

Óscar González Flores, Marcos García Juárez y Raymundo Domínguez Ordóñez



Las **hormonas** y la **conducta sexual femenina**

El Dr. Carlos Beyer y su grupo de colaboradores hemos abordado el estudio de la conducta sexual femenina como un modelo para explorar los mecanismos celulares y moleculares activados por diferentes compuestos, como hormonas esteroides y péptidos, entre otros. En este artículo sólo describimos algunos resultados que han contribuido a la comprensión de los mecanismos que regulan la conducta sexual femenina en la rata.



Introducción

La conducta sexual femenina ha sido estudiada desde muchas perspectivas y en diferentes campos del conocimiento. Algunos científicos la han analizado desde un punto de vista conductual; otros, desde una perspectiva comparativa; algunos más, desde un enfoque evolutivo; en nuestro caso particular, la hemos utilizado como una herramienta para estudiar los mecanismos celulares y moleculares activados por diferentes compuestos.

Descripción de la conducta sexual femenina

Durante la actividad sexual, las hembras de los roedores presentan tres patrones: atractividad, proceptividad y receptividad. La atractividad comprende eventos no conductuales, como la emisión de señales odoríferas (feromonas) que hacen atractiva a la hembra para un

macho sexualmente activo. La proceptividad engloba una serie de patrones motores que la hembra realiza y que están dirigidos al macho para atraerlo y eventualmente copular con él. Los patrones más evidentes de la proceptividad son los brinco que la hembra realiza sobre sus cuatro patas y finaliza adoptando una postura de inmovilidad, o bien, las carreras cortas en forma de zig-zag que terminan abruptamente con la inmovilidad de la hembra. El tercer patrón proceptivo es el orejeo, caracterizado por un movimiento de alta frecuencia de la cabeza que provoca la vibración de las orejas. Por

otro lado, el patrón conductual de receptividad sexual más representativo de una hembra en estro consiste en la dorsiflexión de la región lumbar de la columna vertebral, seguida por la elevación de la región perianal y un movimiento lateral de la cola (conducta de lordosis).

Regulación hormonal de la conducta sexual femenina

La inducción de la conducta sexual femenina depende de la secreción, desde los ovarios, de hormonas como el estradiol y, horas después, la progesterona; este evento está sincronizado con la ovulación. Dicha conducta se presenta cada cuatro o cinco días, cuando ambas hormonas vuelven a alcanzar sus niveles máximos.

Se ha demostrado que la remoción de los ovarios (ovariectomía) produce una disminución inmediata en la concentración de estas hormonas y, por lo tanto, se deja de producir la conducta sexual femenina. Sin em-





bargo, la administración exógena de estradiol, seguida de 18 a 40 horas por progesterona, restaura la expresión de dicha conducta. Si la ovariectomía se realiza cuando ya ha ocurrido la liberación máxima de estradiol, pero antes de que ocurra el pico preovulatorio de progesterona, no se presenta el despliegue normal de la conducta sexual femenina. No obstante, si al momento de la ovariectomía se administra progesterona, la conducta sexual femenina se facilita de manera normal.

A la fecha se ha demostrado que el estradiol, al unirse a sus receptores intracelulares localizados en el cerebro, induce la síntesis de receptores de la progesterona, y la unión de la progesterona con su receptor facilita la expresión de la conducta sexual femenina.

En estudios sistemáticos dirigidos por el Dr. Beyer en la década de 1970, se mostró que la conducta sexual femenina en roedores podría ser inducida mediante la inyección de dosis repetidas de estrógenos, como el estradiol. Otros estudios también revelaron que la expresión de los componentes de la conducta sexual es

de-pendiente de la dosis de estradiol, ya que con dosis altas la intensidad de la lordosis es mayor. De manera similar, la frecuencia con la que la hembra presenta algunas conductas proceptivas se relaciona con la dosis de estradiol, aunque estas conductas han sido mayormente atribuidas al efecto de la progesterona. Además, en ratas ovariectomizadas tratadas con dosis altas de estradiol, se prolonga la duración del periodo de receptividad; es decir, la duración de la conducta sexual femenina es más larga cuando se administra solamente estradiol y es más corta cuando se adiciona progesterona.

Por otro lado, se sabe que la progesterona es rápidamente metabolizada en el sistema nervioso central a progestinas reducidas en el anillo A (también conocidas como neuroesteroides). Estos metabolitos carecen de afinidad por el receptor a progesterona intracelular y por lo tanto no tienen efectos genómicos; sin embargo, adquieren nuevas propiedades, como la capacidad de interactuar con algunos componentes de la membrana celular (véase la Figura 1). Así, algunos experimentos

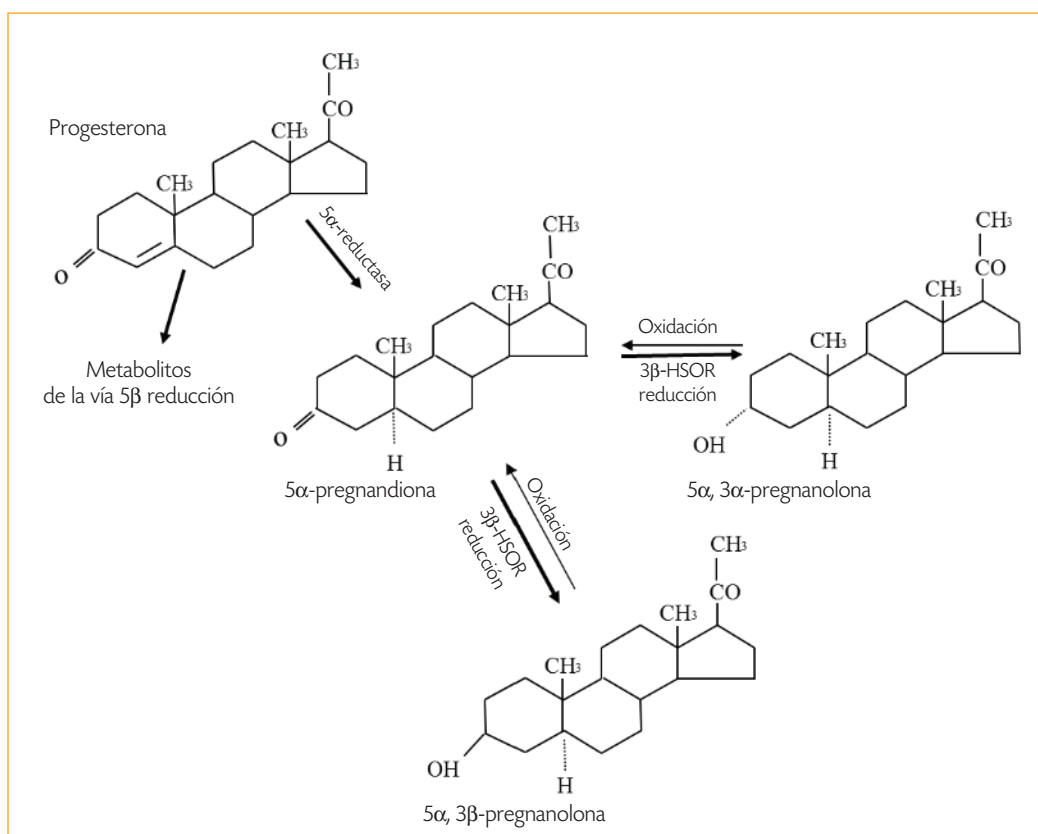
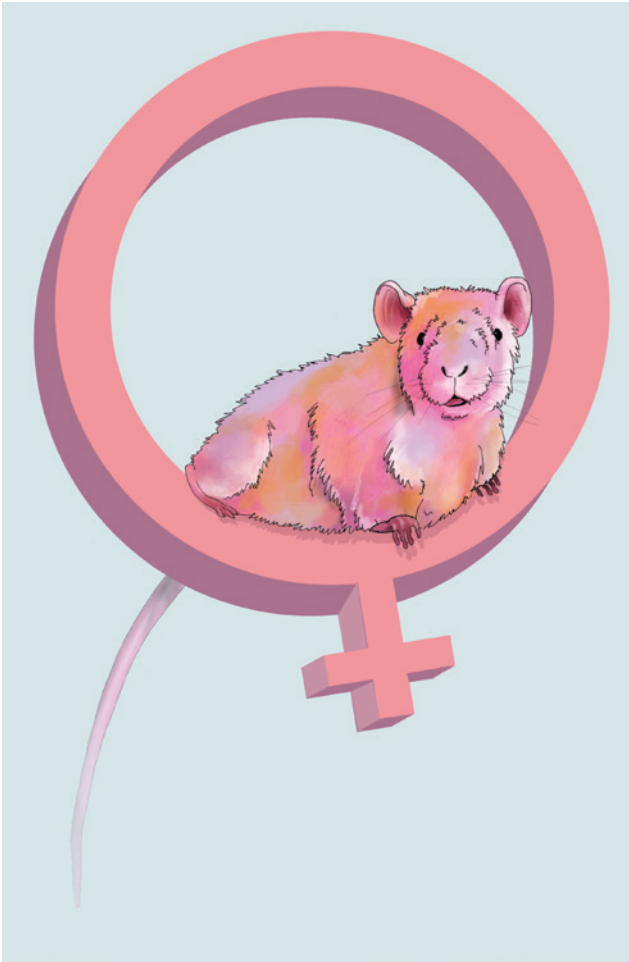


Figura 1. Metabolismo de la progesterona. Ésta es convertida en el sistema nervioso central principalmente a metabolitos 5α reducidos en el anillo A por la acción de enzimas reductasas.



mostraron que la administración intracerebral o intravenosa de esas progestinas a la rata ovariectomizada y pretratada con estradiol indujo una intensa expresión de la conducta de lordosis, inclusive de manera más eficaz que la progesterona. Estos hallazgos generaron importantes preguntas sobre dónde y cómo están actuando esos compuestos para facilitar la conducta sexual femenina.

Otros hallazgos mostraron que la conducta sexual femenina también puede ser facilitada por compuestos con estructuras químicas no esteroideas y, por lo tanto, no muestran afinidad por el receptor a progesterona. Así, parece que la conducta sexual femenina es activada a través de una “comunicación cruzada” entre compuestos que ejercen su efecto intracelularmente, como las hormonas esteroideas, y aquellos que no penetran a la célula y ejercen su efecto a partir de unirse a receptores ubicados en la membrana celular.

Mecanismos celulares involucrados en la facilitación de la conducta sexual femenina

Los mecanismos celulares propuestos en la facilitación de la conducta sexual femenina por diferentes hormonas inicialmente fueron clasificados en genómicos y membranales, según la naturaleza de la hormona y los tipos de receptores involucrados. Actualmente, se ha propuesto que algunos compuestos, diferentes a los esteroides, ejercen su efecto sobre receptores membranales y activan o inhiben indirectamente, a través de esa comunicación cruzada, a los receptores a esteroides intracelulares.

En esta sección se describirán algunos de los modelos que se han propuesto en la regulación de la conducta sexual femenina en la rata, en donde nosotros, además de extender la lista de compuestos que activan al receptor de progesterona, proponemos que una proteína (de la familia de la tirosina cinasa, la Src) anclada a la membrana celular, y a través de una comunicación cruzada con los receptores a esteroides, podría tener un papel esencial en la regulación de la conducta sexual femenina inducida por diferentes compuestos.

Receptores a esteroides

Los mecanismos celulares involucrados en la regulación de la conducta sexual femenina requieren de la participación de los receptores a esteroides. Así, los receptores a estrógenos y los de progesterona son factores de transcripción, por lo que ejercen sus efectos directamente sobre el genoma promoviendo la síntesis de proteínas. Se han caracterizado dos tipos funcionales para cada tipo de receptor: α y β para los de estrógenos, A y B para los de progesterona.

En las áreas cerebrales relacionadas con la regulación de la conducta sexual femenina, se han encontrado tanto el receptor a estrógenos como el receptor de progesterona. Sin embargo, los efectos que éstos producen en esas áreas son temporalmente diferentes, ya que el receptor de estrógenos debe permanecer unido al estradiol durante un largo periodo (18 a 24 horas) para inducir la síntesis del receptor de progesterona. Además, tras la administración de antagonistas para cada receptor, se han podido bloquear los efectos genómicos que ejerce cada uno de ellos y, así, se han determina-



do los efectos diferenciales que tienen sobre diversos procesos. Por ejemplo, existen datos que señalan que el receptor de estrógenos α participa en el efecto de los estrógenos para la expresión de la conducta sexual femenina.

Mecanismo genómico

El mecanismo genómico fue propuesto para explicar la activación de la conducta sexual femenina por esteroides. Se consideran fundamentalmente dos pasos: el primero consiste en que la hormona atraviesa la membrana celular por difusión pasiva, y una vez dentro de la célula se une a su receptor, formando así un complejo hormona-receptor activo. En el segundo paso, ese complejo va del citoplasma al núcleo, en donde se une al ADN y promueve la síntesis de proteínas. Este modelo es válido para los efectos preparadores del estradiol, ya que, como se mencionó, se requiere de un periodo largo (18 a 24 horas) para que el complejo estrógeno-receptor prepare al tejido nervioso para la expresión de la conducta sexual femenina. Sin embargo, una vez “preparado” el sustrato neural, la conducta se “dispara” por la progesterona u otros compuestos no esteroideos que actúan a nivel de la membrana celular.

Comunicación cruzada

Como se comentó en secciones anteriores, el grupo del Dr. Beyer fue el primero en proponer el modelo de la comunicación cruzada entre receptores a esteroides y compuestos que ejercen sus efectos en la membrana celular para la facilitación de la conducta sexual femenina (véase la Figura 2). Este modelo consiste en que la

administración de estrógenos promueve la síntesis de proteínas, entre ellas, receptores de progesterona, que se encuentran en estado inactivo. Este modelo propone que los receptores a progesterona se activan naturalmente por la hormona, pero también pueden hacerlo otros compuestos no esteroideos al actuar sobre sus receptores membranales. Con esta idea, en la actualidad se ha propuesto al receptor de progesterona como el mediador molecular común entre ambos mecanismos. Particularmente, los compuestos no esteroideos tienen características moleculares muy diversas; sin embargo, promueven la activación de enzimas llamadas cinasas, que producen un efecto conocido como fosforilación del receptor de progesterona.

Participación de la tirosina cinasa Src en la regulación de la conducta sexual femenina

Existen varias enzimas que fosforilan diferentes proteínas que se agrupan bajo el término cinasas. La Src forma parte de la familia de la tirosina cinasa anclada a la membrana celular y es una vía de señalización que hemos estudiado en la regulación de la conducta sexual femenina. Esta molécula tiene la particularidad de que en su estado activo permite la unión del receptor de estrógenos en un sitio de la molécula denominado SH2, y al receptor de progesterona en el sitio SH3 de la misma molécula (Figura 3). Así, una vez formado este complejo enzima/receptores, activará a la MAPcinasa

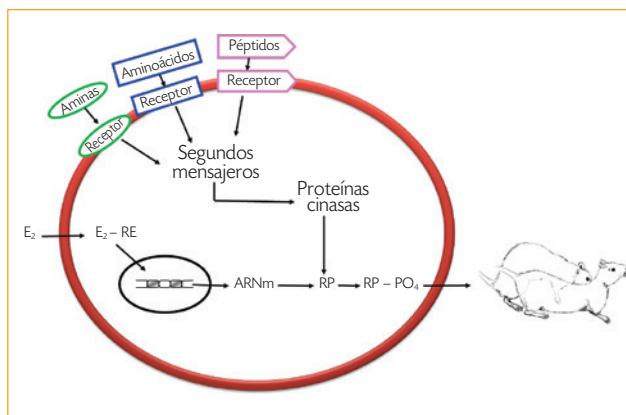


Figura 2. Modelo de comunicación cruzada entre los mecanismos membranal y genómico. Compuestos que ejercen su efecto sobre la membrana de las células involucradas en la activación de la conducta sexual femenina: E₂, estradiol; E₂ - RE, complejo estradiol-receptor de estrógenos; ARNm, ácido ribonucleico mensajero; RP, receptor de la progesterona; RP - PO₄, receptor de la progesterona fosforilado.

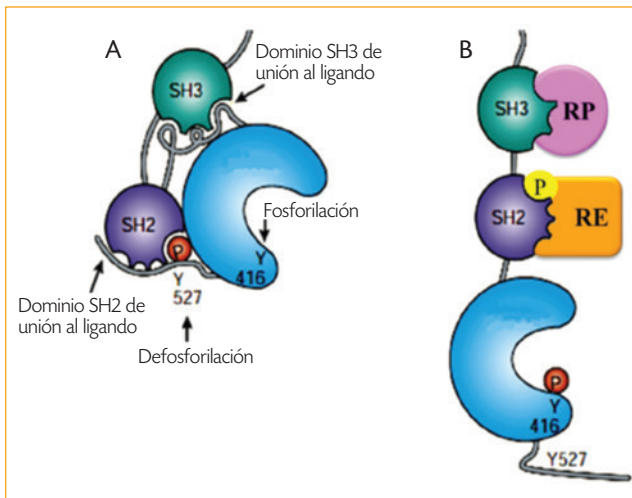


Figura 3. Activación de la cinasa Src. A) conformación inactiva de la cinasa Src; B) conformación activa de la cinasa Src, el receptor de la progesterona (RP) se une al dominio SH3 y el receptor de estrógenos (RE) se une al dominio SH2. Modificado desde Martín GS, 2001.

(MAPK) para que finalmente fosforile a diversas proteínas y en consecuencia se produzca la función celular. El proceso es complejo y, naturalmente, la conducta sexual femenina no es el resultado exclusivo de la fosforilación de un receptor, sino que involucra una serie de cambios en todo el organismo. Sin embargo, a nivel del sistema nervioso central, donde se integra esta conducta, éstos podrían ser los mecanismos involucrados.

Conclusión

En este artículo hemos resaltado brevemente los trabajos que han contribuido al entendimiento de la modulación del sistema nervioso central a través de diferentes hormonas y mecanismos, utilizando para ello el modelo de la conducta sexual femenina. Existe evidencia considerable acerca de la capacidad del estradiol y de la progesterona, así como de otras moléculas con diferentes estructuras, para activar vías de señalización intracelular tanto en el cerebro como en tejidos periféricos. De tal manera, cuando son administrados los compuestos que actúan directamente sobre receptores membranales o sobre receptores intracelulares, son capaces de generar una comunicación cruzada, lo que provoca el incremento de la señal que resulta en una respuesta amplificada en neuronas específicas.

Óscar González Flores es doctor en Biología de la Reproducción e investigador del Centro Carlos Beyer de Investigación en Reproducción Animal, del Cinvestav y la Universidad Autónoma de Tlaxcala. Actualmente es miembro de Sistema Nacional de Investigadores, nivel II. Sus líneas de investigación abarcan la neuroendocrinología de la reproducción, el estudio de los mecanismos moleculares de acción de las hormonas esteroides y los efectos neuroprotectores de esteroides ante un episodio de isquemia cerebral global.
oglezflo@gmail.com

Marcos García Juárez es doctor en Ciencias Fisiológicas. Actualmente trabaja en el estudio de los efectos neuroprotectores de esteroides ante un episodio de isquemia cerebral global, en el Centro Carlos Beyer de Investigación en Reproducción Animal, del Cinvestav y la Universidad Autónoma de Tlaxcala.
garcia_juarez_marcos@yahoo.com.mx

Raymundo Domínguez Ordóñez es maestro en Ciencias Biológicas y actualmente cursa el doctorado en Ciencias Biológicas en el Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta. Estudia los mecanismos celulares involucrados en la estimulación de la conducta de lordosis inducida por la administración de estrógenos en la rata.
raydon2904@gmail.com

Lecturas recomendadas

- Beyer, C., G. Moralí y R. Vargas (1971), "Effect of diverse estrogens on estrous behavior and genital tract development in ovariectomized rats", *Hormones and Behavior*, 2:273-277.
- Beyer, C., O. González Flores, M. García Juárez y G. González Mariscal (2003), "Non-ligand activation of estrous behavior in rodents: cross-talk at the progesterone receptor", *Scandinavian Journal of Psychology*, 44:221-229.
- González Flores, O., C. Beyer, P. Gómora Arrati, et al. (2010), "A role for Src kinase in progestin facilitation of estrous behavior in estradiol-primed female rats", *Hormones and Behavior*, 58:223-229.
- Martin, G. (2001), "The hunting of the Src", *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2:467-475.
- Moralí, G. y C. Beyer (1979), "Neuroendocrine control of mammalian estrous behavior", en C. Beyer (comp.), *Endocrine control of sexual behavior*, Nueva York, Raven Press, pp. 33-75.