

## MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA

ROBERTO LLAMAS \*

LOS EFECTOS primarios de la hormona adrenocorticotrópica (HACT) son los de conservar las características normales, tanto morfológicas como funcionales, de la corteza suprarrenal. Esto se traduce fundamentalmente por el mantenimiento de su capacidad secretora dentro de los límites adecuados a las necesidades metabólicas del organismo.

Ha sido motivo de incesantes estudios e investigaciones el mecanismo, o mecanismos, mediante los cuales la corticotropina actúa sobre la corteza suprarrenal y estimula, en última instancia, la esteroidogénesis. Es muy grande el número de investigaciones que sobre este importante tema se han efectuado hasta el presente y continúa siendo motivo de estudio porque está aún lejos de haber sido aclarado en su totalidad. Esta revisión se limita al examen de los trabajos que se consideran más importantes, sin pretender

analizarlos todos. Es este un intento de concatenar hallazgos y de establecer conclusiones que tal vez pudieran diferir en algo de las ya establecidas en revisiones que sobre el mismo asunto se han hecho en años anteriores.

### Estructura química y actividad biológica

La actividad de las hormonas proteínicas o polipeptídicas depende fundamentalmente de la secuencia de los aminoácidos que las integran. La corticotropina, aislada de hipófisis de buey, cerdo y cordero, es una proteína cuyo peso molecular llega a 20 000. Sin embargo, los estudios de fragmentación hidrolítica hechos con el auxilio de pepsina, han demostrado que el residuo obtenido, con peso molecular cercano al 50 por ciento, con respecto al de la molécula original, conserva toda la actividad biológica de ésta.

Las investigaciones de Li y colaboradores<sup>1</sup> han hecho posible aislar un

\* Académico titular. Instituto de Biología, Universidad Nacional Autónoma de México.

péptido puro con gran actividad corticotrópica a partir de hipófisis de buey, cerdo y cordero, el que está formado por 39 aminoácidos en cadena lineal. Los primeros 24 aminoácidos se encuentran colocados en el mismo orden en cada uno de los péptidos obtenidos de estas diversas especies animales. Las diferencias, de poca magnitud, radican en la secuencia de los aminoácidos 25 a 39 y son los que confieren, propiamente hablando, la especificidad de procedencia a la molécula. Los 24 aminoácidos comunes se consideran como el residuo o grupo activo de la hormona.

Es conveniente señalar que la hormona estimulante de los melanocitos

el efecto que también ésta ejerce sobre los melanocitos, efecto cualitativamente igual pero cuantitativamente mucho menor que el ejercido por la hormona melanófora propiamente dicha.

Los estudios de Schwyzer y colaboradores<sup>2</sup> han ido más adelante y señalan la existencia, en dicha molécula polipeptídica integrada por 39 aminoácidos, de grupos de ellos dentro de la secuencia natural de los mismos, a los que designan como "palabras" de una "frase hormonal", cada una de las cuales es la responsable de cierto tipo de actividad de la hormona.

Para puntualizar lo anterior transcribimos el cuadro propuesto por estos autores:

1	4	5	10
H.Ser.-Tir.-Ser.-Met.-		Glu.-His.-Fen.-Arg.-Tri.-Gli.-	
2		1	
11	14	15	18
-Lis.-Pro.-Val.-Gli.-		Lis.-Lis.-Arg.-Arg.-	
3		4	
19		24	
Pro.-Val.-Lis.-Val.-Tir.-Pro.-			
5			
25			33
Asp.-Gli.-Ala.-Glu.-Asp.-Glu.-Leu.-Ala.-Glu.-			
6			
34		39	
Ala.-Fen.-Pro.-Leu.-Glu.-Fen.-OH			
7			

obtenida de hipófisis de buey y de cerdo, tiene sus primeros 13 aminoácidos en la misma secuencia con que aparecen en la HACT, lo que explica

El grupo o palabra 1, formado por los aminoácidos cinco al diez, actúa sobre los melanóforos de los anfibios; los grupos 2 y 3 aumentan mil veces

la actividad anterior y a ellos se debe el efecto visible de esta hormona sobre la pigmentación. El grupo 4 condiciona a los tres primeros para actuar sobre los receptores de la corteza suprarrenal, o sea que permite la actividad corticotrópica y esteroideogénica propiamente dicha, al propio tiempo que reduce la acción estimulante sobre los melanocitos. Los grupos o palabras 5 y 7 actúan como estabilizadores de la hormona durante su transporte y finalmente, el grupo 6 es el responsable, conjuntamente con el 7, de la producción de anticuerpos en otras especies. La secuencia de los aminoácidos 25 a 33 en la estructura señalada anteriormente, es la existente en la hormona porcina.

Como afirma Schwyzer, estos conocimientos son de gran importancia porque permiten la elaboración de péptidos sintéticos con gran actividad terapéutica en los cuales, por ejemplo, es dable eliminar las propiedades antigénicas y reducir o aún suprimir el efecto sobre los melanocitos.

### Algunos análogos sintéticos de la HACT

La corticotropina  $\beta$ 1-24, integrada por los primeros 24 aminoácidos señalados anteriormente y que le confieren su plena actividad, es susceptible, desde el punto de vista experimental, de adquirir mayor potencia esteroideogénica cuando se introduce D-serina en el sitio uno y se sustituyen, en los lugares 17 y 18, las dos moléculas de arginina por dos de ornitina.<sup>3</sup> Otro

análogo de mayor potencia que el polipéptido natural es aquel en el cual la D-serina ocupa el lugar 1 y dos moléculas de lisina los sitios 17 y 18. En este péptido, además, la cadena polipeptídica se reduce de 24 a 18 aminoácidos.<sup>4</sup>

### Biosíntesis de los glucocorticoides

En rápida recordación, meramente esquemática, diremos que la síntesis del colesterol, a partir de precursores como el acetato, es seguida de la formación de  $\Delta$ 5-pregnenolona, previa eliminación de seis átomos de la cadena lateral hidrocarbonada del estero, introducción de oxígeno en el carbono 20 y formación de grupo cetona en este sitio. La transformación posterior del grupo hidroxilo del sitio 3 de la pregnenolona en radical cetona y el cambio de la doble ligadura de la posición 5 a la 4 hace aparecer a la progesterona. La introducción de un grupo hidroxilo en el carbono 17 cambia a la progesterona a 17-alfa hidroxiprogesterona. La hidroxilación de ésta en el carbono 21 hace aparecer al llamado "compuesto S" (11-desoxicortisol). Finalmente, la hidroxilación en 11 de este último compuesto, culmina con el proceso de biosíntesis al integrarse el cortisol (fig. 1).

### Sitio de acción de la HACT

Ha sido demostrado, por Stone y Hechter,<sup>5</sup> que la HACT, al actuar sobre glándulas suprarrenales de buey perfundidas con precursores radiactivos

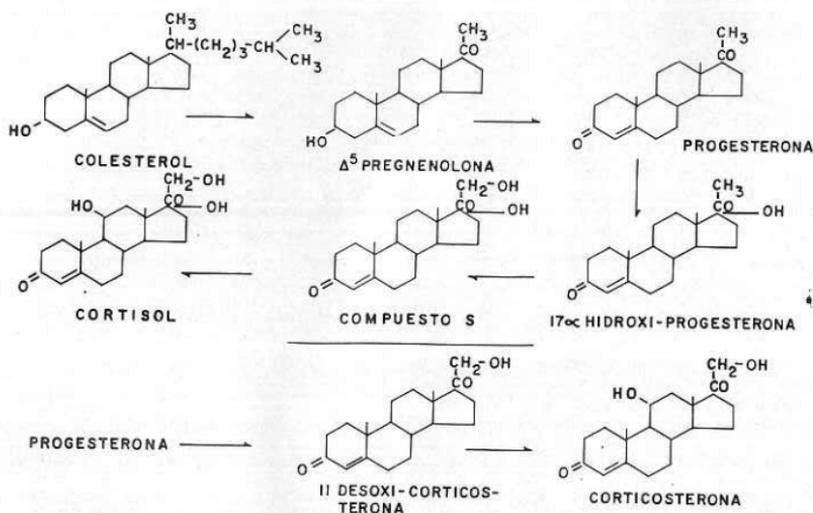


FIG. 1. Biosíntesis de hormonas corticales.

de corticosteroides, estimula la síntesis de éstos al transformar el colesterol en pregnenolona. Karaboyas y Koritz<sup>6</sup> señalan lo mismo y demuestran, además, la incapacidad de la HACT para convertir la pregnenolona en progesterona y en otros esteroides corticales.

El colesterol de la corteza suprarrenal experimenta diversos cambios metabólicos por efecto de la corticotropina. De acuerdo con Davis<sup>7</sup> la hidrólisis de los ésteres de esta sustancia, o sea su transformación a colesterol libre es estimulada por la HACT, de tal modo que se elevan las concentraciones iniciales del sustrato necesario para la esteroidogénesis. Shogo, Okada e Ikeda<sup>8</sup> encuentran efectos semejantes y señalan, además, que la HACT disminuye la esterificación del colesterol libre, el cual es utilizado por las mito-

condrias de la corteza suprarrenal de la rata para la síntesis de corticosterona.

Se considera que la reacción limitante en el proceso de esteroidogénesis es el paso de colesterol a  $\Delta^5$ -pregnenolona, o sea la reacción estimulada por la corticotropina. Esta reacción mitocondrial, como ya se ha dicho, requiere necesariamente de la presencia de fosfociticoadenino dinucleótido reducido (NADPH), llamado también trifosfopiridín nucleótido reducido (TPNH), cuyo mecanismo de formación habrá de ser visto posteriormente, y de condiciones aeróbicas.<sup>9</sup>

El acortamiento o escisión (cleavage) de la cadena lateral hidrocarbonada del colesterol está íntimamente ligado con un mecanismo de transporte de electrones, que comprende, además de la presencia de NADPH, de la ac-

ción de un sistema reductasa llamado P450 (citocromo 450) y flavoproteína férrica no heme del tipo ferrodoxina.

Los productos de acortamiento de dicha cadena lateral son, desde luego, la pregnenolona y en seguida la progesterona y posteriormente la desoxicorticosterona y la corticosterona en la corteza suprarrenal de muchas especies, entre ellas bovinos.<sup>10</sup>

Como se verá posteriormente, algunos antibióticos como la cicloheximida y el cloranfenicol, inhibidores de la síntesis de proteínas, inhiben a su vez el efecto esteroidogénico de la HACT. Davis y Garren<sup>11</sup> señalan el hecho de que la cicloheximida impide la síntesis de corticosterona porque bloquea el paso de colesterol a pregnenolona, o sea el punto preciso de acción de la HACT.

Doering y Clayton<sup>12</sup> afirman que la corticotropina impide la disminución natural de la actividad de la suprarrenal para acortar la cadena lateral del colesterol que se observa en la glándula de animales recién nacidos.

El ácido ascórbico de las suprarrenales, cuya cantidad desciende como índice de la actividad biosintética de la corteza, es reducido por la HACT antes de que el efecto esteroidogénico de ésta se inicie. Shimizu<sup>13</sup> señala, además de lo anterior, haber obtenido una enzima soluble a partir de mitocondrias de corteza suprarrenal, capaz de efectuar la escisión de la cadena lateral del colesterol, cuya actividad se estimula cuando las concentraciones de ácido ascórbico son de baja magnitud.

Llama la atención que la corticotropina, al decir de Gans y Schaefer<sup>14</sup> sea capaz de modificar, *in vitro*, los cambios metabólicos del piruvato y del acetato en la corteza suprarrenal de cordero, impidiendo la síntesis del colesterol a partir de dichos precursores, lo que hace que aparezcan bajas concentraciones del esteroide. Es posible que este efecto negativo pudiera deberse a transformaciones del colesterol a pregnenolona y que por lo tanto la disminución del colesterol no se explicase por disminución de su síntesis sino por su transformación ulterior por efecto de la HACT. La producción de esteroides pudiera también actuar como un mecanismo de retroalimentación negativa, capaz de bloquear la síntesis del colesterol.

#### *Transformación de la pregnenolona a progesterona*

Ha sido demostrado que la transformación de la pregnenolona a progesterona se efectúa tanto en los microsomas como en las mitocondrias de la corteza suprarrenal. McCune, Roberts y Young<sup>15</sup> señalan que este cambio se efectúa en dos etapas y se requiere la participación de dos enzimas: la primera de ellas es la  $\Delta 5, 3 \beta$ -hidroxisteroide deshidrogenasa, encargada de modificar el grupo hidroxilo del carbono 3, cambiándolo a radical cetónico y la segunda es la  $\Delta 5, 3 \beta$ -cetosteroide isomerasa, que modifica la estructura  $\Delta 5$  a  $\Delta 4$ . Ambas enzimas requieren la presencia de nicotín amino adenino dinucleótido reducido (NADH), anteriormente denominado DPNH.

*Transformación  
de la 11 desoxicorticosterona  
a corticosterona*

Dodge y colaboradores<sup>16</sup> han localizado, en la membrana interna de las mitocondrias de la corteza suprarrenal de ratas, la existencia de una esteroide 11 beta-hidroxilasa. Según Kowal y Simpson<sup>17</sup> cuando se estimulan con HACT cultivos de tumores suprarrenales de ratón, se eleva la actividad de la 11 beta-hidroxilasa mitocondrial. Simultáneamente aumentan las concentraciones de citocromo P450 y de la proteína férrica no heme cuyas funciones hemos visto a propósito de los mecanismos de transporte de electrones que intervienen en la escisión de la cadena lateral del colesterol.

Este efecto de la HACT sobre una enzima que interviene en un aspecto peculiar de la esteroidogénesis, o sea la transformación de la 11-desoxicorticosterona a corticosterona, importante sobre todo en algunos animales como la rata y el ratón, señala que la corticotropina no limita sus acciones al paso del colesterol a pregnenolona. Por lo demás, el efecto de la HACT sobre la 11 beta-hidroxilasa se produce en ausencia de estimulación sobre la síntesis de proteínas mitocondriales, lo que supone una acción específica sobre la producción de nuevas moléculas enzimáticas. La síntesis de corticosterona requiere, por lo tanto, la formación previa de desoxicorticosterona, o sea la introducción, en el carbono 21 de la molécula de progesterona, de un radical hidroxilo, reacción catalizada por la 21 hidroxilasa, enzima cuya existencia

se ha demostrado conjuntamente con la de las hidroxilasas 11 y 17 en la corteza suprarrenal. Esta vía metabólica, formación de desoxicorticosterona y de corticosterona, no parece tener significado importante en la especie humana.

*Papel del 3', 5' monofosfato cíclico  
de adenosina*

En el año de 1958 Haynes<sup>18</sup> demostró que la HACT eleva la concentración de monofosfato cíclico de adenosina (MCA) en rebanadas de suprarrenal de buey. Al año siguiente el mismo autor, conjuntamente con Koritz y Perón<sup>19</sup> reportaron el hecho de que el monofosfato cíclico de adenosina agregado a preparaciones de suprarrenal de rata, estimula la producción de corticosteroides. Esta respuesta es de naturaleza específica y de igual o mayor magnitud que la obtenida con HACT. Se consideró, por lo tanto, que el efecto de la corticotropina sobre la esteroidogénesis es mediado por el nucleótido y que en realidad es éste el agente que la induce directamente. Haynes<sup>18</sup> encontró, además, que la actividad de la fosforilasa de la corteza suprarrenal es estimulada tanto por la HACT como por el MCA y que por lo tanto el agente directo de esta activación es el nucleótido. Grahame-Smith y colaboradores<sup>20</sup> han puntualizado las características del MCA como mediador intracelular de la HACT en los efectos de ésta sobre la corteza suprarrenal: 1o. La HACT produce aumento en la concentración del nucleótido antes de que se inicie la esteroidogénesis. 2o. Cantidades crecientes de HACT

originan aumentos proporcionales del nucleótido y de esteroides. 30. La potencia de los análogos de la HACT para estimular la esteroidogénesis es paralela a su capacidad para elevar el contenido de MCA. 40. La HACT eleva las concentraciones de MCA tanto *in vitro* como *in vivo* y probablemente también estimula a la adenil ciclasa, necesaria para la formación de MCA a partir de ATP. Es conveniente recordar que el MCA ha sido relacionado con la acción de diversas hormonas, entre ellas y además de la HACT, con hormona luteinizante, hormona tireotrópica, glucagon, catecolaminas, vasopresina, hormona estimulante de los melanocitos, insulina y hormona paratiroidea. Sutherland <sup>21</sup> considera que las hormonas actúan como mensajeros primarios y el MCA como segundo mensajero. La producción de este segundo mensajero, intracelular, se origina por interacciones entre el primario y la adenil ciclasa que es activada y que sintetiza al nucleótido a partir de ATP. El MCA desempeña, entre otras importantes funciones, la de regular el equilibrio entre las formas activa e inactiva de la fosforilasa, dando lugar a aumentos de la forma activa.

Estos hallazgos han permitido enunciar una hipótesis <sup>18</sup> acerca del mecanismo de acción de la HACT y que consiste en considerar que la corticotropina eleva la concentración de MCA; el nucleótido a su vez estimula la actividad fosforilásica, lo que permite la formación de moléculas de glucosa-1-fosfato provenientes de la despolimerización del glucógeno; el éster 1-fosfórico

rápida se transforma, por efecto de la mutasa correspondiente, en glucosa-6-fosfato, el cual serviría de sustrato a la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, abundante en la corteza suprarrenal. Esta enzima inicia el metabolismo de la glucosa por la vía colateral del fosfato de pentosa, que tiene la importante característica bioquímica de originar la formación de NADPH necesario para los fenómenos de hidroxilación en el proceso de biosíntesis de esteroides. Los trabajos de Merlevede y Riley <sup>22</sup> señalan que la preincubación de preparaciones enzimáticas parcialmente purificadas de corteza suprarrenal de buey en presencia de trifosfato de adenosina (ATP) y de iones magnesio, aumenta, en determinadas condiciones, la actividad fosforilasa-fosfatásica. Además, e independientemente de que la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa es una enzima abundante en la corteza suprarrenal y de que no puede considerarse como un factor limitante en las reacciones anteriores, Greenberg y Glick <sup>23</sup> y Criss y McKerns <sup>24</sup> encuentran que la HACT la activa.

La transformación de colesterol a pregnenolona requiere la formación previa de sustancias tales como el 20-hidroxicolesterol o sea que se precisa del efecto de hidroxilasas que necesitan del concurso de NADPH para poder actuar. En las fases posteriores de la esteroidogénesis intervienen las ya mencionadas hidroxilasas 21, 17 y 11 que requieren a su vez la presencia de la misma coenzima.

El aumento de actividad fosforilásica producido en la corteza suprarre-

nal por el MCA o por la HACT no ha podido, sin embargo, ser demostrado en forma unánime; Vance, Girard y Cahill<sup>25</sup> por ejemplo, señalan que la corticotropina es incapaz de hacer disminuir el contenido de glucógeno suprarrenal en ratas hipofisectomizadas, tanto *in vivo* como *in vitro*.

#### *Papel de la síntesis de proteínas en la esteroidogénesis*

En el año de 1962, Ferguson<sup>26</sup> demostró que la puromicina, un inhibidor de la síntesis de proteínas, impide la respuesta de la corteza suprarrenal tanto a la HACT como al MCA en lo que se refiere a los efectos esteroideogénicos de ambas sustancias. El antibiótico, sin embargo, no inhibe a los sistemas que generan NADPH, lo que significa que es incapaz de inhibir las funciones catalíticas de las enzimas relacionadas con la producción de esteroides. Investigaciones posteriores del mismo autor<sup>27</sup> puntualizan estas acciones de la puromicina y señalan que a las concentraciones utilizadas, el antibiótico inhibe en forma paralela tanto la incorporación de aminoácidos en proteínas suprarrenales como la síntesis de corticosteroides. Ambos efectos son de naturaleza reversible, es decir, desaparecen al ser eliminado el antibiótico. La inhibición de la esteroidogénesis producida por la puromicina se ejerce también cuando actúa sobre el MCA, pero no sobre el trifosfopiridín nucleótido, como ya se ha expresado. El autor acepta que la HACT activa a la fosforilasa suprarrenal y encuentra que la puromicina es incapaz de inhibir di-

cha activación. Cuando la puromicina se hace actuar sobre preparaciones de corteza suprarrenal después de que fueron éstas estimuladas con HACT y se inició la producción de esteroides, pierde su capacidad inhibitoria sobre la esteroidogénesis. Como entre la puromicina y el MCA existen semejanzas estructurales puede pensarse que la inhibición ejercida por el antibiótico fuese de naturaleza competitiva, tal como actúan los antimetabolitos; sin embargo, la cicloheximida, cuya estructura química difiere fundamentalmente de la puromicina, bloquea, a su vez, la síntesis de proteínas y al propio tiempo inhibe la producción de corticosterona estimulada por la HACT en la suprarrenal de la rata.<sup>11</sup> El cloranfenicol, sin parecido estructural con la puromicina, ejerce los mismos efectos que ésta sobre la esteroidogénesis. La actinomicina es otro antibiótico que inhibe por completo la producción de esteroides *in vitro* sobre preparaciones de corteza suprarrenal estimuladas con HACT.

El efecto paralelo de estos agentes sobre la inhibición, tanto de la síntesis de proteínas como de la esteroidogénesis, aunado al hecho de que una de ellas, la puromicina, es incapaz de frenar la actividad de la corteza suprarrenal después de que ésta fue estimulada con HACT y se inició la acción estimulante sobre la esteroidogénesis, hace pensar que la HACT y probablemente también el MCA, intervienen en la síntesis de alguna proteína necesaria para que se inicie y prosiga la biosíntesis de los esteroides corticales. Esta

proteína o proteínas bien pudieran ser de naturaleza enzimática. Sin embargo, Garren, Ney y Davis<sup>28</sup> han demostrado que la cicloheximida bloquea el efecto esteroidogénico de la HACT después de que éste se inició y en las preparaciones de corteza suprarrenal tratadas con el antibiótico antes de la aplicación de HACT se produce corticosterona en cantidad semejante a la producida en sistemas experimentales en los cuales se omitió la cicloheximida.

Podría pensarse, por lo tanto, que el antibiótico no impide el efecto primario de la HACT sino que bloquea algún mecanismo necesario para el mantenimiento de la esteroidogénesis.<sup>29</sup> La hipótesis de que los antibióticos impiden la formación de una proteína necesaria para la esteroidogénesis, cuya síntesis es estimulada por la corticotropina, encuentra por lo tanto algunos puntos contradictorios, otro de los cuales es la demostración de que la HACT no estimula, sino que por el contrario inhibe la síntesis de proteínas en la corteza suprarrenal.<sup>30</sup> Este efecto inhibitorio es ejercido también por el monofosfato cíclico de adenosina.<sup>31</sup> Ferguson<sup>27</sup> señala que la depresión en la síntesis de proteínas producida por la HACT es mediada por la corticosterona cuya síntesis es estimulada por aquélla; Morrow y colaboradores<sup>32</sup> encuentran, además, que la síntesis de proteínas en la glándula suprarrenal es inhibida directamente *in vitro* por efecto de diversos esteroides. Si este mecanismo es comprobable, se podría considerar que la depresión en la sín-

tesis de proteínas (no producida por la HACT, la cual por el contrario la estimula) originada por la corticosterona, representa un mecanismo de retroalimentación negativa, que actuaría regulando la síntesis de los esteroides corticales.

Al ser examinados los efectos de la HACT sobre la incorporación de precursores en ácidos nucleicos se encuentran hallazgos contradictorios, Ferguson y colaboradores<sup>30</sup> señalan que la hormona inhibe dicha incorporación. Sin embargo, trabajos más recientes indican<sup>33</sup> que en las glándulas suprarrenales del cuy aumenta el contenido de ácido desoxiribonucleico y la incorporación de timidina tritiada en el ácido desoxiribonucleico nuclear, lo que atestigüa aumento en su síntesis. Por efecto de la HACT se elevan también las actividades de la timidina quinasa y de la polimerasa del ácido desoxiribonucleico. Los estudios de Farese y Schnure<sup>34</sup> indican que la corticotropina hace que aumente la incorporación de ATP y de trifosfato de uridina en ácido ribonucleico en homogeneizados y en núcleos celulares purificados de tejido suprarrenal. Este efecto estimulante sobre la síntesis de ácido ribonucleico dependiente del desoxiribonucleico es impedido por la cicloheximida, lo que hace suponer que la activación de la polimerasa del RNA requiere de la existencia de una proteína suprarrenal producida gracias a la acción estimulante de la corticotropina.

A la luz de los hechos anteriores, por lo tanto, parece aceptable hasta el

momento el que la HACT sea un activador de la adenil ciclasa, bajo cuya influencia se sintetiza 3' 5' monofosfato cíclico de adenosina a partir de ATP. Este nucleótido actúa como el inductor interno intracelular en el proceso de la esteroidogénesis. La HACT, probablemente por medio del MCA, favorece la hidrólisis de los ésteres de colesterol a colesterol libre e impide la esterificación de éste, dejándolo en las condiciones apropiadas para su ulterior transformación a pregnenolona.

A pesar de algunas opiniones en contra, el MCA aumenta la actividad fosforilásica en la corteza suprarrenal y se estimula la producción de glucosa-1-fosfato a partir del glucógeno; el éster formado cambia a glucosa-6-fosfato y es metabolizado vía ciclo colateral del fosfato de pentosa, mediante la intervención inicial de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, abundante en la corteza suprarrenal, y sobre la cual ejerce activación la HACT. Esta vía metabólica de la glucosa genera moléculas de NADPH, cuya importancia en la esteroidogénesis se ha demostrado; la coenzima permite las reacciones de hidroxilación necesarias para que se formen hidroxicolesteroles, entre ellos el 20-hidroxicolesterol, necesario para la transformación del esteroide a la primera estructura de naturaleza hormonal propiamente dicha o sea la pregnenolona.

Las reacciones de hidroxilación son igualmente indispensables posteriormente para la síntesis de 17-hidroxiprogesterona, compuesto S y cortisol, o bien para la síntesis, primero de 11-

desoxicorticosterona y después de corticosterona.

La inhibición de la síntesis de proteínas producida por la puomicina, cicloheximida o cloranfenicol, impide la formación de MCA por efecto de la HACT, por lo cual el nucleótido es incapaz de actuar como el inductor intracelular en el proceso de la esteroidogénesis. La HACT, o mejor dicho el nucleótido, interviene en la síntesis de una proteína o proteínas reguladoras específicas de la síntesis de esteroides; esta proteína o proteínas, cuya naturaleza se desconoce, posiblemente actúa a nivel de la transferencia del ácido ribonucleico mensajero y podría facilitar o hacer posible el paso del colesterol a pregnenolona, sitio de acción de la HACT y verdadera fase limitante en la esteroidogénesis. Es importante recordar que la hormona adrenocorticotrópica tiene efectos estimulantes sobre la incorporación de precursores en ácido ribonucleico.

El hecho de que tanto la HACT como el MCA, no estimulen sino que por el contrario depriman la síntesis de proteínas, tal como se desprende de algunos estudios experimentales, parece contradecir la hipótesis anterior; sin embargo, esta depresión mediada por la cortisona y producida *in vitro* por esteroides corticales, significa que la depresión en la síntesis de proteínas no es efecto primario de la HACT ni del MCA y puede considerarse, a la luz de estos hallazgos, como la expresión de un sistema de regulación por retroalimentación negativa de la biosíntesis de esteroides corticales.

*Modificaciones estructurales de las mitocondrias e intercambio catiónico*

Diversos estudios experimentales demuestran la influencia que sobre la esteroidogénesis tienen las modificaciones estructurales de las mitocondrias y el intercambio catiónico intracelular del calcio y potasio. Respecto al primer punto, ligado forzosamente al segundo, Hirshfield y Koritz<sup>35</sup> han encontrado que, en general, las sustancias que favorecen la turgencia mitocondrial como son, entre otras, los ácidos grasos y los detergentes, favorecen la síntesis de pregnenolona y las que la inhiben, como el ATP, poseen efecto opuesto. El aumento de la turgencia mitocondrial origina modificaciones en la permeabilidad de la membrana de esas partículas subcelulares, las que pueden ser de importancia como integrantes de sistemas de regulación de la velocidad y cuantía con que la pregnenolona abandona las mitocondrias. La pregnenolona, al decir de Koritz y Hall,<sup>36</sup> es capaz de regular su propia síntesis mediante un mecanismo de retroalimentación negativa, en el cual las modificaciones de permeabilidad mitocondrial desempeñarían importante papel.

La producción de corticosteroides por homogeneizados de adrenales de rata, en presencia de NADPH y de glucosa-6-fosfato es estimulada por los iones calcio<sup>37</sup> y el sitio de acción parece ser el paso de colesterol a pregnenolona.<sup>38</sup> Birmingham y colaboradores<sup>39</sup> afirman que los iones calcio son

indispensables para la respuesta de la suprarrenal de rata a la HACT. Margoulis, Coninx y Plomteux<sup>40</sup> encuentran que la secreción de corticosterona, previa estimulación con HACT, desciende a la mitad cuando se elimina el calcio. El catión interviene en las primeras etapas de la acción de la HACT y es necesario, además, para la fijación de ésta a las células secretoras de la corteza. En ausencia de iones calcio, los iones potasio, a concentraciones elevadas, aumentan la respuesta cortical a la HACT. Por lo demás, la presencia constante de potasio es necesaria. Coninx y colaboradores<sup>41</sup> han mostrado que la HACT aumenta el flujo de iones sodio y disminuye el de iones potasio, aumentando la concentración de éstos en las células secretoras de la corteza suprarrenal. La producción y salida de esteroides, previa estimulación con HACT, se relaciona directamente con la concentración extracelular de calcio, en experimentos de perfusión en glándulas suprarrenales de rata.<sup>42</sup>

#### REFERENCIAS

1. Li, C. H.; Dixon, J. S. y Chung, D.: *Adrenocorticotropins. XXI The amino acid sequence of bovine adrenocorticotropin*. Biochem. Biophys. Acta. 46:324, 1961.
2. Schwyzer, R.: *Relationship of structure to activity on polypeptide hormones*. En: Margolis, M. (Ed.): *Protein and Polypeptide Hormones*. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1969, p. 201.
3. Tesser, G. J. y Schwyzer, R.: *Synthese des 17.18 Diornithinocorticotropin (1-24) Tetracosapeptides, eines biologisch aktiven Analogs des adrenocorticotropen Hormons*. Helv. chim Acta. 49:1013, 1966.
4. Walser, A. y Muller T. H.: En: Margolis, M. (Ed.): *Protein and Polypeptide Hormones*. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1969, p. 487.

5. Stone, D. y Hechter, O.: *Studies on ACTH action in perfused bovine adrenals. The site of action of ACTH in corticosteroidogenesis*, Arch. Biochem. 51:457, 1954.
6. Karaboyas, G. C. y Koritz, S. B.: *Identity of the site of action of 3' 5' adenosine monophosphate and adrenocorticotropic hormone in corticosteroidogenesis in rat adrenal and beef adrenal cortex slices*, Biochemistry. 4:462, 1965.
7. Davis, W. W.: *Stimulation of adrenal cholesterol ester hydrolysis by dibutyryl cyclic AMP (DBC) and ACTH*, Fed. Proc. 28:701, 1969.
8. Shogo, I.; Okada, N. e Ikeda, A.: *Effect of ACTH on the interconversion of ester and free cholesterol and corticosterone biosynthesis in rat adrenal glands*, Endocrinol. jap. 17:83, 1970.
9. Halkerston, L. D. K.; Eichhorn, J. y Hechter, O. A.: *Requirement for reduced triphosphopyridin nucleotide for cholesterol side-chain cleavage by mitochondrial fraction of bovine adrenal cortex*, J. Biol. Chem. 236:374, 1961.
10. Bryson, M. S. y Sweat, M. C.: *Cleavage of cholesterol side-chain associate with cytochrome P450, flavoprotein and non heme iron protein derived from bovine adrenal cortex*, J. Biol. Chem. 243:2799, 1968.
11. Davis, W. W. y Garrofen, L. D.: *On the mechanism of action adrenocorticotropic hormone. The inhibitory site of cycloheximide in the pathway of steroid biosynthesis*, J. Biol. Chem. 243:5153, 1968.
12. Doering, C. H. y Clayton, R. B.: *Cholesterol side chain cleavage activity in the adrenal gland of the young rat. Development and responsiveness to adrenocorticotropic hormone*, Endocrinology. 85:500, 1969.
13. Shimizu, K.: *Effects of ascorbic acid on the side chain cleavage of cholesterol*, Biochim. Biophys. Acta. 21:333, 1970.
14. Gans, S. H. y Shaefer, J.: *Effects of steroids and ACTH on pyruvate and acetate metabolism in the sheep adrenal cortex in vitro*, Endocrinology. 82:995, 1968.
15. McCune, R. W.; Roberts, S. y Young, P. L.: *Competitive inhibition of adrenal  $\Delta^3$  3 $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase and  $\Delta^3$  3 $\beta$  ketosteroid isomerase activities by adenosine 3' 5' monophosphate*, J. Biol. Chem. 245:3859, 1970.
16. Dodge, A. H.; Kent, C. A. y Clayton, R. B.: *Localization of a steroid 11-hydroxylase in the inner membrane subfraction of rat adrenal mitochondria*, Endocrinology. 87:254, 1970.
17. Kowal, J.; Simpson, E. R. y Estabrook, R. W.: *Adrenal cells in tissue culture. V. On the specificity of the stimulation of 11-hydroxylation by adrenocorticotropic*, J. Biol. Chem. 245:2438, 1970.
18. Haynes, R. C.: *The activation of adrenal phosphorilase by the adrenocorticotropic hormone*, J. Biol. Chem. 233:1220, 1958.
19. Haynes, R. C.; Koritz, S. B. y Perón, F. G.: *Influence of adenosine 3' 5' monophosphate on corticoid production by rat adrenal glands*, J. Biol. Chem. 243:1421, 1959.
20. Grahame-Smith, D. G.; Butcher, R. W.; Ney, R. C. y Sutherland, E. W.: *Adenosine 3' 5' monophosphate as the intracellular mediator of the action of adrenocorticotropic hormone on the adrenal cortex*, J. Biol. Chem. 242:5535, 1967.
21. Sutherland, E. W. y Butcher, R. W.: *Relation of cyclic 3' 5' AMP to hormone action*, Seventh International Congress of Biochemistry, Tokyo, 1967, Vol. 2, p. 277.
22. Merlevede, W. y Riley, G. A.: *The activation and inactivation of phosphorilase-phosphatase from bovine adrenal cortex*, J. Biol. Chem. 241:3517, 1966.
23. Greenberg, L. J. y Glick, D.: *Studies in histochemistry. IX. Quantitative histochemical distribution of glucose-6-phosphate and 6-phosphogluconate-dehydrogenases in rat adrenal and the influence of adrenocorticotropic hormone*, J. Biol. Chem. 235:3028, 1960.
24. Criss, W. F. y McKerns, K. W.: *Activation of cow adrenal glucose-6-phosphate dehydrogenase by adrenocorticotropic*, Biochemistry. 7:2364, 1968.
25. Vance, V. K.; Girard, D. F. y Cahill, G. F.: *Effect of ACTH on glucose metabolism in rat adrenal in vitro*, Endocrinology. 71:113, 1962.
26. Ferguson, J. J.: *Paromycin and adrenal responsiveness to adrenocorticotropic hormone*, Biochim. Biophys. Acta. 57:617, 1962.
27. Ferguson, J. J.: *Protein synthesis and adrenocorticotropic responsiveness*, J. Biol. Chem. 238:2754, 1963.
28. Garren, L. D.; Ney, R. L. y Davis, W. W.: *Studies on the role of protein synthesis in the regulation of corticosterone production by adrenocorticotropic hormone in vivo*, Proc. nat Acad. Sci. USA. 53:1443, 1965.
29. Staehelin, M. y Maier, R.: *The effect of inhibitors of protein synthesis on various parameters of ACTH action in the adrenal*, En: Margolis, M. (Ed.): *Protein and*

- Polypeptide Hormones*. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1969, p. 193.
30. Ferguson, J. J.; Morita, Y. y Mendelshon, L.: *Incorporation of precursor into protein and RNA of rat adrenal gland*. *Endocrinology*. 80:521, 1967.
  31. Halkerston, I. D. K.; Feinstein, M. y Hechter, O.: *Inhibition of protein synthesis in rat adrenals by adrenocorticotropin and cyclic 3' 5' adenosine monophosphate*. *Endocrinology*. 74:649, 1964.
  32. Morrow, L. G.; Burrow, G. W. y Mulrow, P. S.: *Inhibition of adrenal protein synthesis of steroids in vitro*. *Endocrinology*. 80:883, 1967.
  33. Masui, H. y Garren, L. D.: *On the mechanism of action of adrenocorticotrophic hormone. Stimulation of deoxyribonucleic acid polymerase and thymidine kinase activities in adrenal glands*. *J. Biol. Chem.* 245:2627, 1970.
  34. Farese, R. V. y Schnure, J. J.: *Effects of ACTH on adrenal RNA synthesis*. *Endocrinology*. 80:872, 1967.
  35. Hirshfield, I. N. y Koritz, S. B.: *The stimulation of pregnenolone synthesis in the large particles from rat adrenals by some agents which cause mitochondrial swelling*. *Biochemistry*. 3:1994, 1964.
  36. Koritz, S. B. y Hall, P. F.: *Feedback inhibition by pregnenolone. A possible mechanism*. *Biochim. Biophys. Acta*. 93: 215, 1964.
  37. Koritz, S. B. y Perón, F. G.: *The stimulation in vitro by  $Ca^{2+}$ , freezing and proteolysis of corticoid production by rat adrenal tissue*. *J. Biol. Chem.* 234:3122, 1959.
  38. Perón, F. G. y Koritz, S. B.: *On location of stimulation in vitro by calcium ion and freezing of corticoid production by rat adrenal homogenates*. *J. Biol. Chem.* 235: 1625, 1960.
  39. Birmingham, M. K.; Elliot, F. H. y Valere, P. H. L.: *The need for the presence of calcium for the stimulation in vitro of rat adrenal glands by adrenocorticotrophic hormone*. *Endocrinology*. 53:687, 1953.
  40. Margoulies, M.; Coninx, P. y Plomteux, G.: *Some observations on the effects of calcium, potassium and chloramphenicol on the adrenal response to ACTH in vitro*. En: Margolis, M. (Ed.) *Protein and Polypeptide Hormones*. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1969, p. 467.
  41. Coninx, P.; Margoulies, M. y Markiewicz, W.: *Etude in vitro de l'influence du glucose sur les échanges cationiques au niveau de la surrenale du rat sous l'action de l'ACTH*. *Ann. Endocr. (Paris)*. 28: 228, 1967.
  42. Siret, J.; Rosenstein, M. J. y Rubin, R. P.: *On the mode of action of ACTH on the isolated perfused adrenal gland*. *J. Physiol. (London)*. 209:539, 1970.

Escribir mal es un defecto que revela, cuando menos, descuido en la educación primaria, lo cual debiera ser mortificante; pero ¿quién lo creería? la vanidad, este aborto monstruoso del amor propio, asoma aquí la cabeza. Muchos médicos hacen gala de su pésima escritura, como los soberanos de la edad media tenían a gloria no saber escribir más que *Yo el Rey*, con gordos, trémulos e ininteligibles caracteres. (Domínguez, M.: *Breves reflexiones acerca del modo de recetar en México*. GAC. MÉD. MÉX. 5:129, 1870.)