos por las hormonas esteroides pueden ser clasificados en dos grupos de acuerdo a la acción que ejercen dichas hormonas :

Efectos activadores y efectos organizadores

1.-Efectos activadores .-

Los efectos activadores son aquellos que facilitan los patrones neuroendocrinos preexistentes, o los tipos de conducta que son reversibles cuando la hormona desaparece, es decir podemos considerar a los efectos activadores como facilitadores de la conducta, tal es el caso de la hormona luteinizante (LH) que induce la ovulación.

Otro ejemplo, es la presencia de los estrógenos circulantes, que facilitan la liberación de las

gonadotrofinas, activando la conducta sexual femenina en la rata hembra adulta (36).

En este grupo se encuentran, también los efectos que modifican las respuestas de la conducta sexual, como es el caso de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, que ha sido observada como facilitadora de esa conducta en las ratas hembras ovariectomizadas y tratadas neonatalmente con estradiol (48).

En el caso de la rata macho la presencia de las hormonas esteroides producidas por los testículos, durante las primeras horas de vida, aumentan la tendencia a la monta en la etapa adulta (22).

Otros ejemplos de este tipo de efectos son: la acción del estradiol como facilitador de la lordosis, la actividad motora y la conducta maternal en la rata hembra (37).
La presencia de testosterona en la rata macho y en otras especies animales, masculiniza los genitales externos y afecta el control del eje hipotálamo-hipófisis-gónada (30).

Existe también, una estrecha relación entre la concentración de las hormonas esteroides y la secreción de la hormona del crecimiento (GH). Se ha observado que a dosis bajas de estrógeno hay un incremento en el

crecimiento y contrariamente a altas concentraciones de estrógeno hay una disminución en el crecimiento. Esto puede deberse a los efectos moduladores de los esteroides sexuales sobre la respuesta de la pituitaria a la hormona del crecimiento o sobre la hormona de liberación del hipotálamo (47).

En la figura 25 se muestra un esquema que explica como los esteroides gonadales pueden tener efectos activadores sobre la respuestas de las neuronas en el sistema nervioso central del adulto. Para explicar esta acción, se ha sugerido que los esteroides entran en el citoplasma y se unen a un receptor específico y este complejo esteroide-receptor es llevado dentro del núcleo donde un nuevo RNA mensajero es formado (33). Es decir las hormonas esteroides actúan sobre el tejido mediante un mecanismo que involucra la síntesis del RNA y de las proteínas del cerebro. Esta actividad es controlada mediante complejos intranucleares (receptor-esteroide), que facilitan la unión de la hormona a los sitios aceptores en la cromatina (37).

Se ha sugerido un dimorfismo sexual del RNAm en el sistema límbico de la rata neonatal, en donde la transcripción cerebral al administrar testosterona a ratas hembras recién nacidas incrementa la expresión de algunos genes en el area preóptica del hipotálamo. También es posible que las hormonas esteroides actúen directamente

sobre la membrana de las neuronas como moduladores locales de la comunicación dendrítica (37).

El producto de la acción hormonal puede ser una enzima o un cofactor, que estimúla la síntesis de proteínas receptoras o bien la hidrólisis de algunas hormonas como la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) . El efecto neto de uno o de todos estos eventos es la facilitación o la inhibición de la función neuronal (37).

2.- Efectos organizadores .-

Los efectos organizadores son aquellos que aparecen durante una etapa específica del desarrollo y se encargan de organizar a nivel molecular los aspectos de la conducta y de la función neuroendocrina en una etapa anterior a la aparición de la hormona (36).
En la rata durante el desarrollo embrionario los órganos sexuales sufren una diferenciación que es determinada por el sexo genetico del animal (37), esto quiere decir que el tejido gonadal queda irreversiblemente diferenciado durante los primeros días de vida de la rata.

En la mayoría de los animales a excepción de la rata, las hormonas testiculares, determinan en el período intrauterino la diferenciación tanto del cerebro como del tracto reproductor masculino, partiendo de un patrón sexual básicamente femenino.

En la rata macho, las secreciones testiculares continúan por más de una semana después del nacimiento tiempo en el que se raliza la diferenciación del cerebro. Esta diferenciación es poco afectada por manipulaciones postnatales posteriores.

Algunas posibilidades de la acción organizadora de los esteroides sobre el desarrollo de la sensibilidad neuronal se presentan en la figura 26. En donde la hormona actúa como un modulador local de la función dendrítica.

Las hormonas esteroides pueden alterar directamente las características de la superficie de las neuronas, situación crítica para determinar el tipo de unión final, pues sera muy importante para la compartamentarización del cerebro del adulto, si la célula realiza un reconocimiento célula a célula o bién una atracción con otra célula (37).
Estas hormonas pueden también producir un cambio permanente en el cerebro a través de la acción directa del esteroide o del complejo hormona-receptor, sobre la cromatina, alterando la actividad genómica. Esto es, la acción de los esteroides sobre el desarrollo del sistema nervioso central provoca una alteración en la actividad genómica en una etapa específica del desarrollo (37).

Se ha sugerido que el efecto organizador de los esteroides puede no estar restringido al período

perinatal, porque existen otras condiciones en las cuales el esteroide puede alterar en forma permanente la función cerebral, por ejemplo, el tratamiento de ratas macho con estrógenos, después de realizar una lesión lateral del septum, induce la lordosis (49-51).

Las ratas hembra expuestas a dosis bajas de andrógenos en una edad muy temprana, presentan ciclos anovulatorios (37).

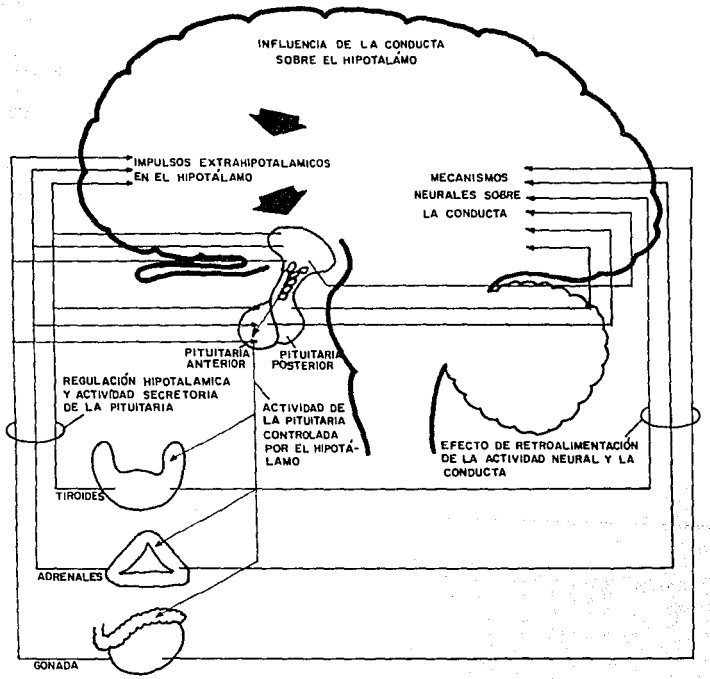


FIG: 24 REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LAS POSIBLES INTERACCIONES RECIPROCAS, ENTRE LAS HORMONAS DE LA PITUITARIA, LA TIROIDES, ADRENALES Y LAS HORMONAS GONADALES. (35).

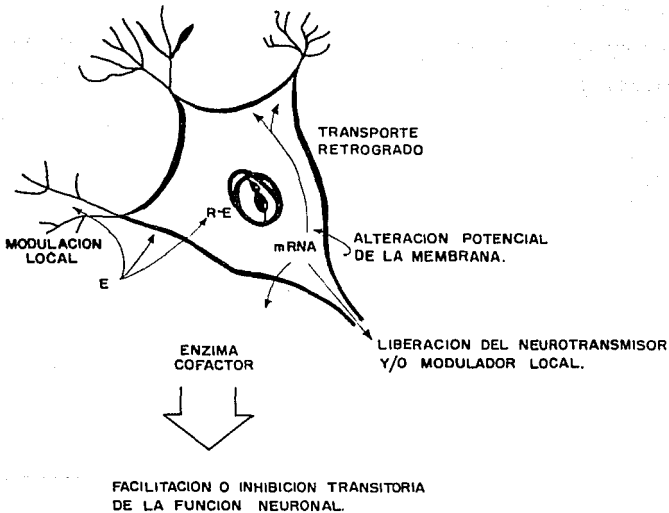
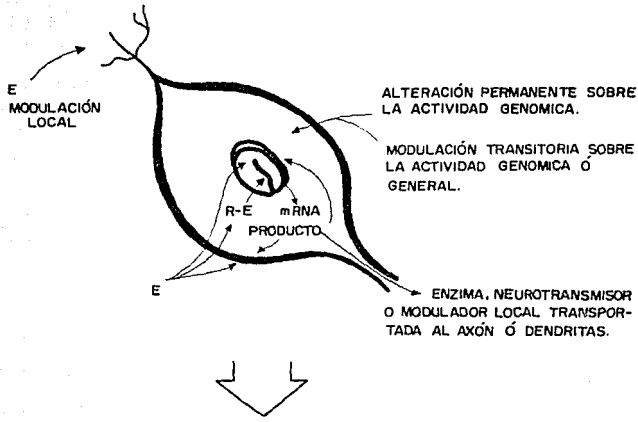


FIG. 25 REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL POSIBLE MECANISMO, DE LOS EFECTOS ACTIVADORES SOBRE LOS ESTEROIDES GONADALES (E) EN EL CEREBRO ADULTO R-E COMPLEJO RECEPTOR-ESTEROIDE. (37).



ALTERACIÓN DE LA CONECTIVIDAD.
ALTERACIÓN DE LA SENSIBILIDAD NEURAL.
ALTERACIÓN DE LA PRODUCCIÓN Y LIBERACIÓN DEL NEUROTRANSMISOR.

FIG. 26 REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS POSIBLES MECANISMOS DE ACCION DE LOS EFECTOS ORGANIZADORES DE LOS ESTEROIDES GONADALES (E) SOBRE EL DESARROLLO CEREBRAL. (37).

C A P I T U L O V

GONADECTOMIA Y TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

GONADECTOMIA Y TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

Para conocer los efectos de la gonadectomía sobre el comportamiento sexual de la rata y las consecuencias del tratamiento sustitutivo con hormonas esteroides, es necesario establecer las características "normales" de la conducta sexual en hembras y machos intactos.

Normalmente las hembras presentan la conducta de lordosis, que consiste en una flexión cóncava del cuerpo acompañada de una desviación lateral de la cola y del cuello. Presentan además movimieto de las orejas, saltos contínuos y emiten sonidos característicos.

En los machos, los parámetros del comportamiento sexual son : la monta, la intromisión y la eyaculación.

El efecto de la gonadectomía (castración), sobre el comportamiento sexual de las ratas, depende de la etapa del desarrollo en que se realiza la castración y de la hormona administrada en la etapa adulta para activar la conducta (50). Para conocer estos efectos se realizaron estudios, donde las ratas fueron castradas; pocos minutos después de nacer y a las seis y veinticuatro horas después del parto. Otro grupo fue castrado a los noventa días de edad. A todos los grupos se les administró testosterona, inmediatamente después de la cirugía, y después de seis

semanas se realizaron pruebas de monta, usando como testigos ratas a las que se les realizó la misma cirugía, pero sin quitar las gonadas ("sham"), obteniendo los siguientes resultados :

En la etapa adulta las ratas macho castradas pocos minutos después del nacimiento presentaron bajos porcentajes de monta en presencia de hembras receptivas y requirieron de un tratamiento más prolongado, que los machos castrados varias horas después del nacimiento para presentar la misma conducta.

Esto se explica por que la remoción de los testículos en los machos el mismo día del nacimiento evitó el incremento normal en la concentración de testosterona en sangre la que se presenta en machos normales durante las primeras horas después del nacimiento. Esto demuestra que la presencia de testosterona en el macho en las primeras horas de vida es importante para establecer la sensibilidad "sexual" del macho como respuesta a la estimulación andrógenica en la etapa adulta.

La castración en la etapa neonatal tiene efectos dramáticos en la conducta sexual masculina del adulto , ya que los machos castrados en ese período muestran muy pocos movimientos asociados a la intromisión y a la eyaculación en comparación con los machos normales ; cuando los machos son castrados cuatro días después del nacimiento estos requieren de una estimulación andrógenica para

desarrollar normalmente la capacidad de intromisión y de eyaculación. Esta respuesta esta ligada a la presencia de testosterona en el suero de la rata, entre las cero y las cuatro horas después del nacimiento y es determinante en el desarrollo de la conducta sexual masculina (22).

Se ha observado en la rata hembra intacta, que un tratamiento con testosterona en la etapa perinatal, estimúla la monta en la etapa adulto cuando se coloca en presencia de hembras sexualmente receptivas, lo que implica que la estimulación neonatal con hormonas contribuye al desarrollo potencial del comportamiento sexual masculino tanto en las ratas hembras como en los machos.

La estimulación hormonal perinatal produce efectos organizadores, en la columna vertebral, el pene y el cerebro .Esto es una evidencia de que la testosterona activa el comportamiento de monta en el macho adulto al actuar sobre las células del área preóptica media. La implantación de pequeñas cantidades de testosterona o estrógeno en esta área del cerebro en la hembra neonatal induce la presencia de conducta de monta en la etapa adulta, sin modificación alguna en la morfología periférica, lo cual sugiere un efecto organizador en el tejido preóptico. Se puede decir, más específicamente, que la presencia de testosterona durante las primeras horas después del nacimiento organiza el tejido preóptico, para que la hormona active la conducta

sexual manteniendo la tendencia de los machos a la monta de hembras sexualmente receptivas.

Un tratamiento neonatal con dosis altas de testosterona incrementa la sensibilidad del adulto al propionato de testosterona, si se compara con la respuesta de ratas no tratadas, esto se muestra por la diferencia, en la conducta de monta de los animales adultos. Estas diferencias no estan relacionadas con los niveles de hormona endógena (51).

El tratamiento con benzoato de estradiol de las ratas castradas durante los primeros días de vida es más eficiente que el tratamiento con benzoato de testosterona para estimular la eyaculación en el adulto en respuesta a un tratamiento con propionato de testosterona.

El tratamiento con un antiestrogénico en la etapa neonatal, inhibe la eyaculación del animal adulto este resultado es una evidencia de que el cerebro de la rata neonatal convierte a la testosterona en estradiol, para establecer la conducta de monta en el adulto (52,67).

El tratamiento con testosterona de las ratas macho castradas neonatalmente, estimúla el desarrollo del pene, y de las papilas cornificadas de las glándulas del pene (30).

La presencia de estradiol en el cerebro de la rata macho neonatal está involucrada en el desarrollo de

ambas conductas sexuales, la de lordosis y la de monta, pero la presencia de una de éstas, en el adulto en respuesta a un estímulo hormonal, depende de la concentración de hormona a la que haya sido expuesta el animal perinatal. Es decir bajos niveles de estradiol, estimúlan la lordosis e inhiben la eyaculación en el adulto, y altos niveles de estradiol suprimen la lordosis y estimúlan la eyaculación en la rata adulta. Esto sugiere que en la rata macho, el estradiol formado a partir de testosterona aparece durante los primeros cinco días de vida, en cantidades que rebasan un umbral de concentración, inhibiendo el patrón de conducta femenino preexistente e induciendo un patrón de comportamiento masculino (efecto organizador), el cuál se manifiesta en el adulto, en respuesta a la estimulación de las hormonas gonadales (efecto activador).

En la rata hembra el estradiol aparece después de los primeros cinco días del nacimiento y lo hace en concentraciones bajas, que no alcanzan el umbral necesario para que se realize la masculinización manteniendose entonces el patrón de conducta sexual femenino (39,56).

Se ha encontrado que el comportamiento de lordosis puede ser inducido mediante una estimulación manual en ratas macho castradas, después de un tratamiento con benzoato de estradiol o propionato de testosterona y este efecto puede ser eliminado al administrar un antiestrogénico como el etamoxitrifetol (MER-25), lo que indica que el

estrógeno esta involucrado en la regulación de la lordosis en las ratas macho intactas y en las ratas macho tratadas con propionato de testosterona, un tratamiento con dosis bajas de benzoato de estradiol en combinación con dihidrotestosterona, disminuyen los efectos del propionato de testosterona. La inducción de lordosis por el propionato de testosterona depende de la conversión de testosterona a estrógeno in "vivo", mediante una reacción de aromatización (55,57,58,60-62).

Investigaciones recientes han demostrado la necesidad de la participación, tanto androgénica como estrogénica en la activación de la conducta de monta, en ratas macho castradas, al administrar una progestina sintética, la noretisterona (NET), la cual es metabolizada en 5α-NET que tiene afinidad por los receptores androgénicos y en 3α,5α-NET y 3β,5α-NET que interactúan con los sitios de unión del estradiol, teniendo como resultado la activación de la conducta sexual (129-132).

La concentración de testosterona en el suero de las ratas macho, generalmente es alta para poder mantener el comportamiento sexual ya que la coversión de testosterona a estrógeno y a metabolitos no aromatizables es de gran importancia en el control de la conducta sexual (39).

En la rata la secreción de la hormona luteinizante por la pituitaria depende del ciclo de luz-obscuridad y este se presenta con una periodicidad de

veinticuatro horas, esta periodicidad varía en las ratas macho normales y también en las ratas ovariectomizadas tratadas con un estrógeno. Un tratamiento neonatal con testosterona aumenta esta variación, de tal forma que se puede asegurar que las secreciones testiculares perinatales hacen que el comportamiento sexual de las ratas macho sea menos dependiente del ciclo luz-obscuridad que en el caso de ratas hembra, esta dependencia puede ser incrementada mediante una castración neonatal (59,63).

Se ha sugerido que otro de los efectos de la castración es la desensibilizacion gradual del cerebro a la testosterona y como consecuencia es necesaria siempre una cantidad mayor de testosterona para la rehabilitación de la conducta durante un lapso de tiempo largo (53,64).

Al realizar un tratamiento neonatal con benzoato de testosterona, benzoato de estradiol o benzoato de dihidrotestosterona en las ratas castradas se observó que el benzoato de estradiol es el más potente en la restauración de la función de los testículos (52,64,65). Estos resultados sugieren que la aromatización de la testosterona es fundamental en el desarrollo de la conducta sexual, lo cual se apoya en la realización de experimentos con antiestrogenos o con inhibidores de la aromatización inyectados a ratas machos neonatales, lo cual tiene como resultado una disminución de la eyaculación y un aumento de

la lordosis en la etapa adulta, en comparación con las ratas macho adulto intactas (52,54,59,66-69).

En las ratas hembra la ovariectomía elimina la lordosis la cual puede ser restaurada mediante un tratamiento con estrógeno y progesterona, y afecta la secreción de la hormona luteinizante, independientemente de la estimulación hormonal durante la vida neonatal y prepuberal. Sin embargo la influencia ovárica se demuestra al encontrar que existen concentraciónes elevadas de estrógeno en las ratas de quince días de edad (70-74).

Las ratas hembra intactas presentan comportamientos sexuales masculinos tales como la monta que decrecen con la ovariectomía. Y la administración subsecuente de estrógeno o testosterona incrementa la presencia de dichos patrones. Lo que demuestra que las hormonas ováricas posiblemente están involucradas en el control hormonal de la conducta de monta en las ratas hembras intactas (72,75).

Mediante el uso de un antagonista estrogénico se han podido demostrar los efectos estimulantes de los estrógenos en la cornificación vaginal, el desarrollo uterino y la conducta de lordosis en las ratas ovariectomizadas (57,58,76).

C A P I T U L O VI

LESIONES CEREBRALES

LESIONES CEREBRALES E IMPLANTACION HORMONAL

Estudiar el efecto de las hormonas esteroides sobre el tejido cerebral, no es sencillo debido a la complejidad y heterogeneidad anatómica del cerebro. Para ello es necesario, en primer lugar, localizar los sitios receptores para dichas hormonas. Estudios autoradiográficos han revelado la existencia de receptores específicos para los diferentes grupos de hormonas esteroides; andrógenos estrógenos, progestágenos, glucocorticoides y mineralocorticoides (4).

Existen dos caminos para localizar los sitios donde actúan las hormonas esteroides en el cerebro :

a).- Lesiones cerebrales.

El primer camino involucra la destrucción de áreas específicas del cerebro y la administración posterior de hormonas (figura 27). Con este método se ha mostrado que el hipotálamo es un región del cerebro íntimamente relacionada con el control hormonal del proceso reproductivo. Las lesiones producidas en este sitio, tienen como consecuencia la desaparición de los patrones de conducta en las hembras y los machos de muchas especies. La disminución de la conducta va acompañada en este caso por la atrofia de las gónadas y de las estructuras sexuales accesorias, lo que demuestra que la lesión ha interrumpido

el patrón neuroendócrino en el eje, hipotálamo-hipófisis-gónada.

Al atrofiarse el sistema reproductor hay una disminución en la conducta sexual,como resultado del daño producido en las regiones dependientes de la hormona por ejemplo; cuando se produce una lesión en el hipotálamo de ratas hembras o machos gonadectomízados el tratamiento posterior con testosterona o estrógeno y progesterona puede o no dar como resultado la recuperación de la conducta sexual. Si la conducta no reaparece después de la terapia sustitutiva, se concluye que la lesión ha removido tejido que corresponde directamente a la acción de la hormona causando la supresión de la conducta sexual como respuesta (77).

El hipotálamo produce los factores de liberación necesarios para que la pituitaria secrete las hormonas gonadotróficas.

Varios autores han demostrado que las lesiones producidas en el hipotálamo anterior, tanto en ratas hembras como en machos, entre los 25 y 29 días de edad inducen una pubertad precoz, la cuál es detectada por el crecimiento de las gónadas y de las estructuras sexuales secundarias, y por un incremento de la concentración de hormonas gonadales en sangre (87,88,94,95).

Este efecto no es debido a una estimulación eléctrica simple del hipotálamo ya que Zorrow y Denenberg han mostrado que la estimulación electrica no altera la edad en que se presenta la pubertad (87).
Lesionar el area preóptica media del hipotalámo causa efectos dramáticos en la conducta sexual sin embargo, los efectos y la intensidad de estos, varian dependiendo de la especie y edad del animal en estudio (90,79,80). Cuando las lesiones se producen en la parte media de la amígdala se afectan los mecanismos de secreción de las gonadotrofinas antes de la pubertad (84,86).

La estimulación eléctrica en la parte corticomedial de la amígdala retrasa la pubertad mientras que las lesiones en este sitio preveen la inducción de una pubertad precoz por los estrógenos. La estimulación en la región media de la amígdala incrementa la secreción de la hormona folículo estimulante en la rata hembra y en la rata macho estímula la espermatogénesis y la producción de hormonas por los testículos (84).

Las funciones de las regiones individuales del cerebro en la rata prepuber son opuestas a las que presenta la rata adulta, de tal forma que en la hembra joven el hipocampo y la amígdala lateral facilitan la secreción de gonadotrofinas. La estimulación eléctrica o electroquímica en el hipocampo o en la amígdala lateral bloquean la secreción de gonadotrofinas (88,89).

En el macho adulto la estimulación de la amígdala incrementa la concentración de la hormona folículo estimulante en el suero, lo cual indica una alteración en el control de las gonadotrofinas.

Las lesiones en la región del septum facilitan la conducta sexual femenina en ratas hembras y machos, lo que sugiere que en ambos sexos esta región cerebral ejerce una inhibición sobre la conducta de lordosis. Cuando a las ratas macho que normalmente presentan lordosis, se les producen lesiones en el septum pueden superar el nivel femenino de lordosis (81).

Gerall, Dunlap y Hendricks (72) sugirieren que la exposición a estrógenos cerca del período de la pubertad en ratas macho a las que se les injerta tejido ovárico puede tener efectos duraderos, después de una lesión septal realizada cincuenta días después del nacimiento, donde la presencia del tejido ovárico facilita la conducta de lordosis.

Los machos con lesiones en el septum, a los cuales no se les injerta el tejido ovárico después de la lesión, no presentan un incremento en la conducta de lordosis. Sin embargo, si los machos con lesiones y castrados se les realiza un tratamiento diario con benzoato de testosterona, un mes después de la cirugía muestran un incremento significativo de la conducta de lordosis, al ser tratados con estrógeno varias semanas después.

La terapia sustitutiva no puede hacer reversibles los efectos de dicha lesión, solo indica que la lesión ha removido tejido necesario para la manifestación de la conducta, y que el área removida puede ser una región sensible a la hormona, o bién una estructura escencial sin la cual la región sensible a la hormona no puede producir sus efectos funcionales.

Un problema general es la dificultad para interpretar los efectos de la lesión sobre el tejido cerebral, ya que puede destruir centros neuronales (cuerpos celulares), o bién puede destruir los conductos que van de una área a otra. En los casos de la estimulación de la conducta, se ha demostrado que el depósito de iónes durante la producción de lesiones electrolíticas con electrodos de acero, pueden producir un efecto irritante crónico que estimula a las neuronas (77).

Recientemente se han realizado estudios acerca de las lesiones en el núcleo dimórfico sexual de el área preóptica media encontrando que dichas lesiones causan una disminución solo en la conducta sexual masculina (monta) en ratas ovariectomizadas tratadas con testosterona, pero dicha lesión no produce ningún cambio en la conducta sexual femenina o en su orientación sexual (92).

El órgano vomeronasal (VNO) es una estructura tubular situada en la porción ventral de la cavidad nasal la cuál se proyecta hacia el bulbo olfatorio accesorio (AOB)

que se conecta a la vez con la amígdala corticomedial y de ahí al área preóptica media y al núcleo ventromedial del hipotálamo, observando que tiene influencia sobre la conducta maternal y también en la supresión de la ovulación. Se ha observado que al extirparlo disminuye la presencia de lordosis y que los movimientos y saltos característicos de la conducta sexual en la rata hembra desaparecen. Estos efectos, que pueden mitigarse con la administración de los estrógenos y la progesterona, desaparecen totalmente por inyecciones de estrógeno y de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (93).

En conclusión se puede decir que existe una diferencia acorde al sexo, en la función del hipocampo y de la amígdala, pero no en la función del área preóptica media en cuanto al control de la secreción de gonadotrofinas de la rata prepuber, lo cuál hace suponer que el cambio de la función de las regiones límbicas ocurre días antes de la pubertad, para alcanzar las características del adulto (91).

b).- Implantación de hormonas.

El segundo camino para localizar los sitios de activación de la conducta sexual en el cerebro es mediante la implantación de pequeñas cantidades de hormona directamente dentro este tejido. Un implante hormonal provee de un depósito de hormona que se difunde para abastecer a una pequeña región del cerebro, y si esta área contiene el receptor para la hormona implantada entonces el animal

exhibirá una conducta sexual similar a la presentada cuando existen altas concentraciones de hormona en el torrente sanguíneo.

Existen dos sitios en el cerebro para la acción de los estrógenos sobre la conducta y los eventos endocrinos de la reproducción femenina, el núcleo ventromedial del hipotálamo y el área preóptica media. Estos sitios contienen gran cantidad de neuronas capaces de retener al estradiol el cuál actúa genómicamente a nivel del RNA y de la síntesis de proteínas, dentro del tejido cerebral. Las hormonas esteroides gonadales actúan regulando la síntesis de proteínas de manera específica en estos sitios cerebrales en las ratas macho y hembra, induciendo cambios en el hipotálamo y ejerciendo control sobre la reproducción (39).

Los primeros experimentos utilizando el método de implantación hormonal fueron realizados por G. W. Harris (26) quien implantó estradiol, dentro del hipotálamo de hembras ovariectomizadas las cuales presentaran niveles de monta similares a los que presentan las ratas macho normales.

La receptividad sexual de los machos castrados puede ser restaurada completamente mediante una exposición hipotálamica al estradiol, estos resultados no son producidos por la difusión de la hormona, del sitio de implantación a otras áreas del cerebro. La mejor forma para entender este problema es mediante la determinación de la

hormona en sangre para conocer el alcance de liberación de la hormona a partir del implante.

Harris y Michael (94) encontraron que cuando un estrógeno sintético (dietilestilbestrol) es inyectado a hembras ovariectomizadas, la cantidad de la hormona requerida para producir la cornificación vaginal es mayor que la necesaria para inducir la receptividad sexual, cuando la hormona es implantada en el cerebro. Sin embargo esto es posible para restaurar la conducta de monta en ausencia de una estimulación estrógénica del tracto genital, mostrando que el efecto del esteroide implantado no es debido a su liberación en la sangre.

Experimentos subsecuentes han logrado detectar la existencia de una región sensible a los efectos del estradiol justo alrededor del núcleo supraquiasmático (SC) de la región preóptica media del hipotálamo anterior, sin desechar la posibilidad de que existan otras áreas del cerebro también suceptibles, como es el caso del área ventromedial premamilar en los conejos, cuyo ciclo estral puede ser inducido por medio de implantes de estrógeno en dicho sitio (95).

Posteriormente se encontró que la conducta de monta es inhibida más efectivamente por lesiones en la parte posterior de esta área, lo que sugiere que las lesiónes cerebrales eliminan la conducta sexual no por la destrucción de los sitios receptores, sino por una interrupción de los

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

patrones nerviosos críticos relacionados con la expresión de la conducta.

Ross y colaboradores han observado que en los implantes intracerebrales de progesterona, en ratas ovariectomizadas que tuvieron una exposición a estrógenos en los primeros días de vida, la conducta de lordosis es activada por la progesterona intracerebral (97).

Otro aspecto interesante de estos estudios es la ubicación del área efectiva para la implantación de la progesterona. Esta resultó ser la formación reticular media del mesencéfalo, determinando también que el hipotálamo ó el área preóptica son áreas poco efectivas para la implantación de dicha hormona.

La diferenciación de las áreas sensibles a los estrógenos y las sensibles a la progesterona, en el cerebro de la rata hembra, nos sugiere que estas dos hormonas actúan sobre zonas diferentes del cerebro,afectando la conducta sexual femenina, también en forma diferente (98).

Las ratras macho con implantes de testosterona en el hipotálamo muestran una restauración completa del patrón de monta, en ausencia de una estimulación por parte de las glándulas sexuales accesorias. Sin embargo el área en la cuál la conducta sexual masculina es más consistente al ser implantada la testosterona, es el área preóptica media del hipotálamo anterior (78). Estudios semejantes realizados

por Lisk (96) indican que los implantes más efectivos para la restauración de la conducta en las ratas macho castradas son los efectuados en el área preóptica media del hipotálamo anterior.

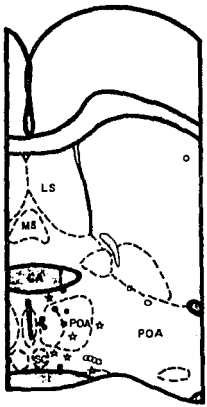


FIG:27 SITIOS IMPORTANTES DE IMPLANTACION DE TESTOSTERONA, EN CEREBRO DE RATA MACHO. LS: SEPTUM LATERAL; MS: SEPTUM MEDIO; CA: COMISURA ANTERIOR; POA: AREA PREOPTICA; SC: NUCLEO SUPRAQUIASMATICO (77).

C A P I T U L O VII

ONTOGENIA

ONTOGENIA

La diferenciación sexual del cerebro en la rata se lleva a cabo durante el período neonatal y puede ser afectado por las hormonas esteroides, ya que la presencia ó ausencia de andrógenos testiculares en dicha etapa, determina la conducta sexual en el adulto.

Debido a que la testosterona y otros andrógenos secretados por los testículos al nacer, pueden afectar directamente las células cerebrales de forma tal que el control neural sobre la liberación cíclica de gonadotrofína y por lo tanto de la conducta femenina desaparece y se establece el desarrollo masculino (99,100,101).

Los esteroides provenientes de los testículos en la rata recién nacida desensibilizan el eje hipotálamo-hipófisis del adulto a la acción de los estrógenos y la progesterona circulante (99,102-104).

Pfeiffer al realizar un trasplante de testículos de rata al cuello de hembras recién nacidas observó que se produjo la masculinización del cerebro; esto originó que más tarde se desarrollaran técnicas para el estudio de la interacción de las hormonas esteroides con moléculas específicas presentes en el cerebro.

Resko y Feder en 1964 determinaron la concentración de los andrógenos en el plasma y los testículos de las ratas en desarrollo y observaron la

presencia de testosterona en el plasma y los testículos de las ratas durante el período neonatal cuando ocurren la diferenciación sexual, fisiológica y de la conducta (99,105,106).

Arai y Gorski establecieron la hipótesis de que la acción de los andrógenos puede ser dividida en dos fases, una fase corta de aproximadamente 3 horas y una fase más prolongada de aproximadamente 9 horas, en la primera fase el andrógeno es tomado por la neurona y en la segunda se realiza una diferenciación bioquímica dentro de la neurona (106,107).

Los andrógenos y los estrógenos son capaces de causar el síndrome llamado de " androgenización " o "masculinización" en la rata hembra y paradójicamente el estrógeno es más potente que el andrógeno para causar este efecto. Las características de este síndrome pueden variar con el tipo de esteroide usado y con la dosis administrada (30).

El síndrome de androgenización en la rata neonatal se caracteriza por:

a). - Un patrón post-puberal de tipo masculino en la liberación de hormona luteinizante.

b). - Un estado constante de estro vaginal, acompañado de infertilidad permanente.

c). - La presencia de ovarios foliculares sin cuerpo lúteo.

d) - Un patrón de conducta masculino.

Varios investigadores han enlistado los cambios permanentes observados en el sistema nervioso central del ratón, la rata y el hamster, después de la exposición a los esteroides durante el desarrollo perinatal (31,100,106,108).

El modelo actual más probable para la diferenciación sexual del cerebro de roedores está basado sobre los siguientes grupos de observaciones las cuales cuando se ensamblan producen una explicación aceptable.

1.- El estado indiferenciado de los mamíferos durante el desarrollo es femenino (22,99,105,107). La hembra es caracterizada en el adulto por un patrón cíclico de liberación de la hormona luteinizante.

2.- Las enzimas aromatasas y los receptores nucleares y citoplásmicos para estrógenos y andrógenos están presentes en el cerebro de las ratas recién nacidas de ambos sexos (101,104,109,112).

3.- La testosterona y otros 3-cetoandrógenos en los cuales el anillo " A " no este reducido, puede ser aromatizado en el cerebro a estradiol. el cuál es el esteroide responsable de la esterilización neonatal (101,103,104,112).

4.- La testosterona que normalmente es secretada por los testículos de la rata macho recién nacida es convertida a estradiol en la región hipotálamica en donde el esteroide regula la liberación de gonadotrofinas en el adulto (22,99,103,109,110).

5.- El estradiol circulante en la hembra es incapaz de alcanzar la región cerebral controlando la liberación de las gonadotrofinas debido a la alta concentracion de α-fetoproteínas en la sangre y en el fluído cerebroespinal (111). Esto se ha observado ya que el estradiol en el plasma de la rata perinatal está funcionalmente secuestrado por ésta proteína fetal, mientras que en el caso del macho, la testosterona es relativamente libre de entrar a la neurona donde va a ser aromatizada a estradiol y quizás active directamente los mecanismos de los receptores estrogénicos que producen la diferenciación sexual del cerebro en el macho (11).

6.- La testosterona como no se une a la α-fetoproteína puede causar masculinización en la rata hembra.

Al estudiar los receptores estrogénicos en la región hipotalámica y cortical del cerebro de las ratas macho y hembra de cinco días de edad Westley y Salaman observaron que el estrógeno circulante no puede alcanzar el núcleo cerebral por la concentración elevada de α-fetoproteína (104).

El análisis cualitativo de los receptores estrogénicos en el citosol del útero de los roedores en diferentes etapas del desarrollo se complica por la presencia de proteínas del plasma que presentan una alta afinidad y gran capacidad de unión con los estrogenos.

Las caraterísticas de los receptores para las hormonas esteroides han revelado un patrón general de interacciones, las cuáles son comunes para todas las hormonas esteroides, involucrando la traslocación dentro del núcleo de un complejo proteína esteroide, el cuál se une a un sitio aceptor de la cromatina e inicia la síntesis de RNAm para las proteínas características de la hormona (104,112).

Greenstein y Adcock hicieron un estudio para distinguir entre los receptores cerebrales estrogénicos y la proteina de unión al estrógeno en plasma (α-fetoproteína).

Después de una inyección de 50μg de benzoato de estradiol a las ratas hembra neonatales, la expresión del RNAm codifica para proteínas sexualmente dimórficas, las cuáles son cambiadas hacia un tipo masculino debido a la presencia del estradiol. Después de tres horas de la inyección de testosterona, estradiol y dihidrotestosterona se observó que tanto el estradiol como la testosterona producen una marcada disminución de los receptores estrogénicos en el citosol del sistema límbico, mientras que la dihidrotestosterona, no causa este efecto.

Mediante el mismo procedimiento se observó que los receptores estrogénicos nucleares de hembras y machos, se incrementaron solamente con la presencia del estradiol (101).

Wooley observó que durante la gestación y la vida posnatal ocurren cambios drásticos en las concentraciones de las proteínas circulantes que se unen a los esteroides, debido a que la concentración del estradiol en el plasma de la rata macho neonatal es dos veces más elevada que en el plasma de las ratas hembras intactas (106).

Soloff encontró en el plasma de ratas embarazadas una proteína capaz de unirse con gran afinidad al estradiol 17β y a la estrona (113).

Nunes en 1971, encontró en el suero de ratas de entre cinco y veintiocho días de edad de ambos sexos una proteína similar y sugirió que se trataba de la α-fetoproteína. Los estudios realizados por Raynaud con esta proteína, a la cual llamo EBP (proteína que une a los estrógenos), demostraron que tiene una constante de disociación de 80 uM en el plasma de fetos de ambos sexos y que la respuesta al estradiol depende de la concentración de dicha proteína en el plasma de las ratas recién nacidas ya que una concentración elevada de esta proteína impide la accion del estradiol (111,114).

La concentración de EBP en el plasma de los fetos y de las ratas embarazadas indica que es una proteína de origen fetal y que su concentración disminuye después de las cuatro semanas de edad.

C A P I T U L O VIII

AROMATASA

AROMATASA

La corriente sanguínea transporta hormonas gonadotróficas hacia los testículos, donde estimúlan la espermatogénesis y la secreción de andrógenos, principalmente la testosterona la cuál actúa sobre zonas específicas del cerebro modulando la secreción de las gonadotrofinas en la pituitaria y de los factores liberadores en el hipotálamo, así como también activando la conducta sexual del macho.

Durante mucho tiempo se pensó que en los animales vertebrados el comportamiento sexual del macho se debia a la acción de los andrógenos sobre el cerebro, sin embargo estudios posteriores sugieren, que parte de la testosterona es convertida a estradiol. El proceso que caracteriza el cambio estructural de la hormona androgénica se le conoce como aromatización en donde participan un grupo de enzimas llamadas aromatasas, dichas enzimas se encuentran principalmente, en el hipotálamo, el área preóptica, la amígdala y el sistema límbico del sistema nervioso central (116).

Scheleiser y colaboradores en 1986 demostraron con un estudio autoradiográfico que en el cerebro de la rata macho la testosterona es aromatizada a estrógeno y a dihidrotestosterona. Lo que sugiere, que en la rata macho la

testosterona actúa sobre el cerebro al ser transformada a estrógeno (117).

Investigaciones recientes han demostrado que la mayor actividad de la aromatasa se localiza en las áreas del cerebro que son esenciales en el control neuroendocrino de la secreción de gonadotrofinas y de la conducta sexual (118).

Bioquímicamente la aromatización se realiza mediante varios pasos, siendo el primero la hidroxilación del C-19 de la testosterona para formar la 19-hidroxitestosterona, seguido de una oxidación en el mismo carbono teniendo como resultado la formación de la 19-oxotestosterona o de la 19-androstenediona que finalmente es convertida a estradiol (Fig. 28).

En el cerebro de la rata neonatal se ha observado que la hidroxilación del C-19, es importante para la aromatización de la testosterona y por lo tanto para la diferenciación sexual del cerebro. Pero el exceso de los metabolitos 19-hidroxilados pueden tener un efecto inhibidor sobre la aromatización de la testosterona, particularmente durante la etapa alrededor del nacimiento, período en el que la concentración de la testosterona es más elevada (119).

Por otra parte investigaciones realizadas por Ryan han identificado a la aromatasa como una enzima microsomal que requiere del NADPH y del oxígeno para la

conversión de androstenediona a estrona, así como también para la aromatización de la 19-nortestosterona, para la obtención del estradiol (Fig. 28) (120).

Meyer propuso que la 19-hidroxiandrostenediona es el primer intermediario en la biosíntesis del estrógeno. Estudios subsecuentes sobre la aromatización de la 19-hidroxiandrostenediona, han demostrado que es convertida a estrógeno rápidamente en presencia de NADPH y oxígeno (120).

Otros estudios han demostrado que la testosterona es convertida en una substancia que posee actividad androgénica y estimúla la líbido, lo cual sugiere de manera muy importante que la testosterona actúa sobre los mecanismos neurales solo cuando sufre la transformación a estrógeno, que es entonces cuando posee la capacidad para realizar la diferenciación sexual del cerebro, activar la secreción de gonadotrofinas, la conducta sexual e inducir la pubertad (120).

Estudios relizados en el hipotálamo de la rata macho de ocho días de nacida, han establecido de manera muy importante que el hipotálamo posee la capacidad de realizar la aromatización, y que dicha capacidad se localiza específicamente en las neuronas, las cuáles presentan estradiol en el núcleo y una proteína receptora para el estradiol (120).

En resumen podemos asegurar que los andrógenos secretados por los testículos de la rata macho recién nacida suprimen los patrones femeninos de secreción de gonadotrofinas y organizan los patrones de conducta masculinos, así como también completan la diferenciación sexual del tracto genital masculino. Lo cual es una evidencia de que la testosterona es el principal andrógeno testicular de la rata recién nacida y que es convertida a estrógeno en el cerebro para suprimir el patrón femenino de secreción de gonadotrofinas (121,126).

En el cerebro de los hamsters, el andrógeno es convertido en estrógeno y metabolitos 5 α y 5β-reducidos esto es una buena evidencia para los estudios en la rata donde la testosterona y la 5 α-dihidrotestosterona actúan vía receptores androgénicos y tienen un efecto en la secreción de gonadotrofinas, sin embargo otros puntos finales de la acción androgénica especialmente ciertos aspectos de la conducta sexual requieren de la aromatización y de la unión de productos estrogénicos a receptores estrogénicos (119).

Se ha demostrado que la inyección de andrógenos aromatizables o de estrógenos, en la rata neonatal suprimen la liberación cíclica de gonadotrofinas y que en contraste, los andrógenos no aromatizables carecen de tal efecto (122). Esto indica que la actividad sexual masculina requiere de la acción conjunta del estradiol sobre el cerebro y al mismo

tiempo de la acción periférica de los andrógenos no aromatizables sobre los órganos sexuales.

Inhibidores de la aromatasa.-

Hemos mencionado anteriormente que la formación del estradiol en el cerebro de la rata durante los primeros diez días de vida inhibe el desarrollo de la conducta de lordosis en la rata macho, y que las diferencias individuales en la conducta sexual de las ratas macho pueden deberse a una diferente exposición a los estrógenos durante los primeros días de vida, lo cual se apoya en estudios en los que se realizaron tratamientos con un agente antiestrogénico como el MER-25, teniendo como resultado la presencia de altos niveles de lordosis cuando la rata alcanza la edad adulta. Esto se debe a un efecto antagónico del antiestrógeno sobre los metabolitos estrogénicos formados en el cerebro a partir de la testosterona sanguínea y mediante el proceso de aromatización durante los primeros días de vida (64).

Se ha especulado que el MER-25 actúa como un antiandrógeno, que no cambia los niveles de la testosterona endógena, pero que sin afecta la conducta de monta en el adulto al interferir en un proceso de maduración andrógeno-dependiente, o bién que puede actuar como un antiestrógeno mediante un efecto antagónico sobre la

organización hormonal de los patrones reguladores del organismo (123).

Se ha sugerido entonces que la conversión de la testosterona en el cerebro de la rata macho neonatal es importante para el desarrollo de ambas conductas la de lordosis y la de monta, y que la acción de un inhibidor estrogénico tal como el MER-25 en este proceso puede traer como consecuencia la disminución de los niveles de estrógeno durante los primeros diez días de vida y por lo tanto la presencia de altos niveles de conducta de lordosis y una disminución en la capacidad para eyacular en respuesta a la presencia de hormonas gonadales en el adulto (64).

Otro hecho que apoya la idea de que el estrógeno participa en la expresión de la conducta sexual masculina, es el resultado de tratamientos intracerebrales con substancias tales como la 1,4,6-androstatrien-3,17-diona o la aminoglutatemida, ambas bloquean a la aromatasa e inhíben los efectos del propionato de testosterona suprimiendo la conducta sexual masculina en ratas macho castradas. El efecto neto de la aminoglutatemida es que suprime la actividad cerebral y altera varios procesos metabólicos afectando la aromatización y por lo tanto la conducta sexual masculina (124,125).

Otros estudios han demostrado la posibilidad de que la aminoglutatemida estimúla a la hormona luteinizante al disminuír la concentración del estrógeno en el sistema

nervioso central. La aminoglutatemida disminuye las concentraciones locales de estradiol en el hipotálamo al bloquear la aromatización y al estimular la secreción de hormona luteinizante. Este dato sugiere que la aromatización en el sistema nervioso central es más importante que la de los tejidos periféricos (126).

Se ha demostrado que la hormona luteinizante y la hormona gonadotrofina coriónica inducen la actividad de la aromatasa en los testículos, y por lo tanto estimúlan la síntesis del estradiol. El efecto de la hormona luteinizante y de la gonadotrofina coriónica sobre la actividad de la aromatasa puede deberse al aumento en la síntesis de la aromatasa o bién al incremento en el consumo del substrato que es la testosterona (127).

Algunos estudios han demostrado que la administración diaria de gonadotrofina coriónica en ratas maduras e inmaduras tiene como resultado un incremento en la actividad de la hidroxiesteroide deshidrogenasa (127).

Dorring y Armstrong demostraron que las células de Sertoli de las ratas de veinte días de edad tienen la capacidad de sintetizar estradiol en presencia de la hormona folículo estimulante y de la testosterona, siendo que en las ratas adultas las células de Sertoli carecen de dicha capacidad, en respuesta a la acción de la hormona folículo estimulante (128).

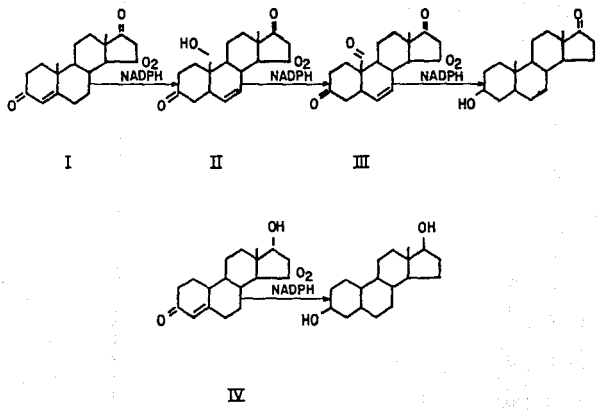


FIG: 28 PASOS PROPUESTOS EN LA REACCIÓN DE AROMATIZACIÓN.(121).

CONCLUSION

Los estudios incluidos en esta revisión muestran la relación de las hormonas esteroides con las funciones del Sistema Nervioso Central y la conducta sexual en la rata. En estos roedores esta conducta puede ser alterada después del nacimiento, esencialmente por la inyección de testosterona, sin embargo, el efecto de esta hormona es a través de su conversión a estradiol el cual realiza, efectivamente la virilización del hipotálamo.

Esto lleva a reconstruir los eventos que suceden en la rata neonatal en donde el testículo secreta testosterona, la cuál alcanza a través del plasma el hipotálamo, en donde el complejo multienzimático de la aromatasa la convierte a estradiol, el cuál realiza la virilización.

En el caso de las hembras la secreción de estradiol por el ovario, es tardía y no alcanza a tener efecto sobre el Sistema Nervioso Central.

BIBLIOGRAFIA

1.- Barr M. L. Introdution and neurohystology. In The human nervous system. Harper International edition. 8-23, 1975.

2.-Gayton A. C. Tratado de fisiología médica. Editorial Interamericana. Jackson Mississipi. 757- 766, 1979.

3.- Barr M. L. Regional anatomy of the central nervous system. In The human nervous system. Harper International edition: 155-161, 1975.

4.- Mc Ewen B. S., Jones J. K. and Pfaff D. W. Hormonal control of sexual behavior in the female rat: molecular cellular and neurochemical studies. Biol. of Rep. 36: 37-45 1987.

5.- Mc Ewen B. S., Jones K. J. and Pfaff D. W. The brain as a target for steroid hormones action. Ann. Rev. Neurocsi. 2: 65-112, 1979.

6.- O'Malley B.W. and Anthony R. Female steroid hormones and target cell nuclei. Science. 183: 610-620, 1974.

7.- Muller G.C. Steroid hormones action: Comments on the nature of the problem. In Gene regulation by steroid hormones (Roy A.K. and Clark J.H.eds.) Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin: 1-3, 1980.

8.- O'Malley B.W. and Schrader W.T. The receptors of steroid hormones. Sci. Am. : 32-43. 1976.

9.- Schrader T.W. Seleznev Y., Waine V. and O'Malley B.W. Steriod receptor subunit structure. In Gene regulation by steriod hormones (Royand A.K. and Clark J.H. eds.). Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin: 76-87, 1980.

10.- A.E.Kellie. Structure and nomenclature. In Biochemistry of steroid hormones (Makin H. L. J. eds.). Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh Melbourne: 1-16, 1975.

11.-Goad L. J. Cholesterol biosynthesis and metabolism. In Biochemistry of steroid hormones (Makin H. L. J. eds.) Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh Melbourne: 17-46, 1975.

12.- Gower D. B. Biosynthesis of the corticosteroids. In Biochemistry of steroid hormones (Makin H. L. J. eds.) Blackwell Scientific Publications, Oxford, London. Edinburgh Melbourne: 47-75, 1975.

13.- Gower D. B. and Fotherby K. Biosynthesis of the androgens and oestrogens. In Biochemistry of steroid hormones (Makin H. L. J. eds.) Blackwell Scientific Publications Oxford, London, Edinburgh, Melbourne: 77-103, 1975.

14.- Longcope C. W., Drich W. and Sawin C. T. The secretions of estrone and estradiol - 17β by human testis. Steroids. 20: 439-448, 1972.

15.- Ryan K. J. and Petro Z. Steroid biosynthesis by human ovarian granulosa and theca cells. J. Clin. Endocr. Metab. 26: 46-64, 1966.

16.-Bernardo A. H. Fisiologia Humana. Editorial el Ateneo Mexico, Barcelona, Madrid, Bogota: 628-633, 1974.

17.- Beach F. A. Hormonal modification of sexually dimorphic beavior. Psiconeuroendocrinol. 1: 3-23, 1975.

18.- Fierko B. Perinatal androgen action and the diferentiation of the hipotalamus. In growth and development on the brain (Brazier M. A. B. ed.) Raven Press, New York: 117-137, 1975.

19.- Gorski R. A. Gonadal hormones and the perinatal development of neuroendocrine function. In Frontiers in Neuroendocrino. (Martini L. and Ganong W. F. eds.) Oxford University Press, New York. 237-290, 1971.

20.- Quadagno D. M., Briscue R. and Quadagno J. S. Effect of perinatal gonadal hormones on selected non sexual behavior patterns. A critical assesment of the non human literature. Psychol. Bull 84 : 62-80, 1977.

21.- Matuszczyk J. V., Fernandez G. A. and Larsson K. Sexual orientation, proceptivity and receptivity in the male rat as a function of neonatal hormonal manipulation. Horm. Behav. 22: 362-378, 1988.

22.- Roffi J. and Fouzia Ch. Testicular hormones during the first few hours after birth augment the tendency of adult male rats to mount receptive females. Physiol. Behav. 19 : 625-628, 1987.

23.-Brown-Grant K. Steroid hormone administration and gonadotrophin secretion in the gonadectomized rat. J. Endocrinol. 62:319-332, 1974.

24.- Mennin S. P. and Gorski R. A. Effects of ovarian steroids on plasma LH in normal and persitent estrous adult female rats. Endocrinol. 96: 486-491,1975.

25.- Gorski R. A. and Wagner J. W. Gonadal activity and sexual differentiation of the hypotalamus. Endocrinol. 76: 226-239, 1965.

26.- Harris G. W. Sex hormones, brain development and brain function. Endocrinol. 75: 627-648, 1964.

27.- Harris G. W. and Levin S. Sexual differentiation of the brain and its experimental control. J. Physiol. 181: 379-400 1965.

28.- Barraclough C. A. and Gorski R. A. Evidence that the hypotalamus in responsible for androgen-induced sterility in the female rat. Endocrinol. 68: 68-79, 1961.

29.- Barraclough C. A. and Gorski R. A. Studies on mating behavior in the androgen-sterilized rat and their relation to the hypotalamic regulation of sexual behavior in the female rat. J. Endocrinol. 25: 175-182, 1962.

30.- Tarttelin M. F. Early prenatal treatment of ewes with testosterone completely masculinises external genitalia of female off spring but has no effects on early body weight changes. Acta endocrinol. (Copenh) 113: 153-160, 1986.

31.- Olsen K. L. Acomparison of the effects of thre androgens on sexual differentiation in female hamsters . Physiol. Behav. 42: 569-573, 1988.

32.-Tarttelin M. F., Shryne J. E. and Gorsky R. A. Effects of testosterone propionate treatment of neonatally ovariectomized rats on growth and subsequent responsiveness to oestrogen . Acta Endocrinol. 82: 652-660, 1976.

33.- Feder H. H. and Whalen R. E. Feminine behavior in neonatally castrated and estrogen treated male rats. Science 147 : 306-307, 1964.

34.- Gerall A. A.,Hendricks S. E. and Bounds T. W. Evaluation of the effects of early castration in male rats

on adult sexual behavior. J. Comp. Physiol. 64: 206-212, 1967.

35.- Grady K. L., Phoenix C. H. and Young W. C. Role of the developing rats testis in diferentiation on the neural tisuess mediating mating behavior. J. Comp. Physiol 59: 176-182, 1965.

36.- Mc. Ewen B. S., Pfaff D. W. and Zigmond R. E. Factors influencing sex hormone uptake by rat brain regions . II.Effects of neonatal treatment and hypophysectomy on testosterone uptake . Brain Res. 21:17-28, 1970.

37.- Gorski R. A. The neuroendocrinology of reproduction and overview. Biol. Reprod. 20: 111-127, 1979.

38.- Chabli A., Schaeffer Ch. and Aron C. L. Lordosis inhibiting effects of endogenous progesterone in the male rat primed with estrogen. Physiol. Behav. 45: 1007-1010, 1989.

39.-Jones K. J., Mc Ewen B. S. and Pfaff D. W. Quantitative assesment of early and discontinuous estradiol-induced effects on ventromedial hypotalamic and preoptic area proteins in female rat brain. Neuroendocrinol. 48: 561-568, 1988.

40.- Moss R. L. and Mc Cann S. M. Induction of mating behavior in rats by luteinizing hormone-releasing factor . Science 181: 171-179, 1973.

41.- Meyerson J. B., Berg M. and Johansson B. Neonatal naltrexone treatment effects on sexual and exploratory behavior in male and female rats. Pharmaco. Biochem. Behav. 31: 63-67 1988.

42.- Södersten P. and Eneroth P. Activation of sexual behavior in castrated rats: The role of oestradiol. J. Endocrinol. 111 455-462, 1986.

43.- Fielder T. J., Peacock N. R., Mc Givern R. F., Swerdloff R. S. and Bhasin S. Testosterone dose-dependency of sexual and nonsexual behaviors in the gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated male rat. J. Androl. 10 :167-173 1989.

44.-Brujin M. and Brookman M. Sexual interactions between estrous female rats and castrated male rats with testosterone propionate or estradiol benzoate. Physiol. Behav. 43 35-39, 1988.

45 .- Södersten P. and Eneroth P. Dissociation between the ovarian factor controling sexual receptivity and preovulatory secretion of LH in cyclic female rats. J. Endocr. 112 :133-138, 1987.

46.- Maclusky N. J., Krey L. C., Parsons B., Merriam G. R., Loriaux D. L., Pfeiffer D. G., and Naftolin F. Are catechol oestrogens obligatory mediators of oestrogen action in the central nervous system ?. Potencies of natural and synthetic

oestrogens for induction of gonadotrophin released and female sexual behavior in the rat. J. Endocr. 110: 499-505, 1986.

47.- Shulman D. I., Sweetland M., Duckett G. and Root W. A. Effect of estrogen on the growth hormone (GH), secretory response to GH-releasing factor in the castrated adult female rat in vivo. Endocrinol. 120: 1047-1051, 1987.

48.- Johnstan P. and Davidson J. M. Intracerebral androgens and sexual behavior in the male rat. Horm. Behav. 3: 345-357 1972.

49.- Nance D. M., Shryne J. and Gorski R. A. Facilitation of female sexual behavior in male rats by septal lesions: An interaction with estrogen. Horm. Behav. 6: 289-299, 1975.

50.- Gorski. R. A. Influence of age on the response to perinatal administration of a low dose of androgen. Endocrinol. 82: 1001-1004, 1968.

51.- Harding C. F. and Feder H. H. Relation between individual differences in sexual behavior and plasme testosterone levels in the guinea pig. J. Endocrinol. 76: 421-249, 1978.

52.- Södersten P. Effects of anti-oestrogen treatment of neonatal male rats on lordosis behavior and mounting behavior in the adult. J. Endocrinol. 76: 241-249, 1978.

53.- Sodersten P. Lordosis behavior in inmature male rats. J.Endocrinol. 79: 233-240, 1978.

54.- Sodersten P. Mounting behavior and lordosis behavior in castrated male rats treated with testosterone propionate, or with estradiol benzoate or dihidrotestosterone in combination with testosterone propionate. Horm. Behav. 6: 109-126, 1975.

55.- Naftolin F., Ryan K. J., Davies I. J., Reddy U. V., Khun M. Petro Z., White R., Takaoka Y. and Naftolin. L. The formation of estrogen by central neuroendocrine tissues. Rec. Prog. Horm. Res. 31: 295-319, 1975.

56.- Goldfoot D. A., Feder H. H. and Goy R. W. Development of bisexuality in female rat treated neonatally with androstenedione. J. Comp. Physiol. Psychol. 67: 41-45, 1969.

57.- Meyerson B. J. and Lindstrom L. Effects of an oestrogen antagonist etamoxitriphetol (MER-25) on oestrus behavior in rats. Acta Endocrinol.(Copenh) 59: 41-48, 1968.

58.- Komisaruk B. R. and Beyer C. Differential antagonism by MER-25 on behavioral and morphological effects of estradiol benzoate in rats. Horm. Behav. 3: 63-70, 1972.

59.- Legan S. J., Coon G. A. and Karsch F. J. Role of estrogen as initiator of daily LH surges in the ovariectomized rat. Endocrinol. 96: 50-56, 1975.

60.- Södersten P. and Larsson K. Lordosis behavior in castrated male rats treated with estradiol benzoate or testosterone propionate in combination with and estrogen antagonist, MER-25 and intact male rats. Horm. Behav. 5: 13-18, 1974.

61.- Södersten P. Effects and estrogen antagonist MER-25, on mounting behavior and lordosis behavior in the female rats. Horm. Behav. 5: 111-121, 1974.

62.- Mc Gill T. E. Neonatal androgen and sexual behavior in female house mice. Horm. Behav. 5: 19-31, 1974.

63.- Henderson S.R., Baker C. and Fink G. Oestradiol-17 and pituitary responsiveness to luteinizing hormone releasing hormone in the rat. A study using rectangular pulses of oestradiol-17 monitored by nonchromatografic radioinmunoassay. J. Endocrinol. 73: 455-462, 1977.

64.- Södersten P. and Hansen S. Effects of castration and testosterone or estradiol replacement treatment in neonatal rats by mounting behavior in the adult. J. Endocrinol. 76: 251-260, 1978.

65.- Gerrall A., Mc Murray A. and Farral A. Supression of development of female hamster behavior by implants of testosterone and nonaromatizable androgens administered neonatally. J. Endocrinol. 67: 439-440, 1975.

66.- Mc Ewen B. S., Lieberburg I., Chaptal C. and Luine L. C. Aromatization important for sexual diferentiation of the rat brain. Horm. Behav. 9: 244-253, 1977.

67.- Both J. E. Effects of neonatal anti-oestrogen treatment of the development of sexual behavior in male rats. Physiol. Behav. 19: 35-39, 1977.

68.- Vreeburg J. T. and Vander Veert P. D. Inhibition of central defeminization but not mazculinization in male rats by inhibition of oestrogen biosynthesis. J. Endocrinol. 74: 375-382, 1977.

69.- Booth J. E. Effects of the aromatization inhibitor androst-4-ene-3,6,17-triona on sexual differentiation induced by testosterone in the neonatally castrated rat. J. Endocrinol. 79: 69-76, 1978.

70.- Södersten P., Hansen S., Eneroth P. and Wilson C.A. Testosterone in the control of rat sexual behavior. J. Steroid. Biochem. 12: 337-346, 1978.

71.-Södersten P. Effects of anti-oestrogen treatment of neonatal male rats on lordosis behavior and mounting behavior in the adult J. Endocrinol. 76: 241-249, 1978.

72.- Gerrall A. A. Dunlap J. L. and Henddricks S. E. Effect on ovarian secretions on female behavior potential in the rat. J. Comp. Physiol. 82: 449-465, 1973.

73.- Södersten P. Lordosis behavior in male, female and androgenized female rats. J. Endocrinol. 79: 409-420, 1976.

74.- Södersten P. and Larsson K. Lordosis behavior in castrated male rats treated with estradiol benzoate or testosterone propionate in combination with an estrogen antagonist, MER-25 and intact male rats. Horm. Behav. 5: 13-18, 1974.

75.- Södersten P. Mounting behavior in the female rat during the estrous cycle, after ovariectomy and after oestrogen or testosterone admonistration. Horm. Behav. 4: 307-320, 1972.

76.- Lerner L. J. Hormone antagonist: Inhibition of specific activities of estrogen and androgen. Recent Progr. Horm. Res. 20: 435-490, 1972.

77.- Bermant G. and Davidson J. M. Neuroendocrine mechanisms and integration. In: Biological bases of sexual behavior. (Harper and Row publishers.) New York, Evanston, San Francisco, London. 6: 151-177, 1974.

78.- Davidson J. M. Activation of male rats sexual behavior by intracerebral implantation of androgen. Endocrinol. 79: 783-794, 1966.

79.- Herman L. and Larsson K. Impairment of mating behavior in male rats following lesions in the preoptic anterior hypotalamic. Brain Res. 3: 248-263, 1966.

80.- Singer J. Hypotalamic control of male and female sexual behavior in female rats. J. Comp. Physiol. Psychol. 66: 738-742, 1968.

81.- Dwight M. and Gorski R. A. Septal lesions effects on lordosis behavior and pattern of gonadotropin release. Horm. Behav. 5: 73-81, 1974.

82.- Bloch G. J. and Ganong N. E. Lesions of the brain and the onset of puberty in the female rat. Endocrinol. 89 898-901, 1971.

83.- Ramaley J. A. and Gorski R. A. The effect of hypotalamic lesions upon puberty in the female rat. Acta Endocrinol.(Copenh) 56: 661-674, 1976.

84.- Elwers M. and Critchlow V. Precocious ovarian stimulation following hypotalamic and amigdaloid lesions in rats. Am. J. Physiol. 198: 381-385, 1960.

85.- Docke F., Lemke M. and Okrasa R. Studies on the medio cortical amygdala in the inmature female rat Neuroendocrinol. 20: 166-175, 1976.

86.- Elwers M. and Critchlow V. Precocious ovarian stimulation following interruption of stria terminalis Am. J. Physiol. 201: 281-284, 1961.

87.- Zorrow M. R. and Denenberg V. H. Androgen induced precocious puberty in the female rat and its inhibition by hippocampal lesion. Endocrinol 84: 14-19, 1969.

88.- Goldfoot D. A. and Baum M. J. Advancement of spermatogenesis and testosteron production in the prepuberal ferret following hypotalamic lesions. Acta Endocrinol. (Copenh). Suppl. 153: 25-26, 1971.

89.- Collu R., Motta M. Mussa R. and Martini L. Effect of hypotalamic differentiations on puberty in the male rat. Endocrinol. 94: 1496-1501, 1974.

90.- Velasco M. E. and Taleinisk S. Effect of hippocampal stimulation on the released of gonadotropin. Endocrinol. 85: 1154-1159, 1969.

91.- Parker C. R. and Mahesh V. B. Hormonal events surrounding the natural onsent of puberty in famale rats. Biol. Reprod. 14: 347-353, 1976.

92.- Turkenburg J. L., Swaab D. F., Endert E., Louwerse A. L. and Van der Poll N. E. Effects of lesions of sexual dimorphic nucleus on sexual behavior of testosterone-treated female wistar rats. Brain Res. Bull. 21: 215-224, 1988.

93.- Toru R. S. and Howard M. Sexual behavior in the female rat following removal of the vomeronasal organ. Physiol. Behav. 38: 81-87, 1986.

94.- Harris G. W. and Michael R. P. The activation of sexual behavior by hypotalamic implants of oestrogen. J. Physiol. 171: 275-301, 1964.

95.- Paika Y. S. and Sawyer C. H. Induction of estrous behavior in rabbits by hipotalamic implants of testosterone. Am. J. Physiol. 211: 225-228, 1966.

96.- Lisk R. D. Neural localization for androgen activation of copulatory behavior in the rat. Endocrinol. 80: 754-761, 1967.

97.- Ross J. W., Gorski R.A. and Sawyer C. H. Effects of cortical stimulation on estrous behavior in estrogen-primed ovariectomized rats. Endocrinol. 93: 20-25, 1973.

98.- Clemens L., Wallen K. and Gorski R. A. Mating behavior: facilitation in the female rat after castrated aplication of potassium chloride. Science 157 : 1208-1209, 1967.

99.- Korenbrot C. and Paup D. C. Effects of testosterone propionate or dihidrotestosterone propionate on plasma FSH and LH levels in neonatal rats and on sexual differentiation of the brain. Endocrinol. 97: 709-717, 1975.

100.- Tarttelin M.F., Shryne J. E. and Gorski R. A. Patterns of body weight change in rats following neonatal hormone manipulation : A "critical period" for androgen-induced growth increases. Acta Endocrinol. 78: 177-191, 1975.

101.- Greenstein B. D. and Adcock I. M. Oestrogen receptors and effects of oestradiol administration on mRNA synthesis in the limbic system of the neonatal female rat. J. Endocrinol. 120: 83-88, 1989.

102.- Jost A., Vigier B. et al. Studies on sex differentiation in mammals. Recent. Prog. Horm. Res. 29: 1-3, 1974.

103.- Reddy V. R., Naftolin F. and Ryan K.J. Conversion of androstenedione to estrone by neural tissues from fetal and neonatal rats. Endocrinol. 94: 117-121, 1974.

104.- Westley B. R. and Salaman D. F. Nuclear binding of the oestrogen receptor of neonatal rat brain, after injection of oestrogen and androgens : localization and sex differences. Brain Res. 119: 375-388, 1977.

105.- Resko J. A., Feder H. H. and Gay R. W. Androgen concentrations in plasma and testis of developing rats. J. Endocrinol. 40: 485-491, 1968.

106.- Wooley D. E., Holinka C. F. et al. Changes in H-estradiol distribution with development in the rat. Endocrinol. 84: 157-161, 1969.

107.- Arai Y. and Gorski R. A. Critical exposure time for androgenization of the developing hypotalamus in the female rat. Endocrinol. 82: 1010-1014, 1968.

108.- Dorner G., Docke F. and Hinz G. Paradoxical effects of estrogen on brain differentiation. Neuroendocrinol. 7: 146-155, 1971.

109.- Booth J. E. Sexual behavior of male rats injected with the anti-oestrogen Mer-25 during infancy. Physiol. Behav. 19: 35-39, 1977.

110.- Weiz J. and Gibbs C. Metabolites of testosterone in the brain of the newborn female rat after on injection of tritiated testosterone. Neuroendocrinol. 14: 72-86, 1974.

111.- Raynaud J. P. Influence of rat estradiol binding plasma protein (EBP) on uterotrophic activity. Steroids 21: 249-258, 1973.

112.- Kaye M. A. The ontogeny of estrogen receptors. Biochem. Action Horm. 5: 149-197, 1978.

113.- Soloff M. S., Creange J. E. and Potts G. O. Unique estrogen-binding properties of rat pregnancy plasma. Endocrinol. 88: 427-431, 1971.

114.- Raynaud J. P., Mercier Bodard and Baulieu E. Rat estradiol binding plasma protein (EBP). Steroids 18: 767-788, 1971.

115.- Crews D. Psychobiology of reptilian reproduction. Science 189: 1056-165, 1975.

116.- Naftolin F., Davies K. J., Reedy V., Flores F., Petro Z. and Khun M. The formation of estrogen by central neuroendocrine tissues. Recent. Prog. Horm. Res. 31: 295-319, 1975.

117.- Schleicher G., Stumpf W. E., Morin J. K. and Drews U. Sites of aromatization of testosterone in forebrain of male, female and androgen receptor-deficient Tfm mice: on autoradiographic study. Brain Res. 397: 290-296, 1986.

118.- Roselli C. E. and Resko J. A. The distribution and regulation of aromatase activity in the central nervous system. Steroids 50: 495-507, 1987.

119.- Michnovicz J. J., Hahn E. F. and Fishman J. 19-hidroxylation and aromatization of androgens in the developing rat brain. Endocrinol. 121: 1209-1214, 1987.

120.- Ryan K. J., Canick J. A., Vaccaro K. J. and Leeman S. E. The aromatization of androgens by primary monolayer cultures of fetal rat hypotalamus. Endocrinol. 100: 250-253, 1977.

121.- Pfaff D. W. and Zigmond R. E. Neonatal androgen effects on sexual and nonsexual behavior of adult rats tested under various hormones regimes. Neuroendocrinol. 7: 129-1545,1971.

122.- Booth J. E. Sexual behavior of neonatally castrated rats inyected during infancy with oestrogen and dihidrotestosterone. Physiol. Behav. 72: 135-141, 1977.

123.- Wade G. N. Sex hormones regulatory behaviors and body weigth. In: Advances in the study behavior. (Rosenblatt J.

S., Hinde R. A. and Shaw E. eds.) Academic Press, New York. 201-276, 1976.

124.- Chakraborty J., Hopkins R. and Parke D. V. Inhibition studies on the aromatization of androst-4-ene-3, 17-diona by human placental microsomal preparations. J. Biochem. 130: 19-20, 1972.

125.- Morali G., Larsson K. and Beyer C. Inhibition of testosterone-induced sexual behavior in the castrated male rat by aromatase blockers. Horm. Behav. 9: 203-213, 1977.

126.- Worgul T. J., Santen R. J., Samojlik G., Irwin G. and Falvo R. E. Evidence that brain aromatization regulates LH secretion in the male dog. Am. J. Physiol. 241: E246-E250, 1981.

127.- Wiebe J. P. Steroidogenesis in rat Leyding cells: effect of gonadotropins on the activity of 5-ene and 5-ene-3 and 3-hidroxiesteroid dehydrogenases during sexual maturation. Endocrinol. 102: 775-783, 1978.

128.- Dorrington J. H., Fritz I. B. and Armstrong D. T. Control of testicular estrogen synthesis. Biol. Reprod. 18: 55-64, 1978.

129.- Morali G., Lemus Ana E., Oropeza M., Garcia G. and Perez-Palacios G. Induction of male sexual behavior by Norethisterone: Role of its A-ring reduced metabolites.

130.- Beyer C., Larsson K., Perez-Palacios G. and Morali G. Androgen structure and male sexual behavior in the castrated rat. Horm. Behav. 4: 99-108; 1973.

131.- Larsson K., Sodersten P. and Beyer C. Sexual behavior in male rats treated with estrogen in combination with dihydrotestosterone. Horm. Behav. 4: 289-299, 1973.

132.- Morali G., Larsson K. and Beyer C. Inhibition of testosterone-induced sexual behavior in the castrated male rat by aromatase blockers. Horm. Behav. 9: 203-213, 1977.

133.- Morali G., Larsson K., Perez-Palacios G. and Beyer C. Testosterone, androstenedione and androstenediol: Effects on the initiation of mating behavior of inexperienced castrated male rats. Horm. Behav. 5: 103-110, 1974.