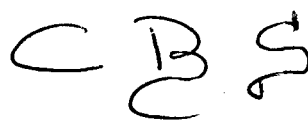




Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

IZTAPALAPA



EFFECTO DE ALGUNOS FARMACOS INHIBIDORES
DEL SISTEMA CALCIO CALMODULINA SOBRE LA
CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA MACHO.



COORDINACION DE SERVICIOS
DOCUMENTALES - BIBLIOTECA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MAESTRA EN BIOLOGIA
DE LA REPRODUCCION ANIMAL
P R E S E N T A :
BIOL. GLORIA ESTHER MERCADO SANCHEZ

MEXICO, D. F.

DICIEMBRE, 1997

222270

**EFFECTO DE ALGUNOS FARMACOS INHIBIDORES DEL
SISTEMA CALCIO CALMODULINA SOBRE LA
CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA MACHO.**

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MAESTRA EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION ANIMAL
PRESENTA:

BIOL. GLORIA ESTHER MERCADO SANCHEZ

SINODALES:

Dr Efraín Mercado Pichardo
M en C José Luis Contreras Montiel
Dr Héctor Ponce Monter



DIRECTORES DE TESIS

Dr Efraín Mercado Pichardo
Dr Héctor Ponce Monter

ASESOR
Dr Enrique Canchola Martínez

MEXICO, D.F. 2 DE DICIEMBRE DE 1997

DR. EFRAIN MERCADO PICHARDO

DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

IZTAPALAPA

DR. HECTOR PONCE MONTER

UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN FARMACOLOGIA

CENTRO MEDICO NACIONAL

SIGLO XXI

DR. ENRIQUE CANCHOLA MARTINEZ

DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

IZTAPALAPA

M EN C JOSE LUIS CONTRERAS MONTIEL

DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

IZTAPALAPA

*Compartir el lecho,
No es sólo un espacio,
Ni es sólo un momento
Va más allá de tan sólo ésto
Es la razón del paso,
Es la luz al final del sendero,
Es algo más que observar el cielo
Es algo así como un canto,
Es creer en el mañana,
Es saber que estas conmigo
Sin importar lo frío del amanecer
O el azul del cielo,
Solo mirada y palabras
Que funden en el suspiro
Haciendo que el camino valga la pena intentarse
Amándote por siempre así.*

*A César con todo el amor que le profeso
y con mi agradecimiento por haberme apoyado*

GLORIA

*Hoy canto a la grandeza del alma en la que me acogen,
A esa nobleza que les ha hecho darme lo mejor.
O más bien todo aquello que en sus manos pueden sostener
No sin olvidar, el cariño y cuidados
Con los que han sembrado éstas semillas
Que han visto crecer y dar su primer brote
Y languidecer en tiempos de sequía
Al fin, no puedo menos que llamar "amor"
A la ternura que mis versos inspira
Y al saber que soy parte de su vientre
Y que no desfalleceré en mi lucha
Mientras sean el tronco de mi árbol.*

A mis papás con cariño infinito

GLORIA

*A MIS HERMANOS:
EFRAIM Y LILIANA*

*Que aunque aparentemente lejos
Tengo siempre en mis pensamientos,
Esperando que el porvenir les depara lo mejor*

A MIS ABUELTOS

*A quienes debo aliento
En momentos de desolación
Esperanza
En momentos de angustia
Y fé
Cuando la creí perdida*

A MI TIA JANDIS

*Cuya lucha por la adversidad
Han sido ejemplo de entereza y valor
Y a quién agradezco además
Tiempos de alegría durante los
años de mi vida*

Al Dr. Efraín Mercado P.

*Cuyo esfuerzo, dedicación y entrega al trabajo
representan metas por cumplir con nobleza y valor.
Y para quién es suficiente el mejor esfuerzo para
llegar a la consumación, con el semblante alto y
siempre sonriente hacia el devenir.*

Al Dr. Enrique Canchola M.

*Por haberme guiado en éste camino y transmitido su experiencia
en el área de la conducta sexual y haberme enseñado además
a valorar la conducta humana a pesar de las adversidades.*

Al Dr. Héctor Ponce M.

*A quién agradezco la oportunidad incondicional de
formar parte de su grupo de trabajo.*

Al Dr. Adolfo Rosado G.

*A quién he tenido la oportunidad de ver no sólo como un guía en ésta
lucha, sino como una persona que se distingue por tener un valor
apreciativo de lo que le rodea muy distinto al de los demás.*

AGRADEZCO AL CONSEJO NACIONAL
DE CIENCIA Y TECNOLOGIA EL
FINANCIAMIENTO ECONOMICO
OTORGADO PARA LA REALIZACION
DE ESTA MAESTRIA DURANTE EL
PERIODO 1995- 1997.

INDICE

1.- Introducción.....	3
2.- Descripción del comportamiento sexual masculino y su relación con las hormonas gonadales.....	5
3.- Circuitos neurales que regulan el comportamiento.....	8
3.1.- Núcleos.....	8
3.2.- Neurotransmisores y neurohormonas.....	16
4.- Mecanismos de acción de las hormonas esteroides y su relación con la conducta sexual.....	25
4.1.- Mecanismos genómicos de acción de las hormonas esteroides.....	27
4.2.- Mecanismos no genómicos de acción de las hormonas esteroides	28
5.- Participación del sistema Calcio- Calmodulina.....	33
6.- Objetivos.....	39
7.- Hipótesis.....	39
8.- Material y Método.....	40
9.- Resultados.....	45
10.- Discusión	56
11- Bibliografía.....	61

1.- INTRODUCCION

La conducta sexual masculina de la rata y de casi todos los mamíferos incluyendo al hombre es una conducta dependiente de hormonas gonadales que se caracteriza por monta intromisión y eyaculación (Beach, 1956). Los mecanismos que la controlan involucran al cerebro, la hipófisis y las gónadas de los individuos que participan en ella.

El cerebro regula la conducta reproductiva integrando dos tipos de factores que pueden eventualmente interactuar o bien ser parcialmente independientes uno del otro :

- 1) Factores intrínsecos, que se refieren a la interacción recíproca entre el cerebro, la hipófisis y las gónadas
- 2) Factores extrínsecos, que involucran la interacción entre los individuos mediante mecanismos sensoriales especiales, como la olfacción y la visión o la estimulación genital.

Los intrínsecos, que regulan la conducta sexual, son procesos fisiológicos que se establecen en cascada condicionando unos la presencia de los otros, así por ejemplo, para que exista el surgimiento de la pubertad se requiere que previamente el cerebro se haya diferenciado sexualmente, dando esto la posibilidad de que ocurra la gametogénesis, la conducta sexual y, cuando se da la correlación entre los dos últimos eventos con el apareamiento, se instaura la gestación y finalmente el parto.

En cambio, los factores extrínsecos no necesariamente ocurren en cadena, sino que pueden influenciar la conducta sexual en forma independiente o interactuando unos con los otros, por ejemplo juegan un papel importante los procesos olfatorios mediados por feromonas, fotoperíodo, eventos visuales, vocalización y estimulación de ciertas zonas del cuerpo como las áreas genitales y glándulas mamarias, juegan un papel importante en la expresión del comportamiento reproductivo.

Para el proceso anterior, previamente las hormonas gonadales actúan sobre el cerebro en la etapa perinatal organizando el sustrato nervioso, que posteriormente necesitará ser activado para la expresión de la conducta.

Los mecanismos a través de los cuales actúan las hormonas gonadales para inducir la conducta sexual no son del todo conocidos. Inicialmente se propuso un mecanismo genómico para explicar éste fenómeno, modelo en el cuál las hormonas esteroides atraviesan la membrana y dentro de la célula interactúan con receptores específicos del DNA, induciendo así la síntesis de proteínas (Tsai y O' Malley, 94; Beato y Sánchez-Pacheco, 1996). Sin embargo, éste proceso es demasiado lento para poder sustentar ciertos efectos celulares rápidos observados después de la administración de algunos esteroides (Perrusquía y col 1990, Mc Ewen, 1991, Ruppercht y col., 1996)).

Beyer y col (1980) han propuesto un mecanismo alterno no genómico de acción de éstas hormonas para inducir conducta sexual, en el que la interacción de una hormona con un receptor activa la adenilato ciclasa, con la generación subsecuente de AMPc que a su vez activa a una proteína cinasa que es la mediadora de la mayoría de los efectos del nucleótido cíclico en la función celular (Beyer y González- Mariscal, 1991, Mc Cann, 1991, Ramírez, 1996).

2.- DESCRIPCION DEL COMPORTAMIENTO SEXUAL MASCULINO Y SU RELACION CON LAS HORMONAS GONADALES.

Comportamiento precopulatorio

En la rata, éste comportamiento dura unos segundos a varios minutos, durante los cuales los animales de uno y otro sexo emiten vocalizaciones ultrasónicas que, presumiblemente, aumentan la excitación mutua. Durante ésta etapa, el macho establece contacto físico con la hembra y ocasionalmente orina sobre ella. Por su parte, la hembra receptiva, responde al comportamiento del macho evitándolo brevemente con un desplazamiento característico, llamado "hopping- darting", que a su vez promueve el interés del macho (Meisel y Sachs, 1994).

Monta.

La monta por el macho en la mayoría de los mamíferos se lleva a cabo cuando éste aborda a la hembra por el tren posterior. Durante éste proceso los miembros anteriores del macho palpan los flancos de la hembra, efectuando movimientos pélvicos.

Intromisión

Se refiere a los patrones motores durante la inserción del pene, muchos roedores realizan una serie de contactos genitales breves previos a la eyaculación. Para que el macho logre éste evento requiere de la participación de la hembra, ya que su actividad locomotora y su postura de lordosis contribuyen a la adecuada orientación del macho para lograr la inserción. Inmediatamente después de la desinserción, los machos lamen sus genitales, hecho que también ocurre después de algunas montas sin intromisión.

Eyaculación.

La eyaculación es la expulsión del semen y se acompaña por contracciones musculares del pene y de otras zonas como la vesícula seminal.

Comportamiento post- eyaculatorio.

A la eyaculación sigue, frecuentemente, un intervalo de acicalamiento genital, después del cual el macho entra en un período de inactividad sexual durante el cual el macho pierde interés por la hembra y es conocido como intervalo post eyaculatorio (IPE).

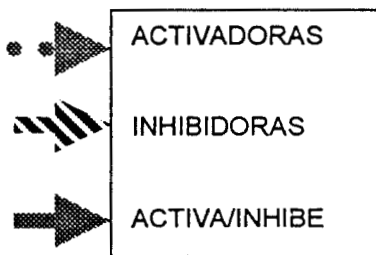
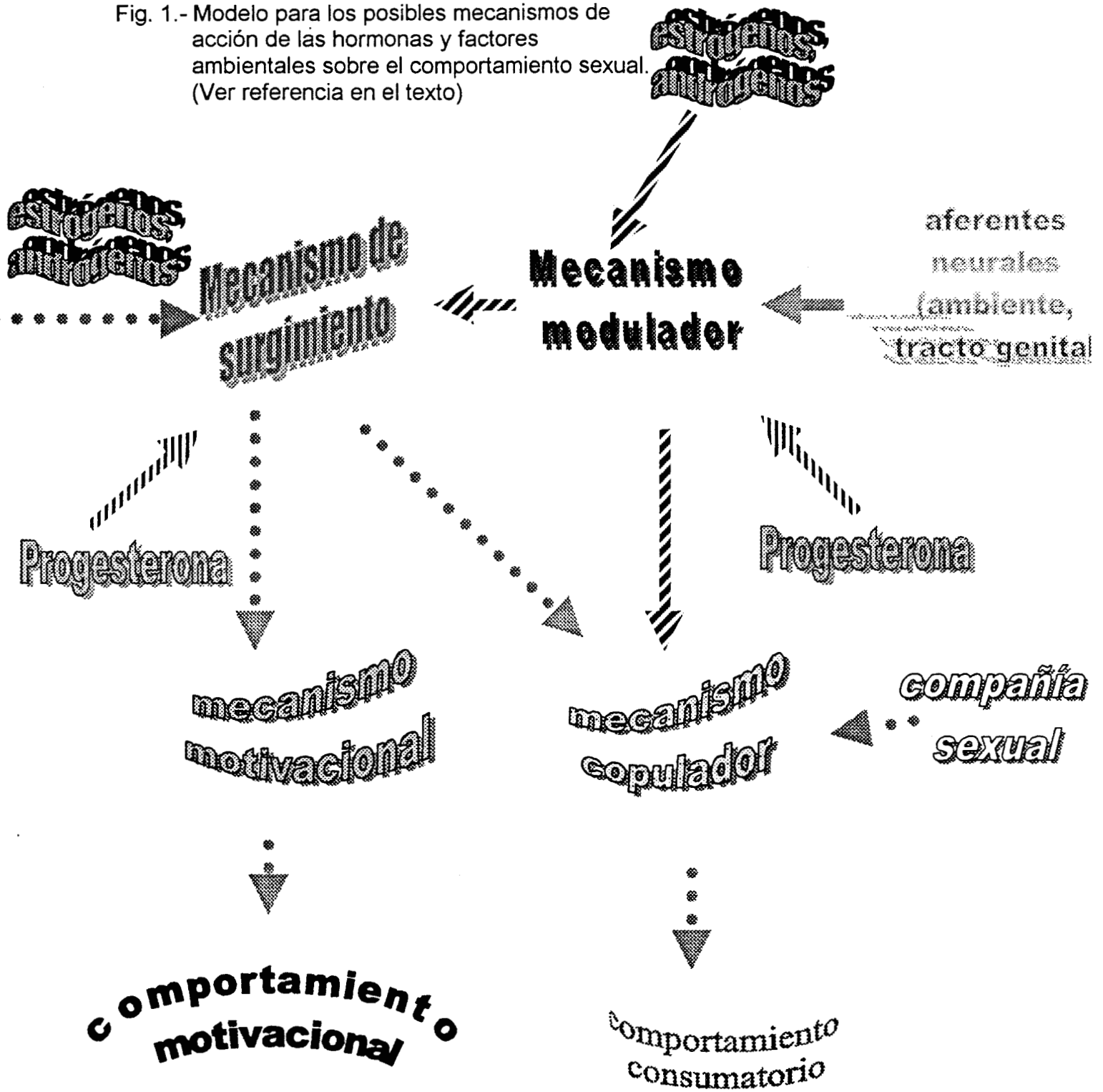
Los especialistas distinguen dos tipos de componentes del comportamiento sexual: los del tipo motivacional o apetitivo y los del tipo consumatorio (Craig, 1918, Beach, 1956). En la mayoría de las especies el impulso interno que estimula a un animal a la búsqueda de una compañía sexual (componente motivacional) depende de la presencia de hormonas gonadales. Además, éstas aumentan el componente consumatorio sensibilizando algunos circuitos neurales que inducen la cópula.

En 1976, Beyer presenta un modelo para los posibles mecanismos de acción de las hormonas gonadales, en el que propone 3 mecanismos (fig 1), a saber:

1.- Mecanismo copulador.-

Incluye elementos neurales; es decir, receptores, interneuronas y motoneuronas, cuya interacción modula los movimientos y ajustes posturales involucrados en la cópula. Es un sistema complejo que requiere de ajustes delicados para efectuarse.

Fig. 1.- Modelo para los posibles mecanismos de acción de las hormonas y factores ambientales sobre el comportamiento sexual. (Ver referencia en el texto)



En contraste, el aspecto apetitivo de la conducta es variable, inespecífico y generalmente asociado a un aumento en la actividad exploradora del animal (Meyerson y Lindstrom, 1973), en el que parecen estar involucradas neuronas catecolaminérgicas (Margules, 1973).

2.- Mecanismo excitador.-

Incluye neuronas cuya activación por los esteroides induce el impulso sexual y facilita el patrón copulatorio. Estas neuronas se localizan en el hipotálamo y el área preóptica (Lisk, 1973).

3.- Mecanismo modulador.-

El mecanismo modulador comprende neuronas que tienen sinápsis capaces de activar y desactivar la conducta sexual a través de rutas sensoriales.

3.- CIRCUITOS NEURALES QUE REGULAN EL COMPORTAMIENTO SEXUAL.

3.1.- NUCLEOS

En los seres vivos se distinguen dos compromisos fundamentales, que son: conservar la individualidad y la especie. La naturaleza no deja al libre albedrío estas dos funciones y las integra en una parte del cerebro que se ha denominado **SISTEMA LIMBICO**, el cuál se encarga de integrar informaciones viscerales somáticas y olfatorias, que tienen relación con la alimentación, la lucha, la defensa y la cópula, es decir; en esta parte del cerebro tienen asiento todas aquellas conductas relacionadas con la búsqueda y captura de la presa, con la cópula, el cuidado de la prole, y la manifestación de fenómenos emocionales como el temor, la ira o el placer. En resumen, es el responsable del balance entre las conductas sociales y agresivas, además de participar en los procesos de memoria que son factores fundamentales para que se cumplan las tendencias previamente mencionadas.

El término SISTEMA LIMBICO deriva del concepto de "Lóbulo Límbico" propuesto por el médico y anatomista francés Francois Paul Broca en 1878, ésta zona del cerebro debe su nombre a que rodea o forma los bordes (Limba), de los haces nerviosos que unen ambos hemisferios cerebrales (cuerpo caloso y trigono cerebral). Posteriormente J. W. Papez en 1937, propuso que las emociones se integran en esta zona y en otros núcleos de la base del cerebro por lo que le llamó "Sistema o Circuito de las Emociones" incluyendo al límbico.

James Olds en 1961 describe que en ésta zona se encuentra también el asiento del proceso del reforzamiento conductual.

El sistema límbico tiene componentes corticales, particularmente del lóbulo temporal, giro dentado, área del cíngulo y corteza hipocampal además de componentes diencefálicos, entre ellos el hipocampo, núcleo caudado, amígdala, fórnix, estria terminal, nervios, bulbo y tractos olfatorios, núcleo talámico anterior e

hipotálamo; además de otras zonas cerebrales que se intercomunican directa o indirectamente con los núcleos ya mencionados.

La conducta sexual es un comportamiento que involucra mecanismos gratificantes que están determinados por un complejo de neurotransmisores y circuitos nerviosos. Varios autores (Olds, 1958, Papez, 1937) proponen que existen en éste sistema áreas del placer o áreas de reforzamiento y áreas de aversión. Dentro de las primeras, se encuentran agrupadas el área septal lateral, la amígdala, el hipocampo, la cinta media del cerebro anterior y el hipotálamo lateral. Y dentro de las áreas que se asocian con la aversión se encuentran la sustancia gris periacueductal, la región periventricular, el hipotálamo ventromedial, el lemnisco medial y el tálamo medial (Delgado, 1954), zonas que también forman parte de los mecanismos que controlan el comportamiento sexual.

Con el fin de comprender mejor la ubicación y la interrelación de éstos núcleos a continuación se describe someramente la anatomía de los circuitos neurales que participan en el reforzamiento y en la aversión (fig 2).

AREAS DEL REFORZAMIENTO

AREA SEPTAL LATERAL.

Forma parte del septum, área que se encuentra entre las paredes frontales de los ventrículos laterales por delante del fórnix y medial al cuerpo estriado. Esta área es relevo de las funciones sensoriales que provienen del tallo olfatorio y que van a integrarse a áreas corticales.

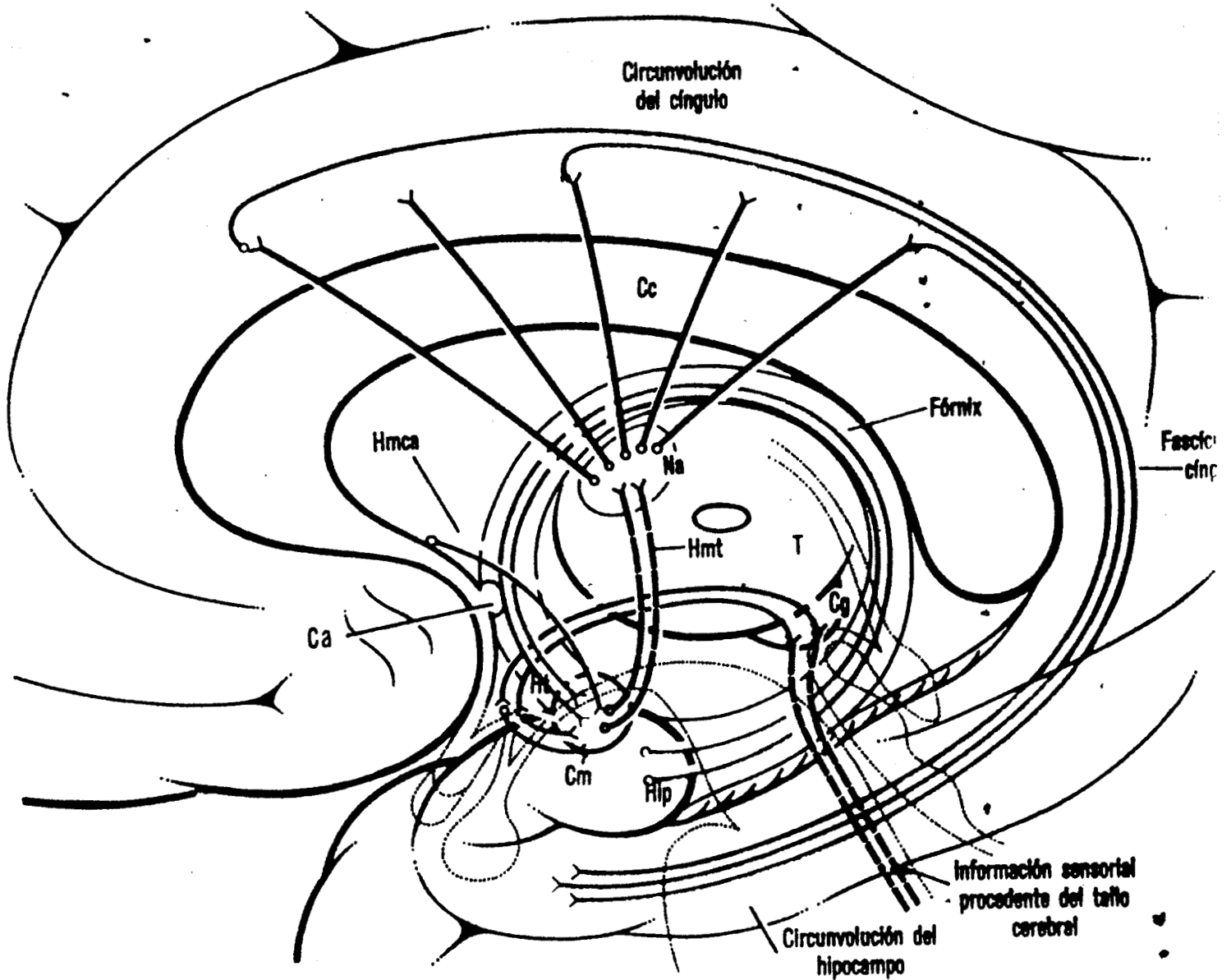


Fig 2.- Anatomía de los circuitos neurales que participan en el reforzamiento y en la aversión. Ca comisura anterior, Cc cuerpo calloso, Cm cuerpo mamilario, Cg cuerpo geniculado (metatálamo), Hip Hipocámpo, Hmca Haz medial del cerebro anterior, Hmt. Haz mamilo talámico, Ht Hipotálamo, T. Tálamo. (Modificada de López, 1979)

AMIGDALA.

Se localizan en el lóbulo temporal, rodeando rostral, lateral y medialmente, la extremidades de la prolongación temporal de los ventrículos laterales, cerca del hipocampo y en íntima relación con la cola del núcleo caudado y el extremo ventral del claustró. Su estructura y conexiones son muy complejas por lo que sólo mencionaremos que tiene conexión con las vías olfatorias y con las estructuras que constituyen el sistema límbico a través de la estría terminal.

HIPOCAMPO

Estas estructuras deben su nombre a su semejanza con un caballo de mar (hipocampo) y está situado en el piso y pared medial de la prolongación temporal de cada uno de los ventrículos laterales. El hipocampo recibe impulsos del área entorrinal, de la región septal del cíngulo y del hipocampo del lado opuesto, manda sus impulsos nerviosos a través del fornix para contactarse con el hipotálamo (cuerpos mamilares), mesencéfalo y hacia el tálamo para integrarse en la corteza olfatoria primaria.

CINTA MEDIA DEL CEREBRO ANTERIOR.

El haz medio del cerebro anterior es muy importante porque contiene fibras que permiten la relación del área septal lateral o paraolfatoria con el hipotálamo, particularmente con el núcleo ventromedial y posiblemente con el tegmento del mesencéfalo, durante mucho tiempo asociado con las sensaciones placenteras o reforzamiento positivo.

HIPOTALAMO LATERAL

El hipotálamo lateral está constituido por neuronas situadas en el trayecto del haz medio del cerebro anterior que se extienden desde la región preóptica hasta el tegmento mesencefálico, además se agrupan para formar el núcleo infundibular y los núcleos tuberales.

AREAS DE LA AVERSION

TALAMO

Tiene forma de un ovoide, cuya extremidad mayor se dirige hacia afuera y atrás. Se sitúa inmediatamente por fuera de la línea media de la pared del III ventrículo y en su porción superior forma la parte anterior del piso del ventrículo lateral.

El núcleo medial del tálamo se delimita hacia afuera por la lámina medular interna y hacia adentro se aproxima a la cubierta endimaria del tercer ventrículo. Este núcleo recibe fibras de la amígdala, envía fibras a regiones del hipotálamo, área preóptica, amígdala, cintilla diagonal y tubérculo olfatorio. Se le considera como estación de relevo entre el hipotálamo y la corteza prefrontal, tiene funciones somáticas, viscerales y afectivas que participan en la formación de la personalidad.

LEMNISCO MEDIAL O INTERNO

Esta estructura manda fibras laterales al hipotálamo que conducen sensibilidad sensorial y gustativa de la médula espinal y del tronco encefálico

HIPOTALAMO VENTROMEDIAL

Formando parte de la pared del tercer ventrículo, se extiende en sentido antero posterior desde la lámina terminalis a nivel del quiasma óptico, hasta un plano vertical que pasa inmediatamente por detrás de los cuerpos mamilares, lo delimitan los surcos hipotalámicos. Por delante del hipotálamo se encuentra el área preóptica de origen diencefálico que por razones funcionales se incluye también en el hipotálamo.

El núcleo ventro medial hipotalámico se encuentra en la región medial e interior de la región tuberal del hipotálamo y se relaciona con funciones del comportamiento sexual (Le Vay S., 1991).

REGION PERIVENTRICULAR

Es parte del hipotálamo medial y la mayoría está constituida por fibras que se originan en los núcleos hipotalámicos posteriores y de las regiones supra-ópticas y del Tuber cinereum. Estas fibras son mielínicas y amielínicas que terminan en el núcleo talámico medial y de la línea media, donde hacen sinápsis con fibras talamo-hipotalámicas; su función es conectar al hipotálamo, de forma ascendente y descendente, con la corteza frontal, por intermedio del núcleo talámico medial. Algunas fibras van al tectum del mesencéfalo, a la sustancia gris periacueductal y núcleos del mesencéfalo: Núcleo Rojo y Sustancia Negra. Otras fibras nerviosas de esta región llegan hasta la formación reticular bulbar y aún a la médula espinal.

En resumen, el hipotálamo regula las funciones del control endocrino, de la lactancia, el parto y el metabolismo del agua, grasas y azúcares. Es el centro de la saciedad, de la actividad simpática y parasimpática que preparan al animal para el combate o la fuga, de la regulación de la temperatura, del apetito, emoción, temor, ira, aversión, placer y conducta reproductiva.

SUSTANCIA GRIS MESENCEFALICA

Es la porción del mesencéfalo que rodea al Acueducto Cerebral o de Silvio y forma núcleos como el Núcleo Rojo y Sustancia Negra en plena formación reticular. Las fibras de éstos núcleos se relacionan íntimamente con funciones de integración y conexión entre el cerebro con el cerebelo y la médula espinal y la transmisión de impulsos procedentes del cerebelo, integrando reflejos oculares y posturales que permiten al animal asumir una postura adecuada para realizar la cópula.

De algunos de éstos núcleos se conoce su participación en la regulación neural de la conducta sexual así, por ejemplo, la lesión de grandes áreas de corteza cerebral interrumpe la cópula y el area preóptica medial parece ser el centro integrador de la conducta sexual.

Otras zonas o núcleos cerebrales que participan en la modulación de la conducta sexual son:

SISTEMA OLFATORIO

Integrado por el órgano vomeronasal y el bulbo olfatorio, que a la vez forma parte del área septal lateral y de la cintilla media del cerebro anterior. Participa en la percepción de los olores liberados por la hembras cuando están en estro. La lesión del bulbo olfatorio elimina completamente la conducta sexual masculina, mientras que la lesión del órgano vomeronasal sólo la afecta parcialmente (Lehman y Winans, 1982).

AMIGDALA

Las lesiones de esta estructura incluyendo parte del lóbulo temporal producen lo que se conoce como el síndrome de Klüver-Bucy (Kluver y Bucy, 1938), nombre de los investigadores que reportaron un hipersexualismo en sujetos con estas alteraciones. Sin embargo, las lesiones de la porción corticomedia de éste núcleo producen interrupción de la cópula (Giantonio, Lund, and Gerall, 1970 Kondo,1992). En cambio lesiones circunscritas a la parte basolateral de la amígdala inducen conducta sexual (Harris y Sachs, 1975).

CINTILLA MEDIA DEL CEREBRO ANTERIOR Y AREA VENTRAL TEGMENTAL

El estudio que se ha realizado para conocer la participación de éstas zonas cerebrales en la modulación de la conducta sexual masculina ha sido abordado por medio de estímulos eléctricos y se ha encontrado que éstas participan en el aspecto motivacional y consumatorio de la conducta; disminuyendo la latencia de eyaculación, el periodo refractario posteyaculatorio y el número de intromisiones para que se dé la eyaculación (Caggiula y Szechtman, 1972, Eibergen y Caggiula, 1973).

También quisieramos mencionar la participación de la médula espinal y del tallo cerebral sobre la conducta sexual masculina, ya que en éstos niveles del sistema nervioso central se integran finalmente los mecanismos sensoriales y motores que participan en la erección.

El mecanismo de la erección, en casi todas la especies, es dependiente de la combinación de factores vasculares, musculares y nerviosos. La intumescencia peneana se lleva a cabo durante la fase de relajación del músculo liso y la contracción de los músculos estriados bulbopeneales y crurales, aumentando la afluencia vascular, ésta es inducida y mantenida por terminaciones nerviosas adrenergicas (alfa 1) y potenciadas por fibras colinérgicas.

En cuanto a los nervios que participan en el proceso de la erección las tres vías eferentes principales están formadas por los nervios pélvicos, hipogástricos y pudendos. Una vía autónoma derivada de la médula espinal lumbosacra viaja a través del nervio pélvico, plexo pélvico y nervio cavernoso al cuerpo del pene. Esta vía es principalmente parasimpática, pero también lleva algunas fibras simpáticas.

El nervio pudendo se divide en ramas sensoriales y motoras cerca del isquión, donde atraviesan ventralmente. Ambas ramas llevan fibras eferentes simpáticas. La rama motora tiene principalmente fibras somáticas que se originan en la espina lumbosacra e inervan músculos peneanos estriados.

En cambio, se cree que los nervios hipogástricos son totalmente simpáticos, y que provienen de la médula toracolumbar y fibras preganglionares, de los nervios espláncnicos, cadena simpática y ganglio mesentérico inferior.

Por la interacción entre el cerebro y éstos nervios se pueden comprender los mecanismos mediante los cuales estímulos visuales, auditivos, olfatorios y memorias imaginativas producen fantasías, sueños sexuales y eyaculaciones nocturnas en los humanos.

3.2.-NEUROTRANSMISORES Y NEUROHORMONAS

Desde hace algún tiempo se conoce que los núcleos cerebrales y las moléculas relacionadas con los procesos de recompensa y aversión están íntimamente relacionadas, constituyendo una cascada excitatoria e inhibitoria que se expresa a través de una vía final común, dopaminérgica y su receptor D2 en el núcleo accumbens y en el hipocampo (Canchola y col., 1996).

La cascada comienza en el hipotálamo liberando noradrenalina que involucra a la serotonina, quién es la causante de la liberación de Encefalinas (opíodes) en el area ventral tegmental y que inhibe a su vez, la actividad de neuronas que liberan el GABA, neurotransmisor inhibitor proveniente de la Substancia Negra mesencefálica. Esta acción, consecuentemente, bloquea a las neuronas que contienen Dopamina en el area ventral tegmental y en la amígdala, favoreciendo la liberación de la Dopamina en el núcleo accumbens y en ciertas partes del hipocampo. Todo este complejo de eventos neurales permite la actividad de la vía final común dopaminérgica relacionada con la modulación de la de la conducta sexual masculina (Mitchell y Gratton, 1994) (Fig 3).

El estudio de las vías neuroquímicas ha sido otro acercamiento para la comprensión del control neural de la cópula. El interés por examinar la influencia específica de un neurotransmisor surgió de estudios en los que se encontró una relación entre los niveles de monoaminas y la cópula en ratas machos, sin embargo, éstos no proporcionaban una idea clara sobre la participación específica de los transmisores sobre la conducta sexual, ya que se utilizaban sustancias que no bloquean específicamente a un neurotransmisor.

Estudios posteriores, con sustancias que bloquean en forma específica a un neurotransmisor, han permitido conocer la participación específica de algunos neurotransmisores y neurohormonas que a continuación se describen.

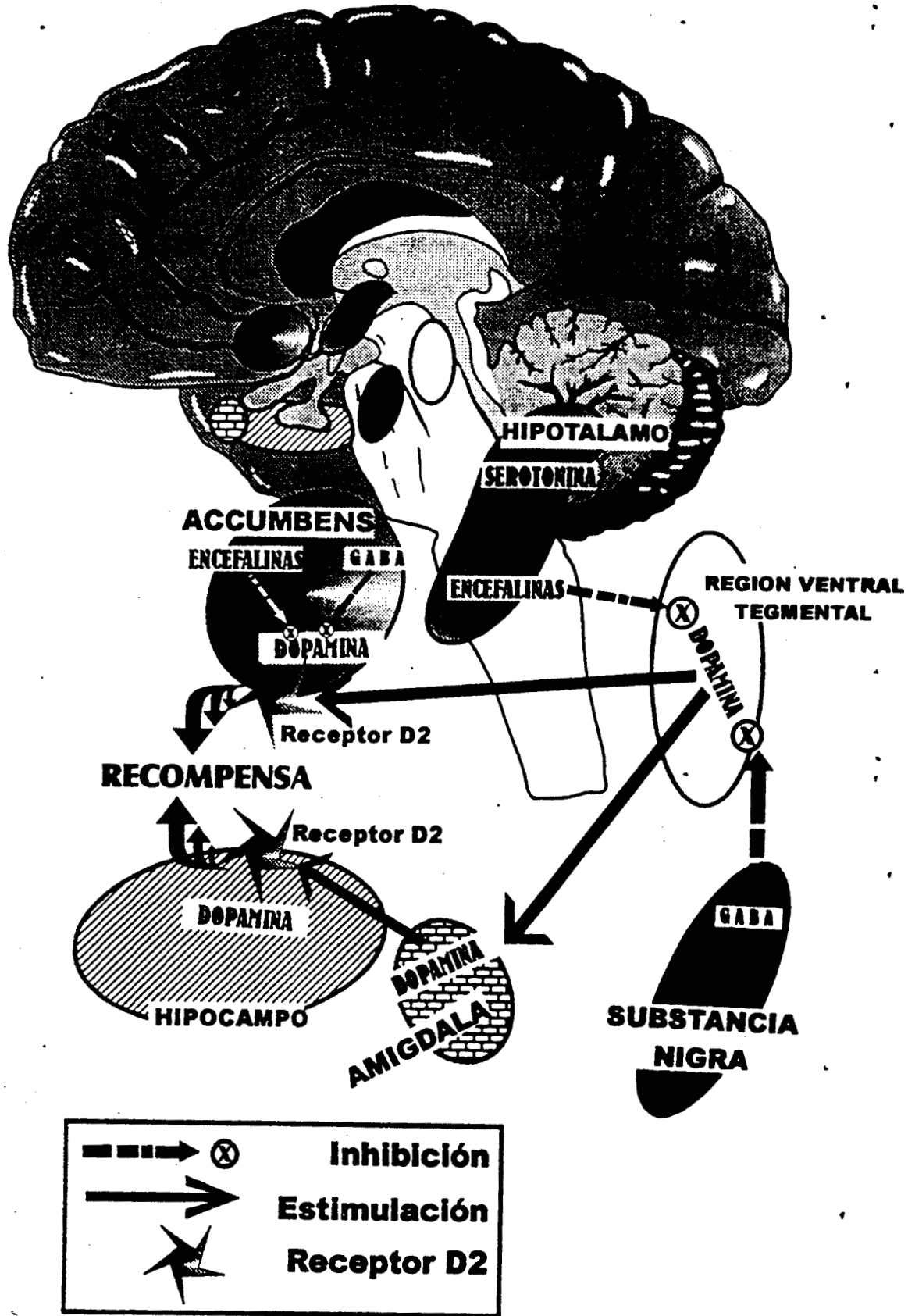


Figura 3.- Circuito de reforzamiento que utiliza a la Dopamina como vía final común (Modificado de Canchola y col., 1996 b)

3.2.1.-NEUROTRANSMISORES.

NORADRENALINA.-

La participación del sistema noradrenérgico en la regulación de la cópula en los machos fué inicialmente estudiado por la administración de yohimbina, un antagonista noradrenérgico alfa 2. Johnson y Diamond en 1969 reportaron que el tratamiento crónico con ésta sustancia no tenía efecto alguno. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que puede alterar la cópula. Así por ejemplo, la administración de yohimbina reduce la latencia de eyaculación y el intervalo interintromisión (Clark y col, 1985; Smith y col., 1987) y estimula la intromisión en animales castrados. De éstos datos podríamos resumir que el receptor alfa 2 adrenérgico inhibe la conducta sexual masculina, mientras que el alfa 1 y el beta 2 la facilitan y el beta 1 no tiene efecto. También participan en el proceso de la erección peneana: el alfa 2 facilitándola y el alfa 1 y el beta 1 y 2 inhibiéndola.

DOPAMINA.-

La influencia de la Dopamina sobre la función sexual en el hombre se estudió en forma indirecta en pacientes con la enfermedad de Parkinson, en los cuales los niveles de Dopamina están disminuídos y que presentan reducción de la actividad sexual asociada con alteración de la erección.

En concordancia con ésta idea, la administración de antagonistas dopaminérgicos como el Haloperidol o Flupentixol reduce el número de animales que copulan y llegan a la eyaculación, incrementa la latencia de intromisión y el período post eyaculatorio (Paglietti y col., 1978, Pfaus y Phillips. 1989) y paradójicamente, la actividad postsináptica de la Dopamina facilita la cópula, mientras que su acción presináptica modifica algunos componentes de la conducta sexual.

SEROTONINA (5- Hidroxi- triptamina).-

Un número considerable de evidencias indican que la serotonina cerebral está involucrada en el mecanismo neural del control de la conducta sexual masculina (Ahlenius y Larsson, 1991). Originalmente, se pensaba que su función era exclusivamente inhibitoria (Malmnas y Meyerson, 1971), sin embargo, después del descubrimiento de las diferentes subclases de receptores para serotonina éste concepto fué modificado. Particularmente dos subclases de receptores, los 5-HT_{1A} y 5-HT₂ son importantes sobre la conducta sexual masculina, ejerciendo funciones opuestas; los primeros facilitan la cópula, mientras que los 5-HT₂ y los 5-HT_{1B/1C} la inhiben, en cambio, los 5HT_{1A} , los 5HT₂ inhiben la erección y la erección espontánea respectivamente, mientras que la activación de los 5 HT_{1C} la facilita (Klint y Larsson. 1995).

ACIDO GAMMA AMINO BUTÍRICO (GABA).-

La participación del GABA sobre la conducta sexual masculina ha sido investigada utilizando diferentes modelos farmacológicos, encontrándose algunos problemas de relevancia ya que la manipulación del sistema GABAérgico generalmente se acompaña de alteraciones motoras. Por lo que ha sido difícil distinguir si la alteración motora es la que impide que el macho copule o que realmente no quiera copular.

Sin embargo, y a pesar de lo anterior, estudios con infusiones de antagonistas GABA A/B directamente sobre el sistema nervioso central han permitido proponer que el sistema GABAérgico ejerce un efecto inhibitorio sobre la cópula. Aunque la infusión de agonistas no restauran éste efecto inhibitor y parece no haber influencia del GABA sobre la erección (Fernández- Guasti y col, 1986).

ACETILCOLINA.-

La participación de éste neurotransmisor sobre la conducta sexual masculina ha sido poco estudiada, aunque tendría importancia ya que regula los músculos estriados necesarios para la monta e intromisión

Otros aspectos relacionados con los efectos parasimpáticos, a nivel del sistema nervioso central que tienen como mediador a la acetilcolina han sido también poco atendidos y lo que se sabe sugiere que ésta sustancia inhibe la cópula. Sin embargo, la administración sistémica de agonistas y antagonistas no tiene efecto (Agmo, 1976). Esto podría sugerir que éste transmisor sólo influencia mecanismos periféricos.

Por otra parte, la presencia de actividad colinérgica en el cuerpo cavernoso del pene de la rata y su pérdida subsecuente por la denervación, sugiere que podría estar involucrada en la erección (Dail y col., 1986).

Otros investigadores se han enfocado a estudiar la actividad colinérgica sobre el comportamiento sexual de ratas machos por administración intracerebroventricular de Carbacol u oxotremorina (agonistas colinérgicos), su infusión al área preóptica media o a la sustancia negra alteran la conducta sexual masculina y particularmente la infusión de Carbacol a ésta área aumenta las latencias de monta e intromisión y disminuye el número de intromisiones necesarias para la eyaculación (Hull y col. 1988).

3.2.2.- NEUROHORMONAS

Ha sido de gran interés estudiar la participación de algunas sustancias neuroactivas sobre el comportamiento sexual masculino. Por lo que a continuación describiremos el papel que juegan algunas de éstas hormonas en éste ámbito.

FACTOR LIBERADOR DE LA HORMONA LUTEINIZANTE (LHRH).

En 1975, Moss y col. examinaron la participación de ésta hormona sobre el comportamiento sexual, encontrando que la administración de LHRH y Testosterona a ratas machos castrados facilita la cópula y, curiosamente, ésta facilitación no se observó en machos intactos. Otro grupo de investigadores (Myers y Baum, 1980) reportaron resultados opuestos en machos castrados con el mismo tratamiento y sólo se observó una disminución en la latencia de eyaculación en machos intactos.

La poca coincidencia en los hallazgos reportados hace difícil la interpretación de la participación de la LHRH en la conducta sexual masculina. Aunque, una posible explicación podría atribuirse a la disminución de los niveles de Testosterona en sangre reportados por la administración de LHRH o de su agonista 6- D (2 naftilalanina) (Dorsa y col., 1981).

PROLACTINA

El efecto de la prolactina sobre la conducta copulatoria de los roedores ha sido examinada a través de tres formas experimentales diferentes:

- 1) Transplantes de hipófisis en la cápsula del riñón
- 2) Inyección de células tumorales hipofisarias productoras de prolactina
- 3) Tratamientos con fármacos que estimulan la liberación de Prolactina.

Los resultados de éstas diferentes investigaciones, aunque contradictorios, nos permiten concluir que la elevación crónica de la Prolactina altera algunos componentes de la cópula e inhibe los reflejos nervio musculares que participan en la erección (Doherty y col., 1986).

OPIOIDES

El abordaje para el estudio de éste sistema sobre la conducta sexual ha sido a través de la utilización de sustancias que bloquean el receptor opioide v.g. naloxona o naltrexona y, en términos generales, la actividad de éste sistema inhibe la cópula y la actividad espontánea muscular y nerviosa que participa en los procesos de erección. No existe consenso en relación a si éstas sustancias actúan directamente o lo hacen modificando el sistema dopaminérgico (McIntosh y col., 1980).

OXITOCINA

Se han encontrado relaciones directas entre la cantidad de receptores a oxitocina en el hipotálamo ventromedial y en los núcleos de la estría terminalis con los niveles de Testosterona y Estradiol (Johnson y col., 1991).

Esta relación podría explicar el efecto facilitatorio que tiene ésta hormona sobre la cópula y sobre los procesos de erección, aunque no se conoce del todo si ésta acción la realiza por sí misma o se requiere de la interacción con la Dopamina (Argiolas y Gessa, 1991).

VASOPRESINA

La acción de ésta hormona sobre la conducta copulatoria parece depender de la dosis administrada y de la especie; dosis altas aumentan las latencias de monta e intromisión, mientras que dosis pequeñas reducen el número

de eyaculaciones durante una prueba de 30 minutos en conejos (Kihlström y Agmo, 1974). Y la administración intracerebral a ratas no tiene efecto alguno (Söndersen y col., 1975).

FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROFINA (CRF) .-

Esta hormona tiene efecto sobre el aspecto apetitivo y motivacional de la conducta sexual masculina: Aumenta la frecuencia y latencia de monta, y de intromisión, y consecuentemente la latencia de eyaculación pero no tiene efectos sobre el período refractario post eyaculatorio cuando se administra intracerebralmente (Sirinathsinghji, 1987, Almeida y col., 1988).

Posiblemente el mecanismo mediante el cual ejerza su acción sea modificando de los niveles de LHRH o de opioides endógenos.

COLECISTOCININA

La castración de ratas reduce el número de células colecistocinina-inmunoreactivas en zonas cerebrales que regulan la cópula. Hasta el momento no se puede concluir su verdadera participación en los procesos moduladores de la erección y la cópula (Simerly y Swanson, 1987).

PEPTIDO VASOACTIVO-INTESTINAL.

Este péptido participa en la relajación del músculo del cuerpo cavernoso, evento necesario para el mantenimiento de la erección, su actividad facilita el proceso copulatorio, activando la erección.

Con respecto al proceso copulatorio se ha visto que reduce las latencias de intromisión y el intervalo interintromisión. Ambos efectos son bloqueados por la administración sistémica de un antagonista de éste péptido (Gozes y col., 1989).

OXIDO NITRICO

En 1863, Eckhard demostró que el proceso de erección peneana dependía del sistema nervioso periférico induciendo cambios vasculares. Por tal razón resultaba muy interesante el probar algunas sustancias como acetilcolina, péptido intestinal vasoactivo y óxido nítrico sobre el proceso de erección.

El óxido nítrico es un ácido ubicuo, de amplia distribución en el endotelio de vasos sanguíneos, es sintetizado a partir de arginina por acción de la óxido nítrico sintasa y funciona como un vasodilatador potente, se ha pensado también que podría ser uno de los mediadores de la acción del estrógeno para inducir la vasodilatación (Rao y col., 1995).

Los estudios en relación al óxido nítrico sobre la conducta sexual masculina se han realizado utilizando inhibidores de su síntesis: L- NOARG (N^G - nitro-L-arginina) y L- NAME (N- Nitro -L- arginina metil éster), que evitan la relajación del cuerpo cavernoso y con ello la intumescencia peneana. Los resultados obtenidos con éstos fármacos revelan que las modificaciones del comportamiento son determinadas por su efecto a nivel vascular, que tiene que ver con el aspecto consumatorio; en cambio, no parece modificar el aspecto motivacional (Bialy y col., 1996).

NEUROPEPTIDO Y

Este péptido está ampliamente distribuido en los cuerpos neuronales del cerebro de la rata (Allen, 1983). Su administración al sistema ventricular cerebral de ratas machos inhibe la cópula; aumentando la latencia de monta e intromisión y disminuyendo el porcentaje de sujetos que copulan (Morris y Crews, 1990).

ANGIOTENSINA II

Sobre ésta hormona se conoce poco su efecto, ya que sólo existe un estudio en el cual se reporta que la infusión intracerebral de dosis pequeñas (0.5µg) aumenta la latencia de intromisión, mientras que dosis altas (5 µg) aumentan el número de intromisiones y el intervalo post eyaculatorio (Clark, 1989).

PROSTAGLANDINA E₂-

Su administración al área preóptica de machos castrados pretratados con testosterona facilita la cópula con latencias muy pequeñas (Clemens y Gladue, 1977) Su infusión al cuarto ventrículo de machos intactos e inexpertos disminuye el período refractario posteyaculatorio y el intervalo interintromisión, podríamos concluir que la actividad del sistema mediado por Prostaglandina E₂ facilita la cópula (Blumberg , 1991) y recientemente sus efectos sobre la erección peneana han sido probados (Lea y col., 1996, Kim y McVary, 1995).

4.- Mecanismos de acción de las hormonas esteroides y su relación con la conducta sexual.

El término hormona, de procedencia griega, significa "espuelear" o "echar a andar" y se utilizó por primera vez en 1905 por Starling. Las hormonas son mensajeros químicos reguladores de las funciones celulares y son producidas por el sistema endócrino.

Tradicionalmente se han utilizado los siguientes conceptos para definir a una hormona:

- a) Es una molécula sintetizada por tejidos o glándulas específicas.
- b) Es secretada directamente a la sangre que la lleva a los tejidos blanco donde tiene su efecto.
- c) Modifica las actividades metabólicas de los tejidos u órganos blanco.

Este concepto ha ido cambiando en base a los adelantos científicos, ya que se ha descrito que una serie de sustancias como factores u hormonas hipotalámicas y los prostanoideos, no sólo se transportan por medio del torrente sanguíneo sino que pueden actuar localmente; es decir que producen sus efectos moduladores sobre el metabolismo de los tejidos donde se sintetizan o en sitios cercanos a éste, además de que algunas hormonas se sintetizan en otros lugares del organismo distintos a dónde clásicamente se creía.

Las hormonas circulan en la sangre a concentraciones extraordinariamente bajas, usualmente en el orden de nanogramos o picogramos. Las hormonas esteroides y tiroideas se encuentran en la sangre entre 10^{-6} y 10^{-9} M y las hormonas peptídicas entre 10^{-10} y 10^{-12} M. En el hombre, el Estradiol plasmático oscila de 10 a 40 pg/ml; un 30 % es secretado por el testículo (células de Leydig y Sertoli); el 70 % restante se forma a partir de Testosterona, Androstendiona (que

da lugar a Estrona). Se ha propuesto que los estrógenos inhiben la conversión de Testosterona a Dihidrotestosterona (Ayala,).

Los mecanismos de acción de las hormonas están condicionados por sus características lipofílicas o hidrofílicas.

Para que una hormona actúe necesita unirse a un receptor, constituido por una proteína específica en las células de los tejidos blanco. Los receptores hormonales se localizan intracelularmente cuando las hormonas a las que se unen son liposolubles, como en el caso de las hormonas esteroides y tiroideas, induciendo cambios en la expresión genética. En cambio, las hormonas de naturaleza hidrofílica, como la insulina, poseen receptores localizados en la superficie de las células en las que actúan e inducen cambios en la actividad enzimática y la permeabilidad de la membrana plasmática (Díaz y Juárez, 1987).

4.1.- MECANISMOS GENOMICOS DE ACCION DE LAS HORMONAS ESTEROIDES.

Tradicionalmente se ha aceptado que las hormonas esteroides son transportadas por una proteína que se sintetiza en el hígado (albúmina). En las células blanco estas hormonas, por su característica lipofílica, atraviesan la membrana celular en forma pasiva y ya en el citoplasma, se unen a un receptor formando un complejo hormona- receptor que es transferido al núcleo, dónde interacciona con un sitio específico del DNA en su porción no histónica, activando a ésta para formar RNA mensajero, éste sale del citoplasma y se traduce en síntesis de proteínas para dar una respuesta biológica (Tsai y O'Malley, 1994).

En éste modelo de acción genómica de las hormonas la ocupación de receptores y la transferencia al núcleo se lleva a cabo en un lapso de entre una y dos horas, lo que se refleja en la disminución de los niveles de receptores nucleares, con aumento paralelo en el número de receptores citosólicos. Lo anterior refleja la conversión de los receptores nucleares a una forma inactiva incapaz de volver a fijar la hormona.

De acuerdo a lo ya mencionado, los efectos hormonales se producen a tiempos largos (mayores a 30 minutos) y a través de éste modelo no se podrían explicar algunas acciones más rápidas (menores de 30 minutos) de las hormonas esteroides, por lo que se ha propuesto un mecanismo de acción alterno, no genómico.

4.2.- MECANISMOS NO GENOMICOS DE ACCION DE LAS HORMONAS ESTEROIDES.

A principios de la década de los 60s, cuando se descubrieron los receptores intracelulares para hormonas esteroides, se atribuían sus efectos de larga duración a la interacción de éstas hormonas con sus receptores y a través de éste mecanismo se pensó, que éstas participaban en el desarrollo cerebral y en otras funciones del individuo (Mc Ewen, 1994). Aún cuando los efectos rápidos de los esteroides ya se conocían con anterioridad gracias a los efectos anestésicos de la progesterona descritos por el profesor Hans Selye en 1941. No fué hasta mucho después que se distinguió la acción prolongada de los esteroides, llamada genómica y su acción de corta duración, llamada no genómica. Los primeros efectos son claramente distinguibles en términos de sus mecanismos de acción (síntesis de proteínas *de novo*), mientras que los efectos no genómicos no se conocen del todo.

Recientemente, empieza a aceptarse que las hormonas esteroides actúan vía no genómica en el sistema nervioso y en otros tejidos como hueso, músculo, útero, corazón, hipófisis, etc. A nivel neural la latencia del efecto de los esteroides va del orden de milisegundos a segundos, cambiando la conductancia, capacitancia y la excitabilidad de éste tejido. En otros órganos blanco la latencia de respuesta esta en el orden de minutos (Fig 4) y se sabe que algunas enzimas que participan en la síntesis de esteroides a partir del colesterol, como la 11β - OH esteroide deshidrogenasa, confieren especificidad y participan en los efectos no genómicos (Ramírez, 1996).

Los efectos no genómicos están mediados por receptores membranales que transforman la señal extracelular del primer mensajero u hormona en un efecto metabólico intracelular, llamado mecanismo de transducción o de transmisión de la señal hormonal (Díaz y Juárez, 1987).

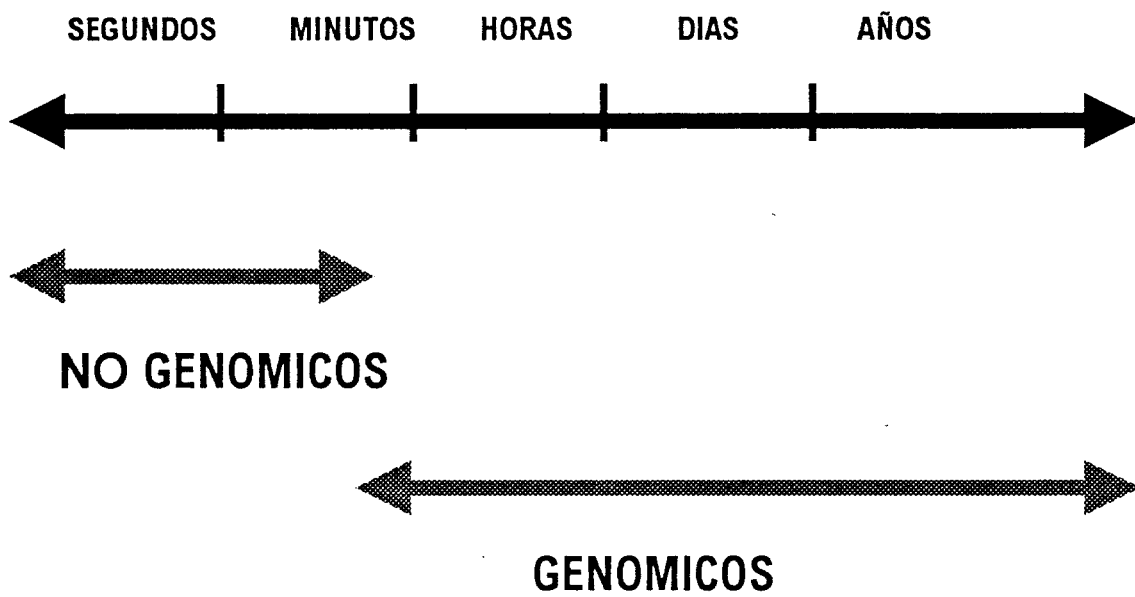


Fig 4.- Línea de tiempo que indica la diferencia entre los mecanismos de acción genómicos y no genómicos. Se aprecia que los mecanismos genómicos tienen una duración mayor a los no genómicos. (Modificado de McEwen, 1991).

Es aceptado que se producen reacciones en cascada que se inician con la interacción de la hormona con receptores membranales (Bression, 1986), provocando cambios en la permeabilidad iónica y en el potencial de membrana, que inducen cambios conformacionales en el receptor, que permiten establecer contacto con proteínas adyacentes de la membrana y activar segundos mensajeros que modifican la actividad intracelular.

Se conocen dos mecanismos de transducción denominados segundos mensajeros por medio de los cuales las hormonas transmiten la información; una es utilizando nucleótidos cíclicos (AMPc, GMPc) y la otra por la combinación de mensajeros como el trifosfato de inositol, diacilglicerol y el sistema Calcio-Calmodulina (Díaz y Juárez, 1987, Beyer y González- Mariscal, 1991).

a) Nucleótidos.-

La transmisión de la señal hormonal que utiliza a los nucleótidos cíclicos como segundos mensajeros, comienza por la interacción membranal hormona- receptor que activa la adenilato ciclasa, enzima que cataliza la formación de AMPc a partir de ATP (Fig 5).

En éste mecanismo participan dos tipos de proteínas G, estimuladora (Ge) e inhibidora (Gi). Si la hormona se une a un receptor asociado a una proteína Ge, permite la interacción con el GTP proveniente del interior de la célula, lo cual activa la adenilato ciclasa, aumentando así el AMPc. El complejo proteína Ge- GTP se inactiva por la hidrólisis del GTP mediante la GTPasa, que produce GDP y P_i (Fig 6).

Cuando la hormona se une a un receptor inhibidor provoca cambios conformacionales de la proteína Gi que también se activa al unirse al GTP e inhibe la adenilato ciclasa, disminuyendo los niveles de AMPc.

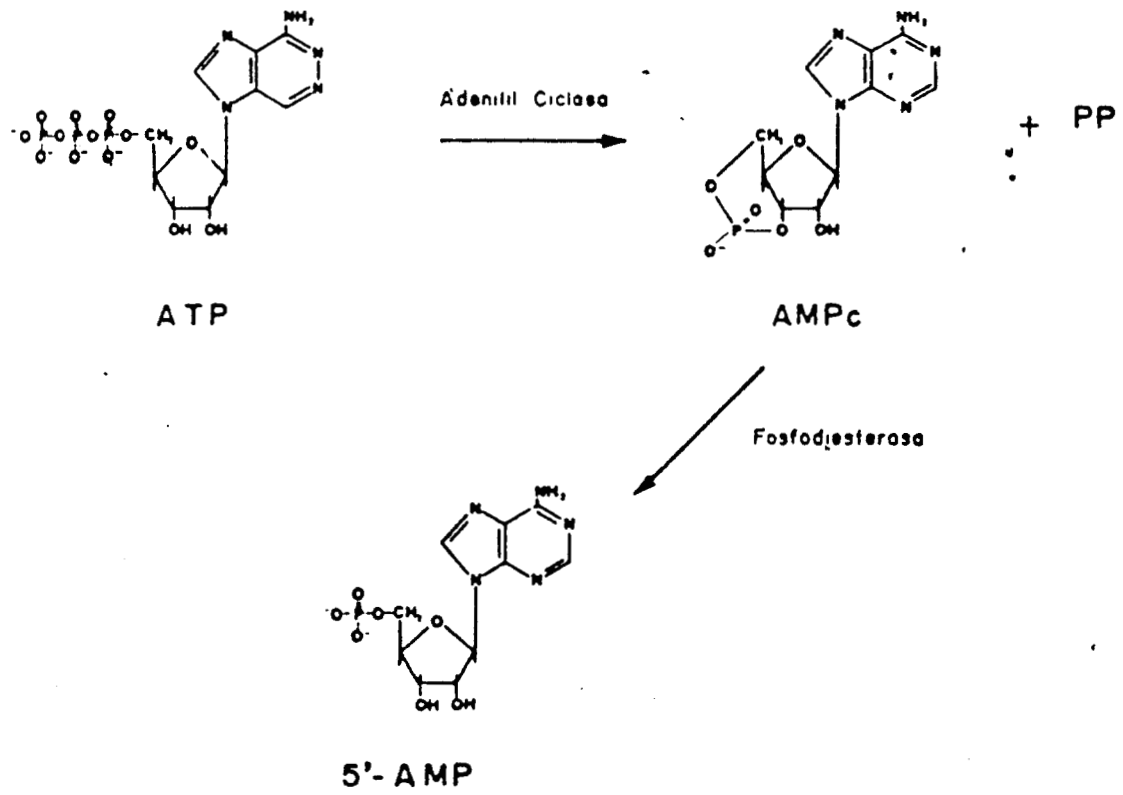


Figura 5.- Metabolismo del AMPc.

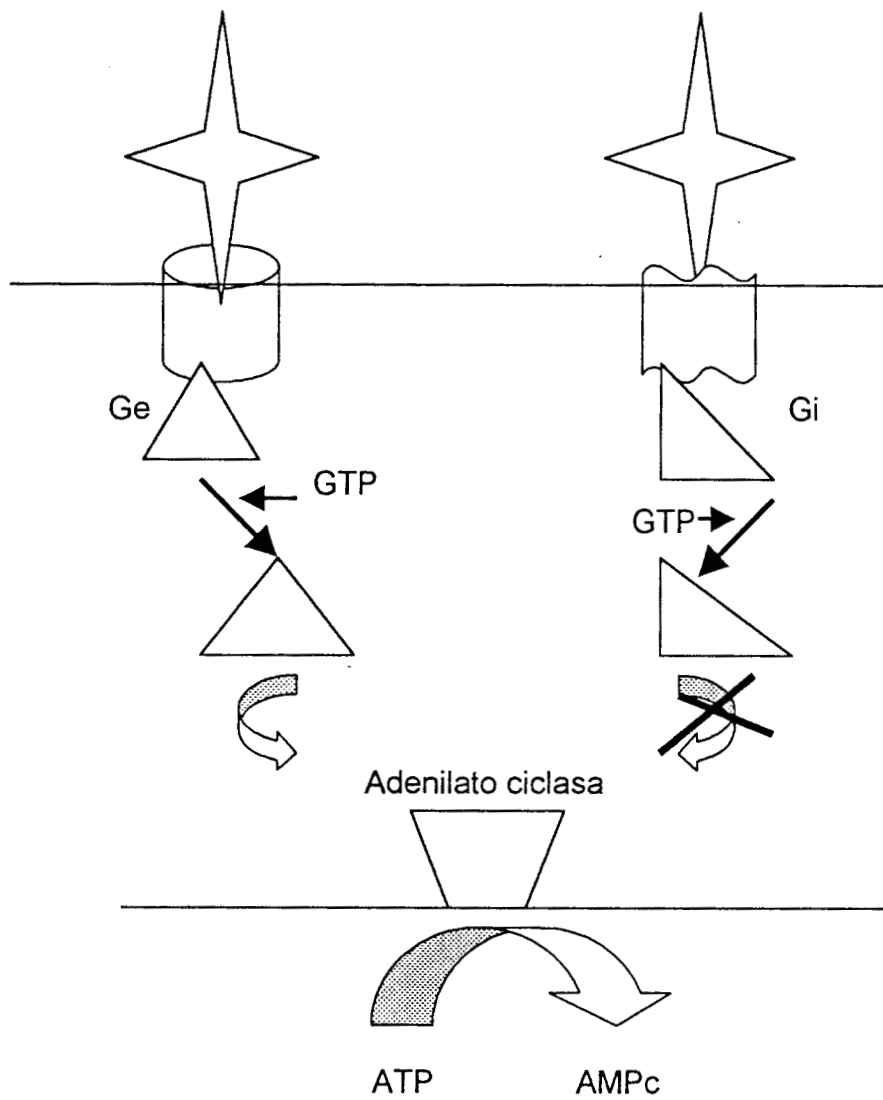


FIGURA 6.- Mecanismos de regulación de la adenil cilclasa (Modificado de Díaz y Juárez, 1987)

El AMPc, cuyos niveles intracelulares son del orden de $10^{-6}M$, regula una gran variedad de procesos celulares, sirviendo como segundo mensajero para la acción de algunas hormonas. Al interactuar con una proteína cinasa cataliza la transferencia de un grupo fosfato del ATP a los residuos serina y treonina de ciertas proteínas celulares.

La cinasa posee dos subunidades, una reguladora y otra catalítica, cuando 2 moléculas de AMPc se unen a cada una de éstas unidades se expresa la porción catalítica que contiene el centro activo capaz de adicionar grupos fosfato a las proteínas regulando de ésta forma diversos procesos metabólicos (Fig 7).

Además del AMPc se ha propuesto como segundo mensajero al GMPc. Los receptores mediados por el GMPc abren momentáneamente canales de Calcio, por lo que los niveles intracelulares de GMPc están regulados por la guanilil ciclasa y la fosfodiesterasa.

Se han descrito también algunas acciones del AMPc y el GMPc a nivel genómico, estimulando la síntesis de DNA- RNAs.

b) Trifosfato de inositol y diacilglicerol.

Otro sistema por el cual las hormonas y los neurotransmisores dan información es a través de mecanismos membranales, provocando cambios en los fosfoinosítidos, (fosfatidil inositol (PI), fosfatidil inositol 4 fosfato y fosfatidil inositol 4, 5 difosfato). Conocidos también con el nombre genérico de polifosfoinosítidos, constituyen del 2 al 8 % de los lípidos de la membrana plasmática celular .

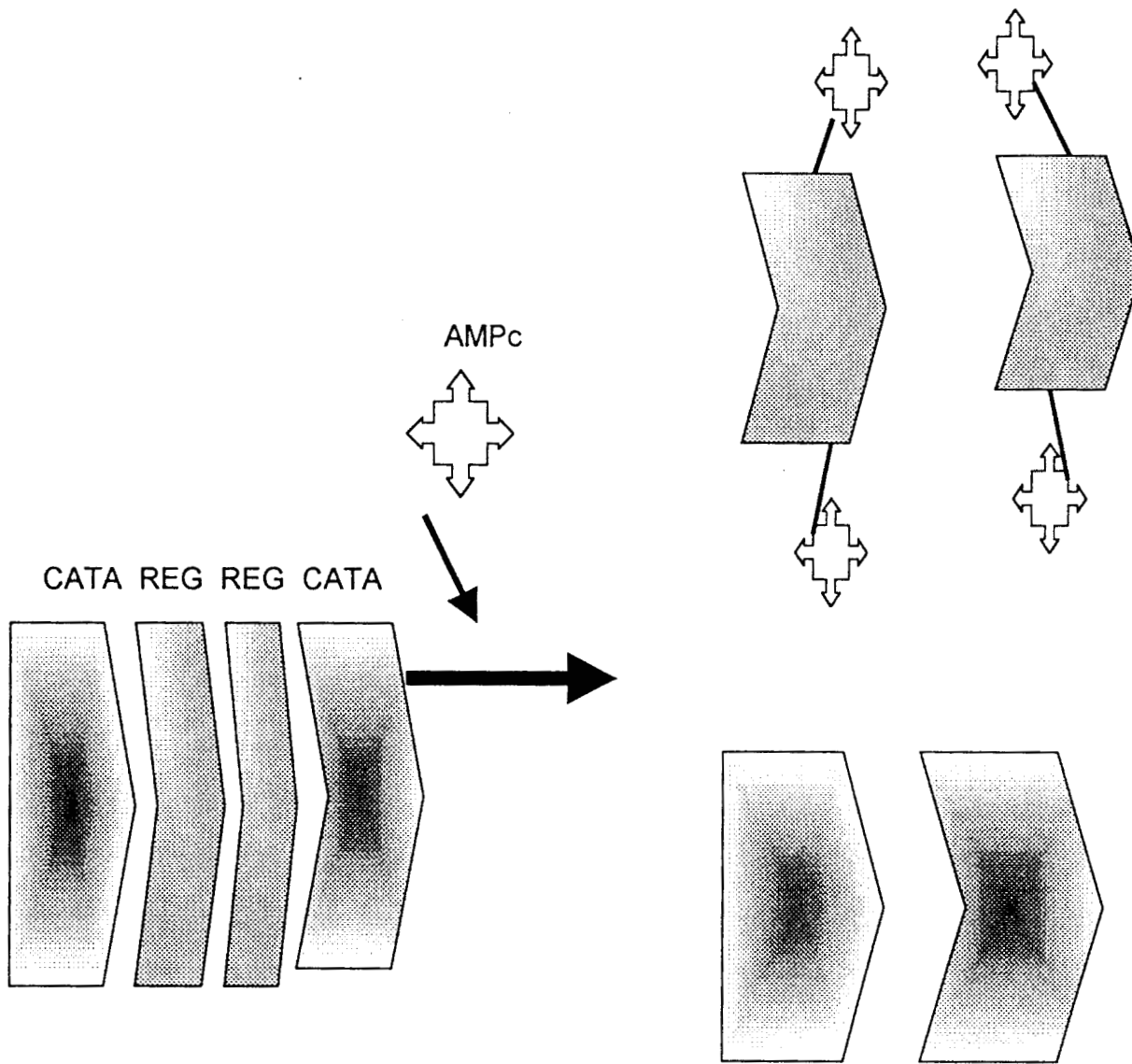


Figura 7.- Modulación de la actividad de la proteína cinasa por el AMPc. REG. Subunidad reguladora, CATA. Subunidad catalítica (Modificado de Díaz y Juárez, 1987).

Este sistema de transducción de la señal hormonal ha sido estudiado desde los años 50s cuando Mabel y Hokin observaron que la estimulación con hormonas o neurotransmisores en múltiples sistemas celulares conducía a un aumento en la incorporación de fosfato radiactivo a fosfolípidos, particularmente al fosfatidilinositol y a su precursor metabólico, el ácido fosfatídico (Hokin, 1987).

En 1975 Michell (1985) además de observar el mismo fenómeno, lo asocia con cambios en el calcio citosólico y propone que el fosfatidil inositol participa en el mecanismo de transducción utilizando calcio. Respecto a las acciones directas de los neuroesteroides sobre las corrientes de Calcio, se ha visto que la Pregnenolona modula éstas corrientes en neuronas CA1 del hipocampo de cobayos y se propone que ésta acción se lleva a cabo mediante receptores localizados en la superficie de la membrana plasmática de las neuronas que están acopladas a canales de Calcio que a su vez están asociados a proteínas G (Karst y Jöels, 1996)

Este mecanismo de transducción se realiza a través de los siguientes eventos:

- 1) Los receptores acoplados a éste sistema de transducción activan a una núcleo proteína llamada Np o Gp, por tener una guanina.
- 2) Se induce la actividad de una fosfolipasa C específica para el fosfatidil inositol 4, 5 bifosfato, cuya hidrólisis forma 2 segundos mensajeros : el inositol 1, 4, 5 trifosfato y el diacilglicérido (Fig 8).
- 3) El inositol 1, 4, 5 trifosfato interaccúa con receptores intracelulares en el retículo endoplásmico liso, induciéndo la apertura de un canal liberador de calcio aumentando su concentración de 3 a 10 veces por ejemplo de 100 o 200 nM a 600 o 1000 nM. El calcio es un factor de acoplamiento importante ya que puede activar a múltiples enzimas en forma directa y a proteínas cinasas dependientes de Calcio y del sistema Calcio-

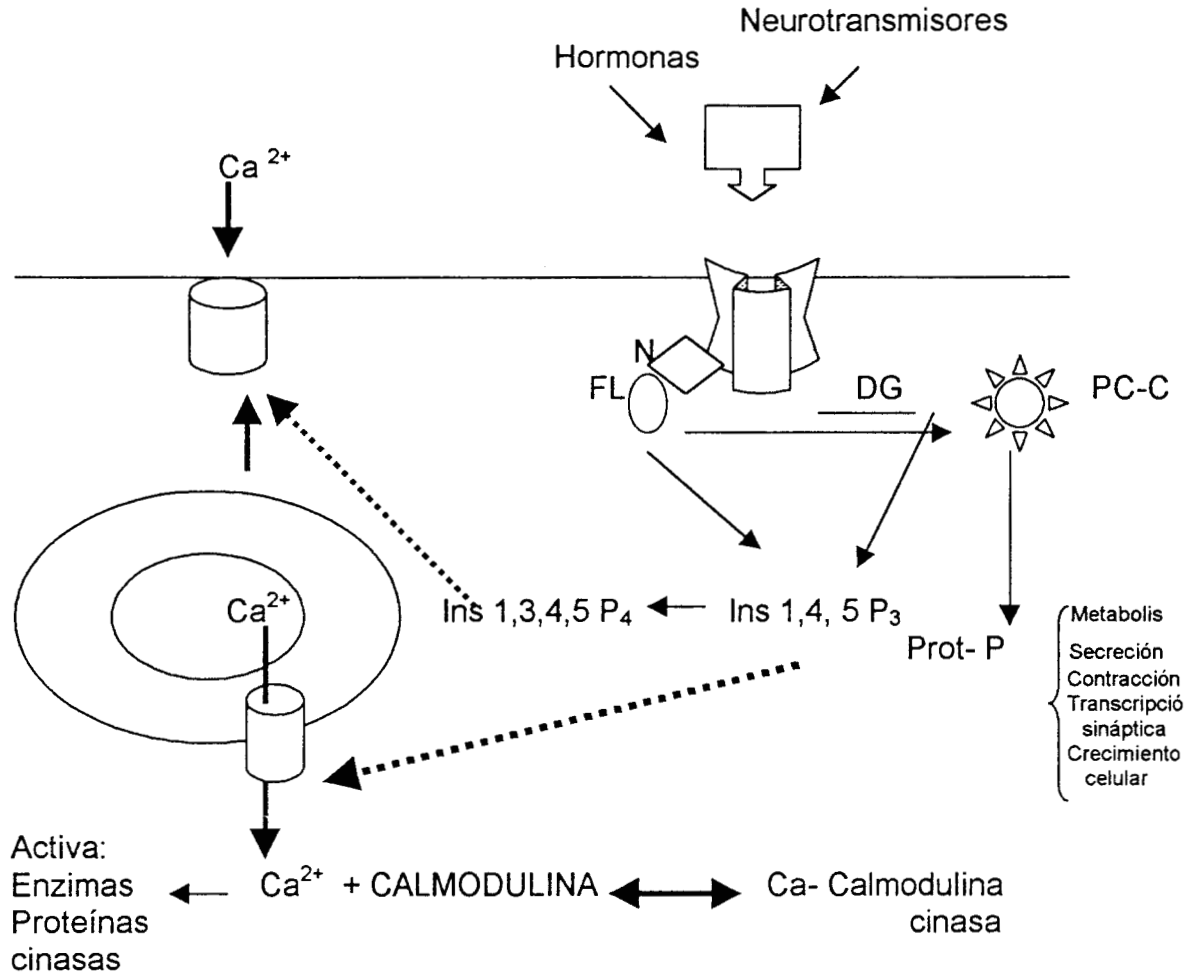


Figura 8.- Modelo de acción de los mensajeros del sistema fosfoinosítidos Calcio. N. Proteína acopladora, FL. Fosfolipasa C, DG. Diacilglicérido. PtdIns 4, 5 P₂ Fosfatidil inositol 4, 5 bifosfato. PC-C. Proteína cinasa C. (Modificado de García-Sainz, 1987)

Calmodulina. De ésta forma la señal se transmite ocasionando la fosforilación de enzimas y proteínas que cambian su actividad (Fig 8).

- 4) El diacilglicerol activa la proteína cinasa C que participa en la propagación de la señal y en la regulación de la respuesta hormonal además de la fosforilación del 1, 4, 5 trifosfato para formar inositol 1,3,4,5 tetrafosfato que regula la entrada de Calcio a la célula (Irvine, 1986). El Calcio acumulado en el retículo endoplásmico es el que probablemente inicia la respuesta, sin embargo, dadas las bajas concentraciones en las que se encuentra y a que es captado rápidamente por diversos organelos entre ellos; el retículo o las mitocondrias, y es expulsado de las células por una ATPasa, sería necesario un abastecimiento mayor de Calcio para mantener una respuesta por tiempo prolongado, proceso en el que probablemente participe el inositol tetrafosfato.

Es importante mencionar que éste mecanismo de transducción de los fosfoinosítidos participa en muchos procesos celulares, que van desde la modulación del metabolismo, la secreción de enzimas y hormonas, la contracción muscular, la transmisión sináptica e incluso el crecimiento celular. En todos éstos eventos participa en forma importante el sistema Calcio- Calmodulina.

5.- PARTICIPACION DEL SISTEMA CALCIO- CALMODULINA.

La Calmodulina fué descubierta en 1970, es una proteína intracelular abundante en la mayoría de los tejidos con un peso molecular de 15 Kda. Su secuencia está altamente conservada y es casi idéntica entre los vertebrados ha sido aislada y purificada de tejidos animales, vegetales y de bacterias (Means y col., 1982).

La proteína posee cuatro dominios de unión al Calcio, con dos sitios de alta afinidad que se ocupan primero y conforme se eleva la concentración de éste se ocupan los otros dos. La Calmodulina es el receptor más importante de Calcio, su afinidad por éste depende de las condiciones iónicas. El complejo Calcio-Calmodulina regula un gran número de proteínas, incluyendo varias proteínas cinasas; y como receptor específico para Calcio participa en varios procesos celulares como: activación enzimática (Means y col., 1982), neurosecreción (Douglas y Nemet, 1982), transmisión sináptica (Roufagalis, 1982), acople eléctrico (Less- Miller y Cavaney, 1982), transporte axoplásmico, transporte de Calcio y activación de la conductancia del Potasio.

Con respecto al ión Calcio, podemos decir que es uno de los principales segundos mensajeros, su aumento citosólico constituye una señal reguladora utilizada por las neuronas. El movimiento de Calcio al citosol está controlado por hormonas, neurotransmisores y actividad eléctrica. Además, el Inositol trifosfato (IP₃) regula el movimiento del Calcio fuera de su sitio de almacenaje.

La mayoría del Calcio, se encuentra unido a proteínas como la Calmodulina, la parvoalbúmina y otras de gran afinidad por éste. Particularmente, la Calmodulina pasa la señal del Calcio a muchas proteínas blanco (Petzel y col., 1992).

El flujo de Calcio al citosol se da por dos mecanismos; a través del fluido extracelular y a través de compartimentos de almacenamiento intracelular (Kennedy, 1994).

Mediante el primer mecanismo, el flujo de Calcio a través de la membrana plasmática se inicia por la apertura de canales de Calcio dependientes de voltaje o abiertos por ligandos.

Los canales dependientes de voltaje son altamente específicos para Calcio y se encuentran a lo largo de la superficie de la membrana, concentrados en las terminales presinápticas. El influjo local de Calcio es causado por la depolarización de las terminales sinápticas y provoca la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica y, por ende, la liberación del transmisor. En la membrana postsináptica, algunos receptores unidos a ligandos como el receptor nicotínico de Acetilcolina, tienen poros que permiten el paso de Calcio, Sodio y Potasio. El restablecimiento del gradiente de Calcio se da ya que algunas neuronas y otras células son capaces de bombear Calcio al exterior. Las membranas neuronales, poseen un intercambiador Sodio/Calcio que acopla el movimiento de Calcio fuera de la célula contra su gradiente de concentración al movimiento de Sodio dentro de la célula a favor de su gradiente de concentración.

Por el segundo mecanismo, las neuronas y otras células almacenan calcio en cisternas formadas por retículo endoplásmico liso, cuyas membranas contienen dos proteínas especializadas:

- a) una bomba de Calcio dependiente de ATP que concentra Calcio dentro del lumen y
- b) una proteína receptora de IP_3 que libera Calcio al citosol en respuesta a un aumento en IP_3 citosólico.

La liberación del Calcio del compartimento intracelular es causada por la unión de varios ligandos a receptores asociados a proteínas G en la superficie

celular, que activan la hidrólisis del PIP_2 (Fosfatidil inositol 4, 5-difosfato) y generan IP_3 (Inositol trifosfato). Los aumentos de Calcio citosólico producidos por éstos receptores no requieren de la presencia de Calcio en el medio externo.

El receptor de Inositol trifosfato controla la liberación de Calcio del almacén interno, tiene un peso molecular de 313 KDa y siete dominios transmembranales que forman el canal de Calcio que se abre cuando el IP_3 se une al receptor.

Como ya se mencionó, la Calmodulina es el receptor más importante de Calcio y el complejo Calcio- Calmodulina regula otras proteínas incluyendo cinasas, las cuales catalizan la transferencia de un grupo fosfato del ATP a un residuo específico de serina, treonina o tirosina. La carga negativa introducida por el grupo fosfato cambia el doblamiento de la cadena polipeptídica, alterando su función. Este mecanismo se utiliza para regular receptores, canales, enzimas y proteínas estructurales.

La Calcio-Calmodulina cinasa tipo II se encuentra particularmente concentrada en el cerebro, especialmente en las neuronas del cerebro anterior. Comprende como máximo 2% de las proteínas del hipocampo y dentro del cerebro anterior aproximadamente la mitad de la cinasa está distribuída en el citosol de la neurona completa, el resto se encuentra asociada a estructuras particulares incluyendo la "densidad postsináptica", especialización del citoesqueleto adherida a la membrana postsináptica. Del 20 al 30 % de la Calmodulina se encuentra asociada a ésta y por tanto constituye un blanco probable para el Calcio que entra por canales iónicos abiertos por ligandos.

El descubrimiento de que algunas drogas podrían interferir con la Calmodulina, se realizó cuando se estudiaba el efecto de agentes antipsicóticos sobre el metabolismo de nucleótidos cíclicos, mostrando que los agentes antipsicóticos inhibían la actividad de la adenilato ciclase, proponiéndose la hipótesis de que la actividad antipsicótica podía estar asociada con la inhibición de

la formación del AMPc (Uzonov, 1971). Posteriormente se demostró que los agentes antipsicóticos no sólo bloqueaban la actividad de la adenilato ciclasa sino también de la fosfodiesterasa. (Weiss y col., 1974). En 1976, se encontró que las drogas antipsicóticas inhibían selectivamente formas de fosfodiesterasa Calcio-Calmodulina dependientes y que en formas independientes de Calmodulina no se alteraba la actividad basal, ello sugería, por tanto, que los antipsicóticos actuaban sobre el sistema Calcio- Calmodulina más que sobre la fosfodiesterasa (Levin y Weiss, 1976). Posteriormente, lo anterior fué confirmado con técnicas de equilibrio de diálisis y ligandos marcados radiactivamente (Levin y Weiss, 1979). Además también se vió que otros complejos enzimáticos como los de la adenilato y guanilato ciclasa eran Calcio- Calmodulina dependientes.

En cuánto a las acciones bioquímicas de los antipsicóticos podemos decir que gran variedad de drogas clínicamente efectivas se unen a la Calmodulina con alta afinidad y que ésta a su vez regula el metabolismo de los nucleótidos cíclicos que median la acción de los neurotransmisores catecolaminérgicos que juegan un papel importante en enfermedades del sistema nervioso como la esquizofrenia (De Lorenzo, 1982).

La Calmodulina también está involucrada en la contracción del muscular que es bloqueada por antipsicóticos. Otras observaciones relacionadas con los efectos colaterales de la terapia con éstos fármacos son la aparición de alteraciones en la función endócrina incluyendo neurotransmisores y hormonas. La estimulación de la liberación de Noradrenalina y Dopamina es un proceso Calcio - Calmodulina dependiente (De Lorenzo y col., 1979).

La terapia con antipsicóticos aumenta la concentración de Prolactina y disminuye las concentraciones de hormona de crecimiento, oxitocina y vasopresina en sangre y las de gonadotropinas en orina (Byck, 1975, Trifaro 1977).

En relación a los mecanismos no genómicos de la acción de los esteroides se ha propuesto que éstos son mediados por AMPc, GMPc, GTP para la expresión de la conducta sexual (Beyer y col, 1981, Beyer y Canchola, 1981, Whalen, 1986).

Los mecanismos de acción de las hormonas gonadales para inducir la conducta sexual son parcialmente conocidos. Inicialmente se propuso un mecanismo estrictamente genómico para explicar su acción (Martini y Pecile, 1964). Sin embargo las acciones hormonales, particularmente aquellas de latencia muy corta no son sustentables por tal mecanismo. Con anterioridad se propuso un mecanismo alternativo no genómico, mediante el cual podían explicarse efectos muy rápidos de las hormonas para inducir la conducta sexual (Beyer, Canchola y Larsson, 1980). En relación con éstos efectos rápidos, recientemente se ha demostrado la presencia de receptores membranales específicos para éstas hormonas en algunas células incluyendo componentes del sistema nervioso (Moats y Ramírez, 1996, Ramírez y Zheng, 1996, Jólés, 1997) y también ha sido posible mimetizar y antagonizar el efecto de éstas con sustancias que actúan en receptores membranales (Beyer y col., 1982) La unión de las hormonas esteroides a sus receptores membranales específicos induce modificaciones rápidas en las concentraciones intracelulares de algunos iones, entre ellos; calcio (Kim y Ramírez, 1987).

Un gran número de sustancias que tienen la capacidad de mimetizar a las hormonas esteroides en sus aspectos fisiológicos, tienen la particularidad de actuar a través de la modulación del sistema Calcio- Calmodulina, el cuál participa en la regulación de un gran número de procesos biológicos de importancia para el funcionamiento celular, tales como: fosforilación de receptores y autoreceptores celulares, activación de un gran número de enzimas, síntesis y liberación de neurotransmisores, formación de neurotúbulos importantes para la formación de contactos sinápticos y en la conducción nerviosa, factores indispensables para el funcionamiento del cerebro.

Más recientemente, se ha propuesto que el sistema Calcio- Calmodulina participa en el mecanismo de acción de la Testosterona para inducir la diferenciación sexual hipotalámica (Rodríguez- Medina y col., 1993). En base a lo anterior consideramos de mucho interés estudiar el efecto de fármacos que inhiben éste sistema sobre la expresión de la conducta sexual homotípica de la rata macho adulta intacta.

6.- OBJETIVOS:

6.1.- OBJETIVO GENERAL:

VALORAR LA PARTICIPACION DEL SISTEMA CALCIO-CALMODULINA SOBRE LA CONDUCTA SEXUAL MASCULINA DE LA RATA MACHO.

6.2.- OBJETIVOS PARTICULARES:

DETERMINAR EL EFECTO DE ALGUNOS FARMACOS INHIBIDORES DEL SISTEMA CALCIO CALMODULINA (HALOPERIDOL, CLORPROMACINA, PIMOZIDA) Y DE UN INHIBIDOR DE LOS CANALES LENTOS DE CALCIO (VERAPAMIL), SOBRE LA CONDUCTA SEXUAL MASCULINA DE LA RATA.

7.- HIPOTESIS

LA INHIBICION DEL SISTEMA CALCIO CALMODULINA MODIFICA LA CONDUCTA SEXUAL MASCULINA DE LA RATA

7.- MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron ratas machos y hembras adultas de la cepa Wistar con un peso entre 250 - 280 g. Mantenido en condiciones de bioterio con un ciclo nictameral invertido de 14 horas luz X 10 horas de oscuridad; luz apagada de las 8:30 a las 20:30 hrs. A temperatura de $21 \pm 1^{\circ}$ C. y alimentadas con agua y purina ad libitum.

Los animales fueron colocados 3 por jaula de 23cm de ancho, 38 cm de largo y 19 de alto. Antes de cada experimento, los machos fueron sometidos a tres pruebas de conducta sexual una cada cada tercer día, los que eyacularon en todas las pruebas fueron seleccionados para el experimento, esto con la finalidad de asegurar que presentaban una conducta sexual normal.

Los machos seleccionados, n=7-9 por grupo, fueron tratados durante 15 días con un fármaco inhibidor del sistema Calcio- Calmodulina, y se evaluó su conducta 5 veces, una cada 3 días.

Las pruebas se realizaron en un redondel de acrílico, de 53 cm de altura X 40 cm de diámetro, con una cama de aserrín de 4cm de alto, en presencia de hembras receptoras en las que el estro fue inducido mediante la inyección secuencial subcutánea de 25 ug de Benzoato de Estradiol, a la hora cero y 2 mg de Progesterona, 44 horas después. Las pruebas se llevaron a cabo durante la fase de oscuridad de 4- 6 horas después de la administración de Progesterona y antes de la siguiente dosis del neuroléptico

Para la prueba, el macho es introducido al redondel, 5 minutos después se introduce la hembra y se procede a registrar los parámetros de conducta sexual caracterizados por:

El motivacional, que describe el deseo del animal hacia la búsqueda de una compañía sexual y que es valorado por los siguientes parámetros :

- Latencia de Monta (LM): Tiempo que transcurre desde la introducción de la hembra al redondel hasta la primera monta realizada por el macho.
- Latencia de intromisión o penetración (LI): Tiempo que transcurre desde la introducción de la hembra al redondel hasta la primera introducción del pene.
- Intervalo post-eyaculatorio (IPE): Tiempo que transcurre desde la eyaculación hasta la primera intromisión de la segunda fase copulatoria.

Y el consumatorio que involucra la ejecución del patrón copulatorio, y que se describe por los parámetros:

- Frecuencia de Monta (FM): Número total de montas antes de la eyaculación
- Frecuencia de Intromisión (FI): Número total de intromisiones antes de la eyaculación
- Latencia de Eyaculación (LE): Tiempo que transcurre desde la primera intromisión hasta la eyaculación

También se evaluó la eficiencia copulatoria (EC) de la conducta, de acuerdo a la siguiente fórmula :

$$EC = \frac{\text{Número de Intromisiones}}{\text{N}^{\circ} \text{ de Intromisiones} + \text{Montas.}}$$

Los criterios para considerar el término de la prueba fueron:

- 1.- 15 minutos después de la introducción de la hembra al redondel si no ocurre monta o intromisión.
- 2.- 15 minutos después de la primera intromisión si no hay eyaculación.
- 3.- 15 minutos después de la eyaculación si no hay intromisión.

Los fármacos utilizados son los que a continuación se mencionan y las dosis administradas fueron de 2 y 4 mg/Kg de peso. Todas las sustancias y el

agua fueron administrados intraperitonealmente entre las 12:00 y las 13:00 horas, y los días de prueba se administraron después de ésta.

Los fármacos fueron adquiridos en su presentación comercial inyectable a excepción de la Pimocida. El Haloperidol y la Pimozida de Janssen Farmacéutica, el Verapamil de Knoll Pharmaceutical de México, la Clorpromacina de Rhone-Poulenc Farmacéutica. La Pimozida se preparó disolviéndola en ácido Tartárico y ajustando a un pH de 6.9, las diluciones fueron preparadas inmediatamente antes de cada experimento.

Además de agua destilada como control, se utilizó Pentobarbital (25 mg / Kg), un anestésico sin efectos sobre el sistema Calcio- Calmodulina, como segundo control. Esto por que los fármacos utilizados tienen, a parte de su efecto inhibidor de éste sistema, un efecto anestésico.

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante la prueba U de Mann Withney, las diferencias entre los grupos se consideraron significativas cuando $P \leq 0.05$.

Inhibidores del sistema Calcio- Calmodulina:

CLORPROMACINA: (CLOR)

2- Cloro- N, N- dimetil- 1 hidroxil- fentotiacina- 10 propanamina; 2- Cloro- 10- (3- dimetil- aminopropil) fentotiacina.

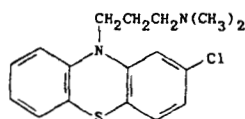
$C_{17}H_{19}ClN_2S$.

Peso Molecular: **318.88**

Soluble en metanol, etanol, cloroformo. Prácticamente insoluble en éter y benceno.

LD₅₀ Oral en ratas: 225 mg/Kg.

Antipsicótico, ligeramente antihistamínico, con acción antiadrenalina, vasodilatador periférico.



- HALOPERIDOL: (HALO)

4- [4- (4- Clorofenil)- 4 - hidroxil- 1- piperidinil] -1- (4 - fluorofenil) - butanona; 4- [4-(p- clorofenil) -4- hidroxipiperidino] - 4' - fluorobutirofenona.

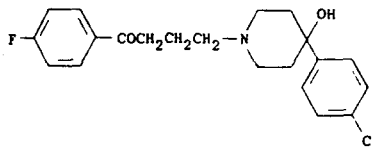
$C_{21} H_{23} ClFNO_2$

Peso molecular: **375.88**

Soluble en agua : 1.4 mg / 100 ml, cloroformo, metanol, acetona, benceno.

LD₅₀ Oral en ratas: 165 mg / kg

Antipsicótico, inhibidor del sistema calcio calmodulina



PIMOZIDA: (PIMO)

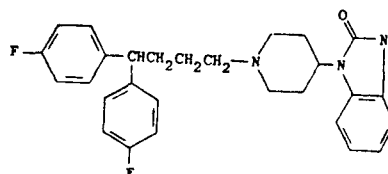
1 - [1- [4, 4- Bis (4- fluorofenil) butil] - 4 - piperidinil] - 1,3- dihidro -2H benzimidazol - 2- ona; 1- [1- [4, 4- Bis (4- fluorofenil) butil] - 4 - piperidil] - 2- benzimidazolinona.

$C_{28} H_{29} F_2 N_3 O$

Peso Molecular: **461.56**

Casi insoluble en agua (< 0.01mg / ml) , ligeramente soluble en ácidos orgánicos y minerales (< 5 mg / ml)

Antipsicótico, inhibidor del sistema calcio calmodulina



Inhibidor de canales lentos de Calcio:

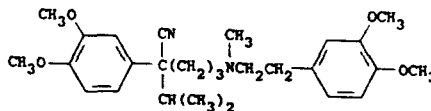
- VERAPAMIL: (VERA)

a- [3 - [[2 - (3, 4 - Dimetoxifenil) etil] metilamino] propil] - 3, 4 - dimetoxi -a- (1- metiletil) - benceneacetonitrilo.

$C_{27} H_{38} N_2 O_4$

Peso Molecular: **454.59**

Aceite viscoso de color amarillo pálido



Prácticamente insoluble en agua, apenas soluble en hexano, soluble en benceno y éter, Soluble libremente en alcoholes débiles, acetona, etil acetato y cloroformo.

Controles:

- PENTOBARBITAL SODICO (PENTO):

5- Etil -5- (1 - metilbutil) - 2,4,6 (1 H, 3 H, 5 H) - pirimidinatriona sal monosódica; sodio 5 etil

5- (1 - metilbutil) barbiturato.

$C_{11} H_{17} N_2 Na O_3$

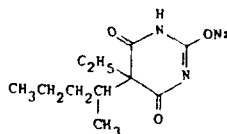
Peso molecular: **248.26**

Libremente soluble en agua, alc, insoluble en éter, Soluciones acuosas inestables

LD₅₀ oral en ratas: 118 mg / kg

Sedativo, hipnótico, anestésico (intravenoso) para eutanasia.

Dosis anestésica 25 mg / Kg (dosis utilizada)



- AGUA DESTILADA (0.2 ml)

9.- RESULTADOS

ASPECTO MOTIVACIONAL.-

DOSIS 2mg/kg

Como se muestra en la Tabla 1 y las Gráficas 1 y 2, la administración de 2 mg/Kg de peso de inhibidores del sistema Calcio Calmodulina a ratas macho modifica el aspecto motivacional. El Haloperidol (HALO) fué el fármaco más efectivo para aumentar las latencias de monta (LM) y de intromisión (LI), seguido de la Clorpromacina (Clor) y el Verapamil (VERA). Sin embargo, en la LM el efecto del Agua fué estadísticamente igual a los tratamientos con VERA y CLOR (P= Agua- Vera 0.68, Agua- Clor 0.32), y el pentobarbital resultó estadísticamente igual a la CLOR (P= 0.1). En la LI sólo el agua presentó efectos semejantes estadísticamente con el tratamiento de CLOR (P= 0.06).

En cambio en el intervalo post- eyaculatorio (IPE), los tres fármacos (VERA; HALO Y CLOR) lo aumentan de la misma forma (CLOR- VERA P= 0.15, CLOR- HALO P= 0.19, HALO- VERA P= 0.91) y, estadísticamente diferentes a los controles (CLOR- AGUA P= 0.0000, CLOR- PENTO P=0.0000, HALO- AGUA P= 0.009, HALO- PENTO P= 0.0009, VERA- AGUA P=0.0006, VERA- PENTO P= 0.0000).

Estos fármacos, a la dosis de 2 mg/ Kg de peso, no presentan efectos relacionados con su potencia anti- Calmodulina sobre los aspectos motivacionales de la conducta sexual masculina.

DOSIS 4 mg/Kg

En la Tabla 2 y gráfica (7) se observa que el HALO es el fármaco más potente para aumentar los tres parámetros del aspecto motivacional (LM, LI, IPE), seguido de la PIMO. Siendo estadísticamente iguales sobre el IPE (HALO- PIMO $P=0.1$). En cambio, el VERA y la CLOR no presentan diferencias significativas entre ellas ($P>0.05$ en los tres parámetros) ni con el agua en la LM (VERA- AGUA $P=0.16$, CLOR- AGUA $P=0.34$) pero si son diferentes en la LI (VERA- AGUA $P=0.004$, CLOR- AGUA $P=0.01$) e IPE (VERA- AGUA $P=0.0005$, CLOR- AGUA $P=0.0002$). Es importante mencionar que el tratamiento con Agua y PENTO resultan con diferencias significativas sólo en los parámetros LM ($P=0.004$) y LI ($P=0.001$).

Estos fármacos, a la dosis de 4 mg/Kg, no guardan relación con su potencia anti- Calmodulina.

Tabla 1
Efecto de inhibidores del sistema Calcio-Calmodulina sobre el apetito sexual (dosis 2mg/Kg)

	AGUA	PENTO	HALO		CLOR	VERA
LM	10	7	16		7	12
LI	11	7.5	35		13	17
IPE	313	312	375		383	377

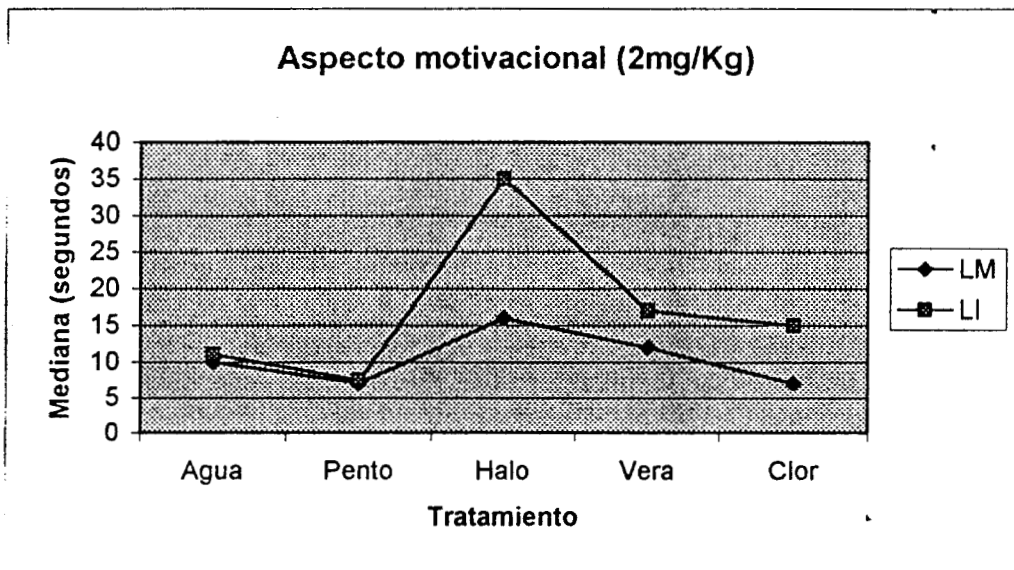
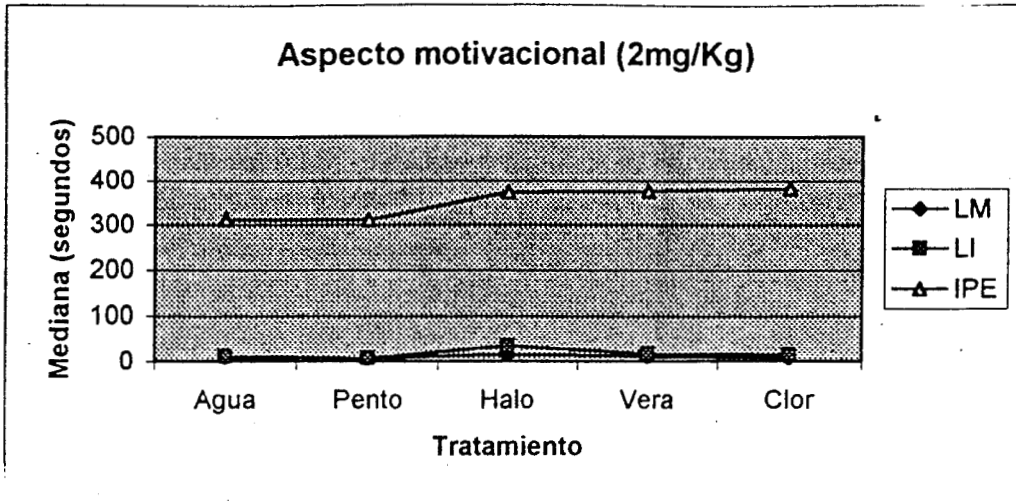
Los números expresan la mediana del tiempo en segundos de los diferentes experimentos.

Tabla 2
Efecto de inhibidores del sistema Calcio-Calmodulina sobre el apetito sexual (Dosis 4mg/Kg)

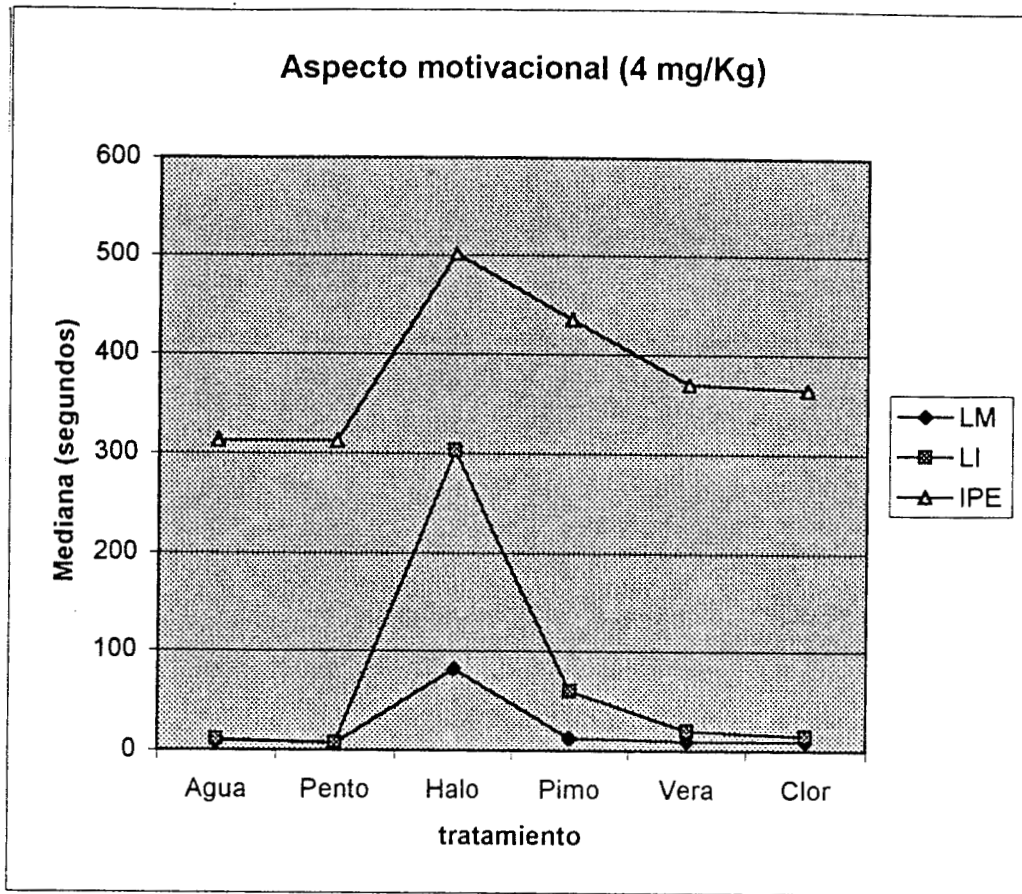
	CONT.	PENTO	HALO..	PIMO	CLOR	VERA
LM	10	7	82	13	10	10
LI	11	7.5	303	60	15	20
IPE	313	312	501	435	364	370

Los números expresan la mediana del tiempo en segundos de los diferentes experimentos.

Ver Tablas 5, 6, 7 y 8 para la estadística descriptiva de cada uno de los eventos y el valor de P obtenido con la prueba estadística U de Mann-Whitney.



Gráficas 1 y 2.- Modificación del aspecto motivacional de la conducta sexual masculina de la rata macho. (Dosis 2 mg/Kg).



Gráfica 3.- Modificación del aspecto motivacional de la conducta sexual de la rata macho. (Dosis 4 mg/Kg).

ASPECTO CONSUMATORIO .-

Dosis 2mg/Kg

En la Tabla 3 y gráficas 4 Y 5 se muestra el efecto de éstos fármacos sobre el aspecto consumatorio de la conducta sexual masculina y puede observarse que la CLOR fué el fármaco más efectivo para aumentar éste aspecto, seguida del HALO en la FM y LE y del VERA en la FI.

El HALO y la CLOR presentan el mismo nivel de potencia para aumentar los tres parámetros de éste aspecto ($P > 0.05$), hecho que coincide con su potencia anti- Calmodulina. En cambio no se encontraron diferencias entre AGUA, PENTO y HALO en la FI (AGUA- PENTO $P= 0.22$, AGUA- HALO $P= 0.24$, HALO- PENTO $P=.0.96$).

Dosis 4 mg/ Kg

En la tabla 4 y gráfica 6 se observa que la PIMO fué más potente para aumentar la FM, seguida del VERA, HALO y CLOR, no existiendo diferencias significativas entre ellos ($P > 0.05$), pero sí con respecto a los controles.

En cambio, la CLOR y el VERA son los que más aumentan la FI, siendo diferentes estadísticamente con respecto al agua (CLOR- AGUA $P= 0.0000$, VERA- AGUA $P= 0.001$) y al PENTO, sólo en el caso de la CLOR (CLOR- PENTO $P= 0.0000$). El HALO y la PIMO, no presentan diferencias significativas entre ellos ($P = 0.26$) pero disminuyen la FI con respecto a los controles.

El HALO seguido de la PIMO son las drogas más potentes para aumentar la LE, siendo éstos tratamientos diferentes significativamente con los de Agua y PENTO ($P=0.0000$) . Sin embargo, la Pimozida y el Verapamil resultan igualmente potentes para aumentar la latencia de eyaculación ($P= 0.21$). En cambio, la Clorpromacina es la menos efectiva (Tabla 4, Gráfica 7).

Es importante mencionar que el Agua y el Pentobarbital son estadísticamente semejantes en todos los parámetros ($P > 0.05$).

Tabla 3

Efecto de inhibidores del sistema Calcio-Calmodulina sobre la consumación sexual (dosis 2 mg/Kg)

	AGUA	PENTO	HALO		CLOR	VERA
FM	1	0	5		6	2
FI	8	9	9		10	10
LE	238	232	440		507	320
EC	0.88	1	0.64		0.62	0.83

Para el caso de la LE, los números expresan la mediana del tiempo en segundos de diferentes experimentos. Para el caso de la frecuencia de monta (FM) y frecuencia de intromisión (FI), los números expresan la mediana del número de eventos registrados.

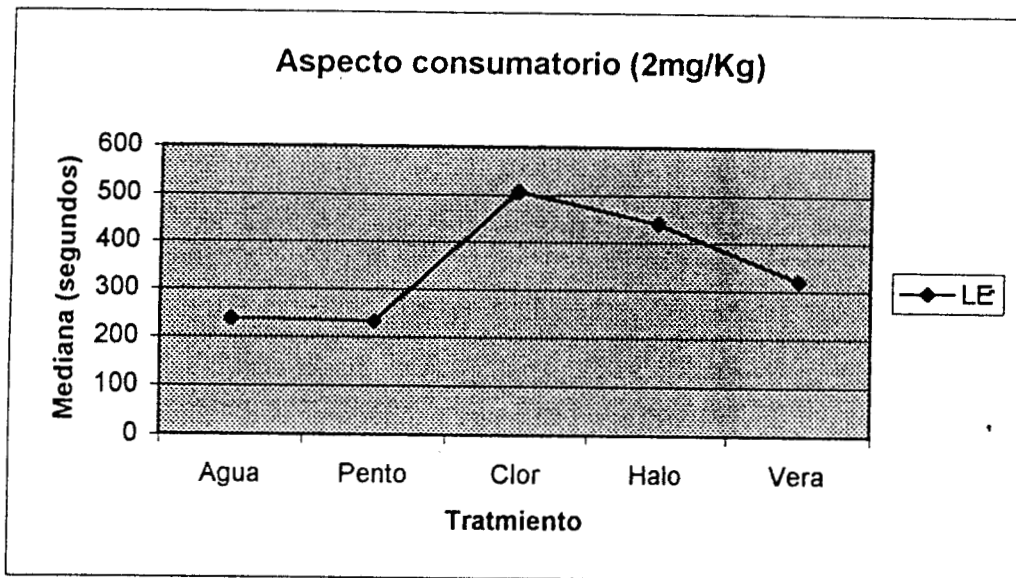
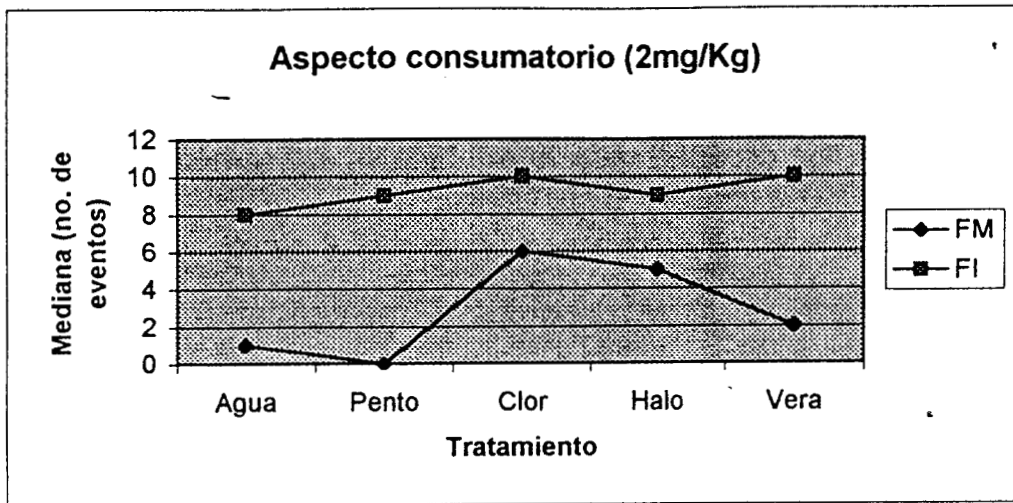
Tabla 4

Efecto de inhibidores del sistema Calcio-Calmodulina sobre la consumación sexual (dosis 4mg/Kg).

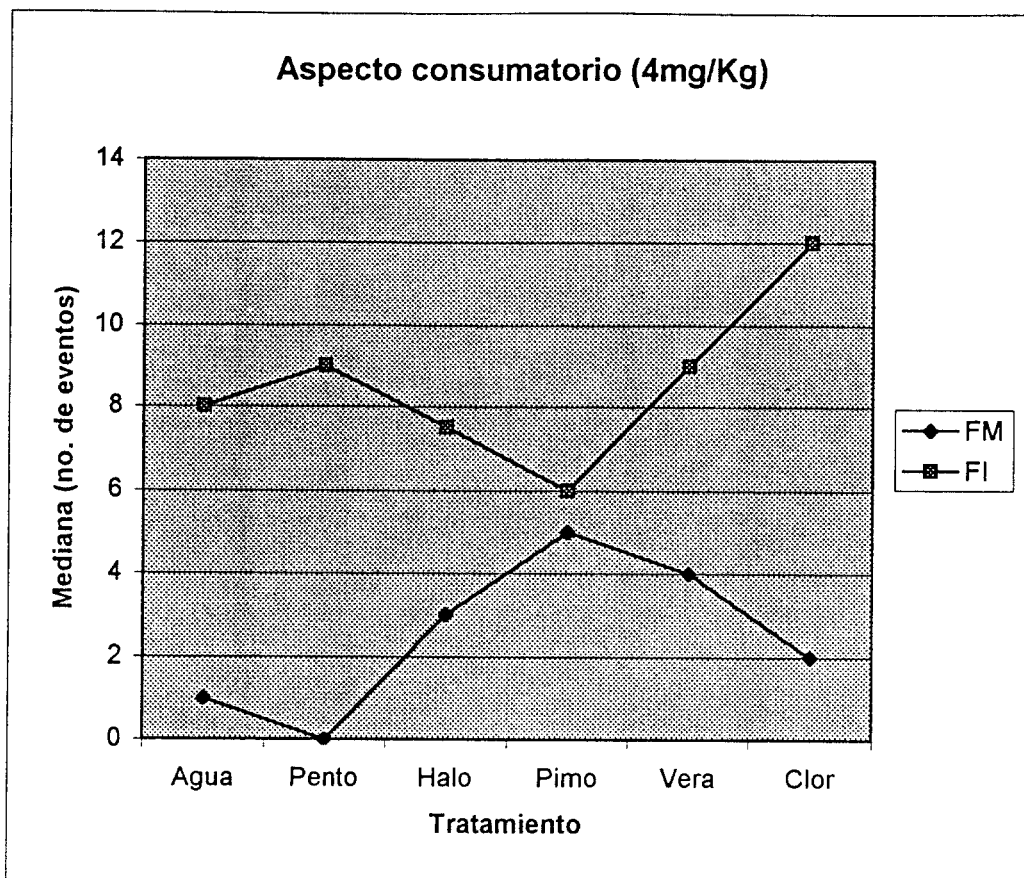
	CONT.	PENTO	HALO	PIMO	CLOR	VERA
FM	1	0	3	5	2	4
FI	8	9	7	6	12	9
LE	238	232	719.5	522	329	492
EC.	0.88	1	0.7	0.54	0.85	0.69

Para el caso de la LE, los números expresan la mediana del tiempo en segundos de diferentes experimentos. Para el caso de la frecuencia de monta y frecuencia de intromisión, los números expresan la mediana del número de eventos registrados.

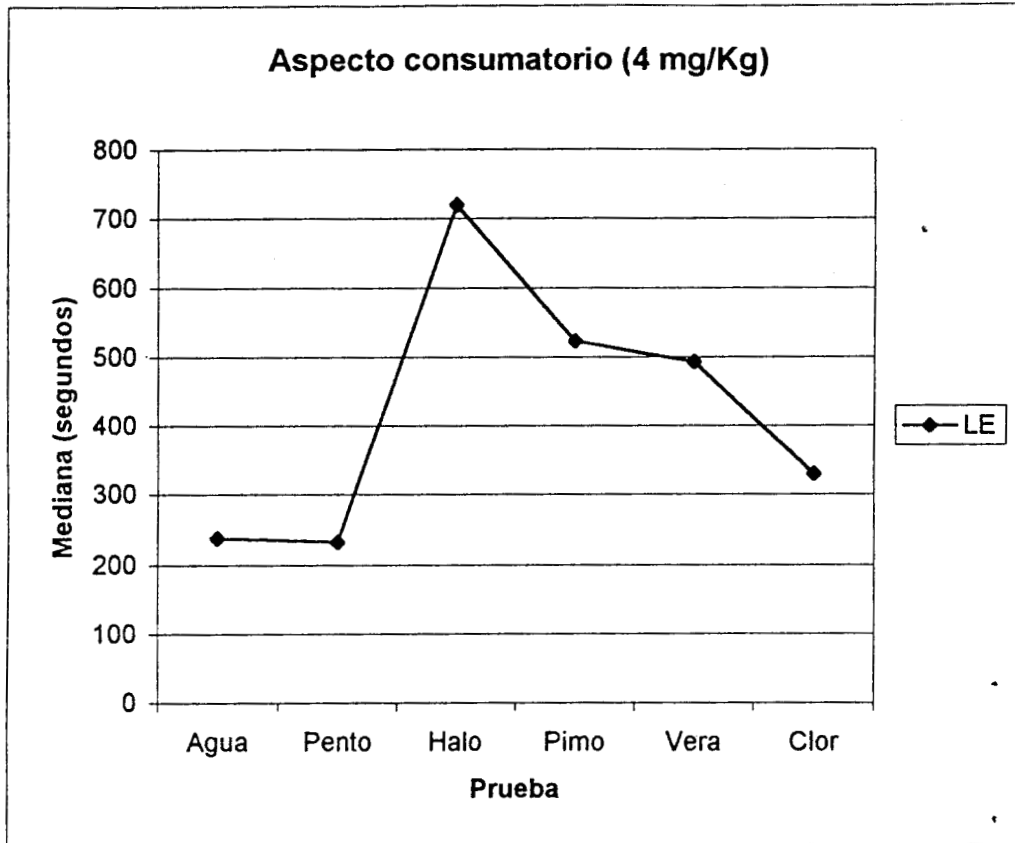
Ver Tablas 5, 6, 7 y 8 para la estadística descriptiva de cada uno de los eventos y el valor de P obtenido con la prueba estadística U de Mann-Whitney.



Gráficas 4 y 5.- Modificación del aspecto consumatorio de la conducta sexual masculina de la rata macho. (Dosis 2 mg/Kg).



Gráfica 6.- Modificación del aspecto consumatorio de la conducta sexual masculina de la rata macho. (Dosis 4 mg/Kg).



Gráfica 7.- Modificación del aspecto consumatorio de la conducta sexual masculina de la rata macho. (Dosis 4 mg/Kg).

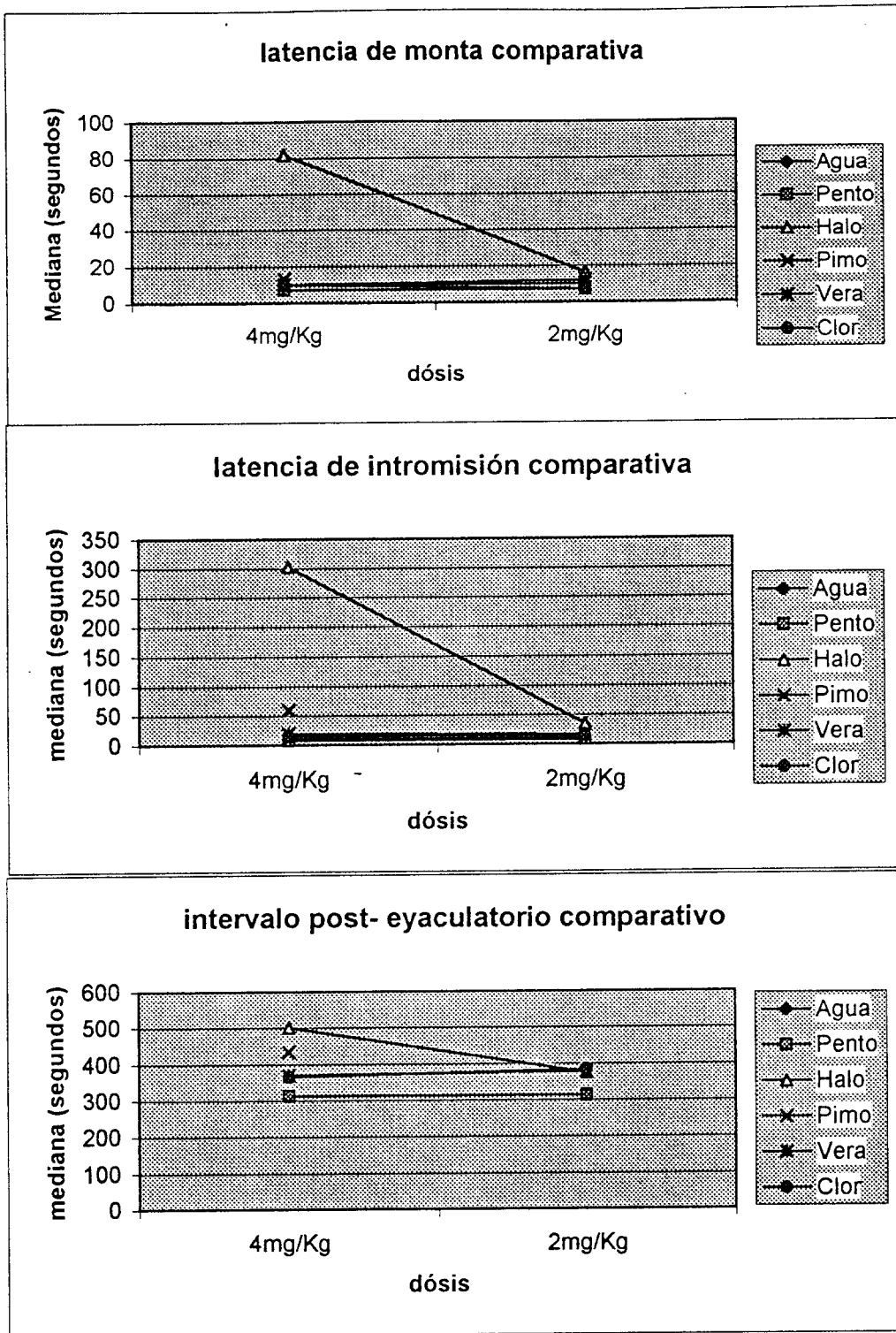
EFECTO DOSIS.RESPUESTA

En las gráficas 8 y 9 se observa claramente que el HALO tiene un efecto dosis dependiente sobre el aspecto motivacional, en cambio, ésto no se observa con los demás fármacos. Así mismo, podemos observar que la CLOR y el HALO no presentan una relación dosis respuesta sobre la FM y la LE (sólo CLOR).

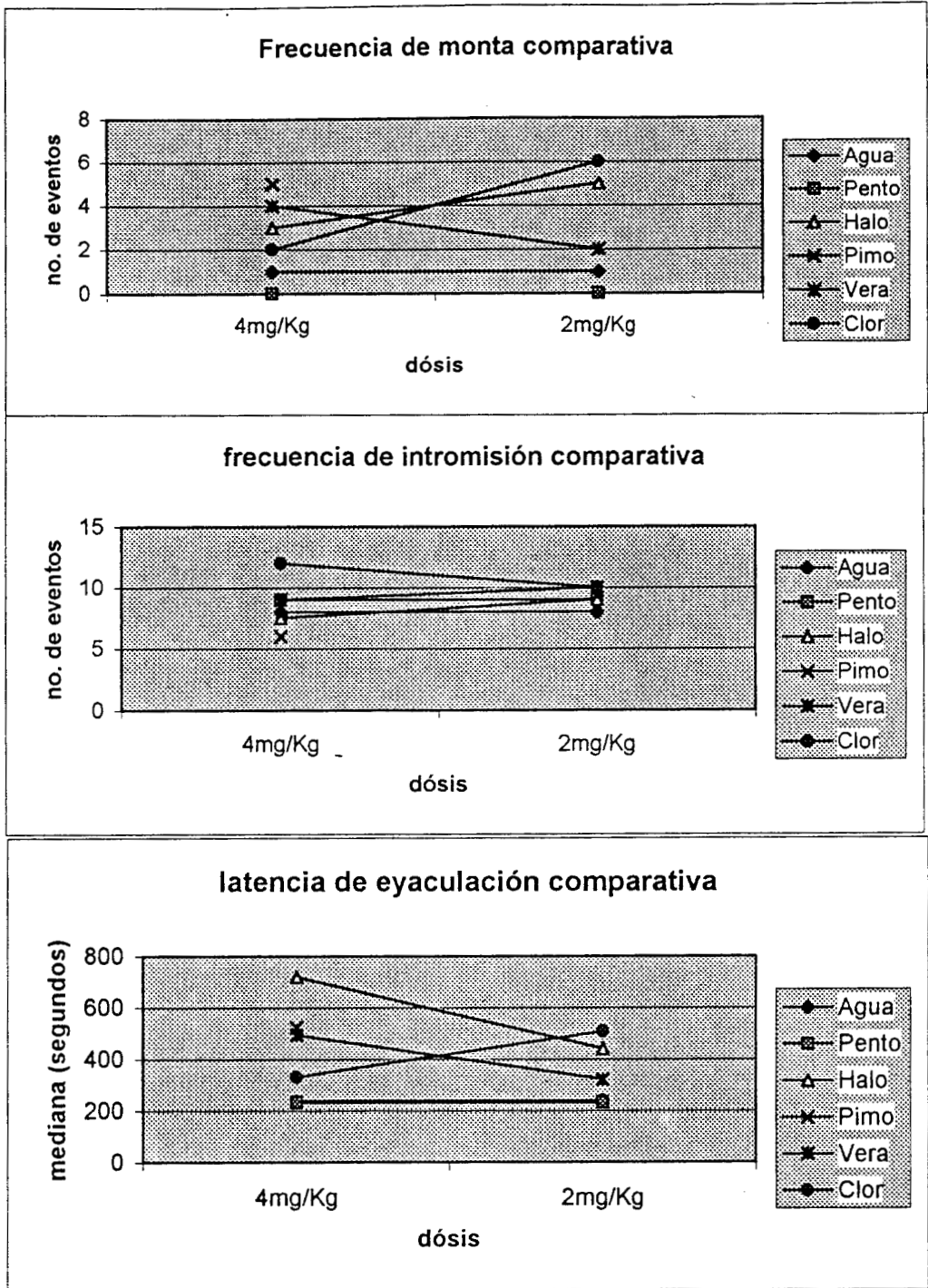
EFICIENCIA COPULATORIA

Los tratamientos de 2 mg/Kg de peso modifican la eficiencia copulatoria en forma directa a su potencia anti- Calmodulina, en la que la PIMO seguida de la CLOR y el HALO son los fármacos más efectivos (Gráfica 10), sin embargo, a la dosis de 4 mg/Kg sólo la PIMO guarda relación con su efecto anti-Calmodulina. (Gráfica 12).

Como puede verse en las gráficas 11 y 13 el porcentaje de machos que presentan conducta sexual se modifica con todos los tratamientos.

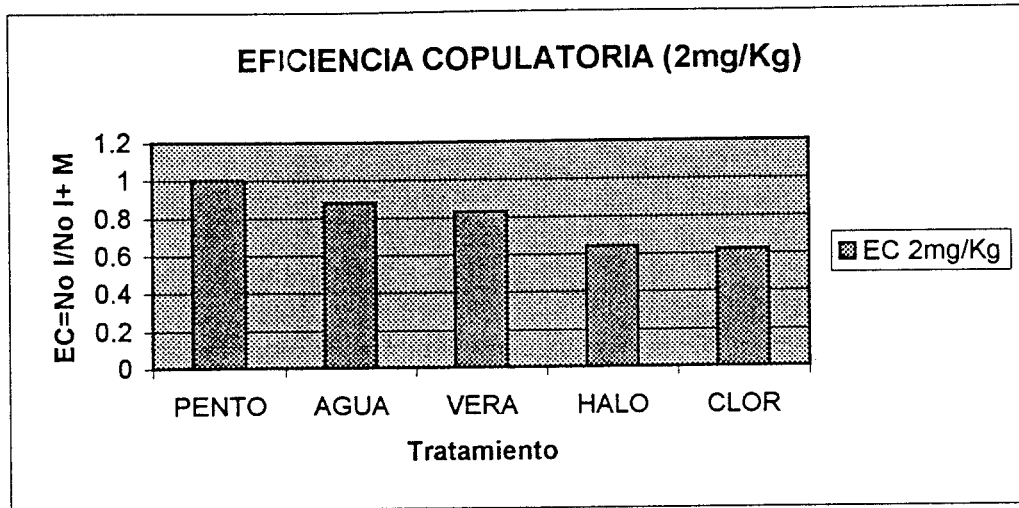


Gráfica 8.- Modificación del aspecto motivacional de la conducta sexual de la rata macho

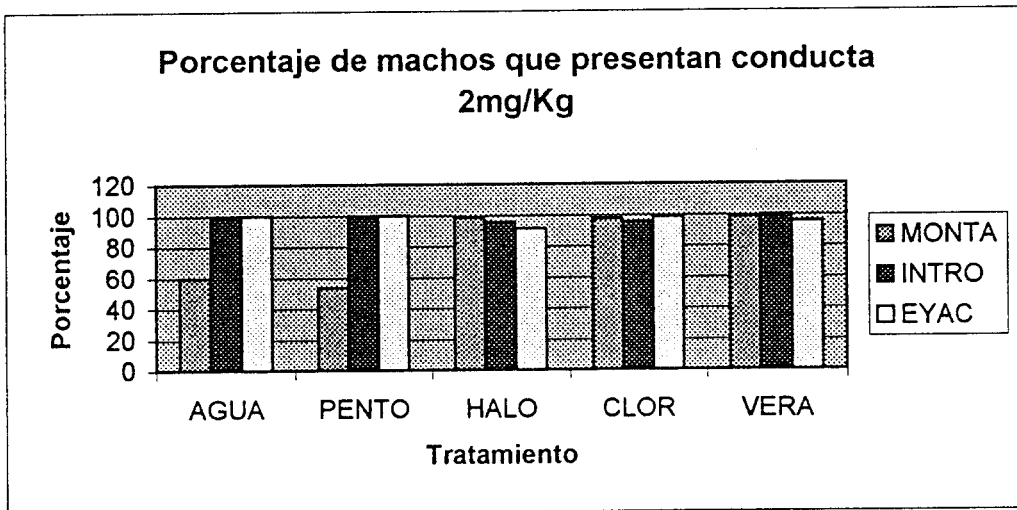


Gráfica 9.- Modificación del aspecto consumatorio de la conducta sexual de la rata macho

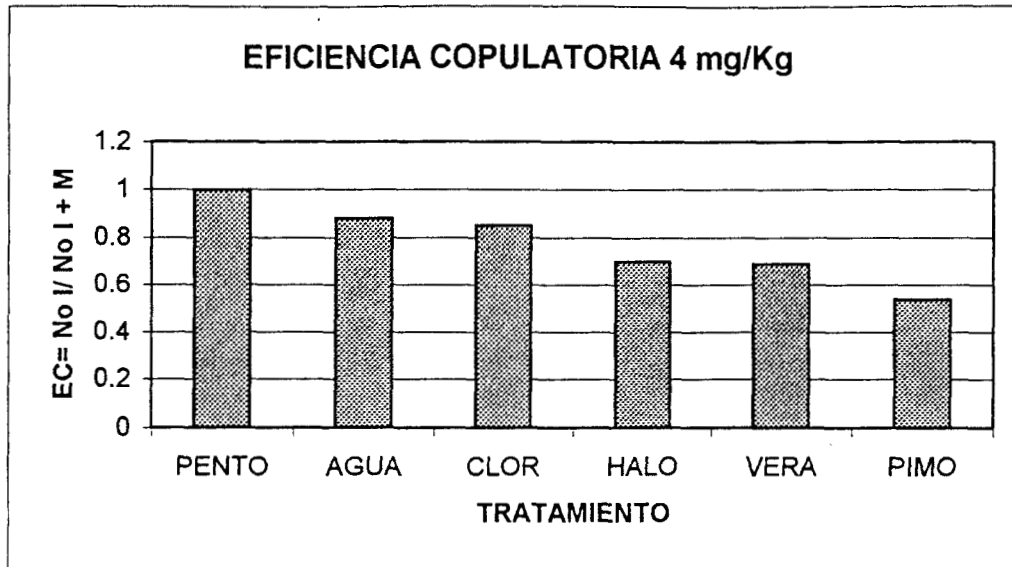
GRAFICA 10



GRAFICA 11



GRAFICA 12



GRAFICA 13

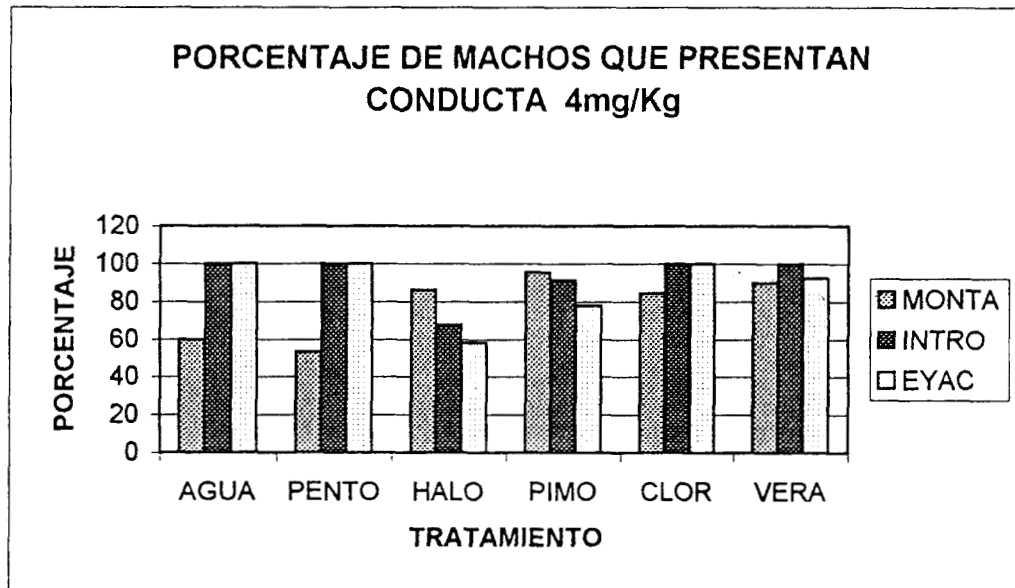


TABLA 5						
ESTADISTICA DESCRIPTIVA (dosis 2 mg/Kg)						
LM	X	DE	EE	MED	N	
AGUA	14.64	13.31	1.98	10	45	
PENTO	9.27	7.49	1.18	7	40	
HALO	96.51	217.06	32.35	16	45	
VERA	16.53	19.22	2.86	12	45	
CLOR	20.95	49.31	7.35	7	45	
LI						
AGUA	16.24	14.17	2.11	11	45	
PENTO	9.97	8.32	1.31	7.5	40	
HALO	156.42	246.18	36.7	35	45	
VERA	31.71	47.74	7.11	17	45	
CLOR	83.35	194.61	29.01	13	45	
IPE						
AGUA	327.95	55.9	8.33	313	45	
PENTO	309.8	66.07	10.44	312	40	
HALO	418.97	189.77	28.29	375	45	
VERA	398.68	143.98	21.46	377	45	
CLOR	447.33	181.43	27.04	383	45	
FM						
AGUA	1.46	2.12	0.317	1	45	
PENTO	1.25	1.66	0.26	0	40	
HALO	6.35	6.14	0.91	5	45	
VERA	3.31	3.44	0.513	2	45	
CLOR	8.24	8.89	1.32	6	45	
FI						
AGUA	8.33	2.08	0.311	8	45	
PENTO	9.17	2.84	0.45	9	40	
HALO	8.93	4.03	0.601	9	45	
VERA	10.62	3.92	0.58	10	45	
CLOR	9.6	3.51	0.52	10	45	
LE						
AGUA	267.77	95.94	14.302	238	45	
PENTO	265.95	132.82	21	232.5	40	
HALO	475.46	195.97	29.21	440	45	
VERA	387.51	211.95	31.59	320	45	
CLOR	519.88	228.79	34.1	507	45	

TABLA 7					
ESTADISTICA DESCRIPTIVA (dosis 4 mg/Kg)					
LM	X	DE	EE	MED	N
AGUA	14.7	13.3	1.98	10	45
PENTO	9.27	7.4	1.18	7	40
HALO	235.5	328.2	62.03	82	28
PIMO	48.9	140.3	20.92	13	45
VERA	14.5	15.39	2.43	10	40
CLOR	20.7	40.9	6.1	10	45
LI					
AGUA	16.4	14.17	2.11	11	45
PENTO	9.27	8.32	1.31	7.5	40
HALO	427.5	381.9	72.1	303	28
PIMO	162.8	261.8	39.04	60	45
VERA	37.5	41.5	6.57	20	40
CLOR	30.4	48.8	7.2	15	45
IPE					
AGUA	327.9	55.9	8.3	313	45
PENTO	309.8	66.07	10.4	312	40
HALO	614.4	265.4	50.1	501	28
PIMO	522.5	220.3	32.8	435	45
VERA	407.7	152.4	24.1	370	40
CLOR	404.1	139.7	20.8	364	45
FM					
AGUA	1.46	2.12	0.31	1	45
PENTO	1.2	1.6	0.26	0	40
HALO	3.85	3.46	0.65	3	28
PIMO	6.7	5.75	0.85	5	45
VERA	7.72	9.74	1.54	4	40
CLOR	5	7.39	1.02	2	45
FI					
AGUA	8.3	2.08	0.311	8	45
PENTO	1.2	1.6	0.26	0	40
HALO	6.82	5.83	1.1	7.5	28
PIMO	6.6	3.76	0.56	6	45
VERA	10.65	4.13	0.65	9	40
CLOR	12.8	4.37	0.65	12	45
IPE					
AGUA	267.7	95.9	14.3	238	45
PENTO	265.9	132.8	21	232	40
HALO	704.9	218.2	41.2	719.5	28
PIMO	568.1	244.03	36.3	522	45
VERA	520.2	207.9	32.87	492.5	40
CLOR	399.8	180.4	26.8	329	45

TABLA 8

P OBTENIDA CON LA U DE MANN WHITNEY						DOSIS 4 mg/Kg
LM	Agua	Halo	Pimo	Vera	Clor	
Pento	0.004	0	0.0002	0.13	0.003	
Halo	0		0	0.02	0	
Pimo	0.07	0		0.02	0.16	
Vera	0.16	0	0.02		0.12	
Clor	0.34	0	0.16	0.12		
LI	Agua	Halo	Pimo	Vera	Clor	
Pento	0.001	0	0	0	0	
Halo	0		0.001	0	0	
Pimo	0	0.001		0.004	0.0002	
Vera	0.004	0	0.004		0.17	
Clor	0.01	0	0.0002	0.17		
IPE	Agua	Halo	Pimo	Vera	Clor	
Pento	0.1	0	0	0	0	
Halo	0		0.1	0.0003	0.0001	
Pimo	0	0.1		0.0002	0	
Vera	0.0005	0.0003	0.0002		0.42	
Clor	0.0002	0.0001	0	0.42		
FM	Agua	Halo	Pimo	Vera	Clor	
Pento	0.33	0.0002	0	0	0.0001	
Halo	0.0003		0.01	0.05	0.42	
Pimo	0	0.01		0.31	0.006	
Vera	0	0.05	0.31		0.04	
Clor	0.0002	0.42	0.0006	0.04		
FI	Agua	Halo	Pimo	Vera	Clor	
Pento	0.11	0.02	0	0.03	0	
Halo	0.096		0.26	0.0001	0	
Pimo	0.0003	0.26		0	0	
Vera	0.001	0.001	0		0.002	
Clor	0	0	0	0.002		
LE	Agua	Halo	Pimo	Vera	Clor	
Pento	0.33	0	0	0	0	
Halo	0		0.006	0.0005	0	
Pimo	0	0.006		0.21	0.0004	
Vera	0	0.0005	0.21		0.003	
Clor	0	0	0.0004	0.003		

10.- DISCUSION

En éste trabajo se muestra que la administración de fármacos inhibidores del sistema Calcio Calmodulina modifica los componentes apetitivos y consumatorios de la conducta sexual en la rata macho adulto, nuestros resultados indican que este sistema de regulación metabólica participa en los procesos de integración de los centros nerviosos responsables de la conducta sexual masculina.

Sin embargo, la actividad de los compuestos utilizados sobre los diversos componentes de la conducta sexual es diferente, mientras que el aspecto consumatorio es claramente afectado en relación directa con la actividad anticalmodulina, o más claramente con la actividad antifosfodiesterasa dependiente de calmodulina de los fármacos utilizados; el aspecto motivacional de la conducta sexual no depende de esta capacidad. Este efecto diferencial de las drogas utilizadas sobre los aspectos motivacional y consumatorio de la conducta sexual puede utilizarse, posiblemente, como una demostración experimental de que los centros cerebrales responsables de la modulación de ambos aspectos de la conducta sexual son diferentes.

Se sabe que receptores dopaminérgicos mesolímbicos median el apetito sexual (Canchola y col., 1996), mientras que receptores dopaminérgicos mesoestriados solamente influyen sobre el componente consumatorio (Pfaus y Phillips, 1989, Giuliani y Ferrari, 1996). Sin embargo, debe hacerse notar que, hasta el momento se desconoce el patrón de distribución del sistema Calcio-Calmodulina en el cerebro, aunque nuestros resultados podrían también tomarse como una primera indicación de su localización preferencial en éstos núcleos del sistema nervioso.

Por otra parte es posible proponer la intervención de una serie de mecanismos de participación del sistema Calcio- Calmodulina en la regulación del aparato genético celular que podrían explicar este fenómeno, tales como inhibición de la fosforilación de los factores de iniciación de la síntesis de proteínas, o el demostrado efecto del AMP cíclico sobre la transducción del mensaje genético

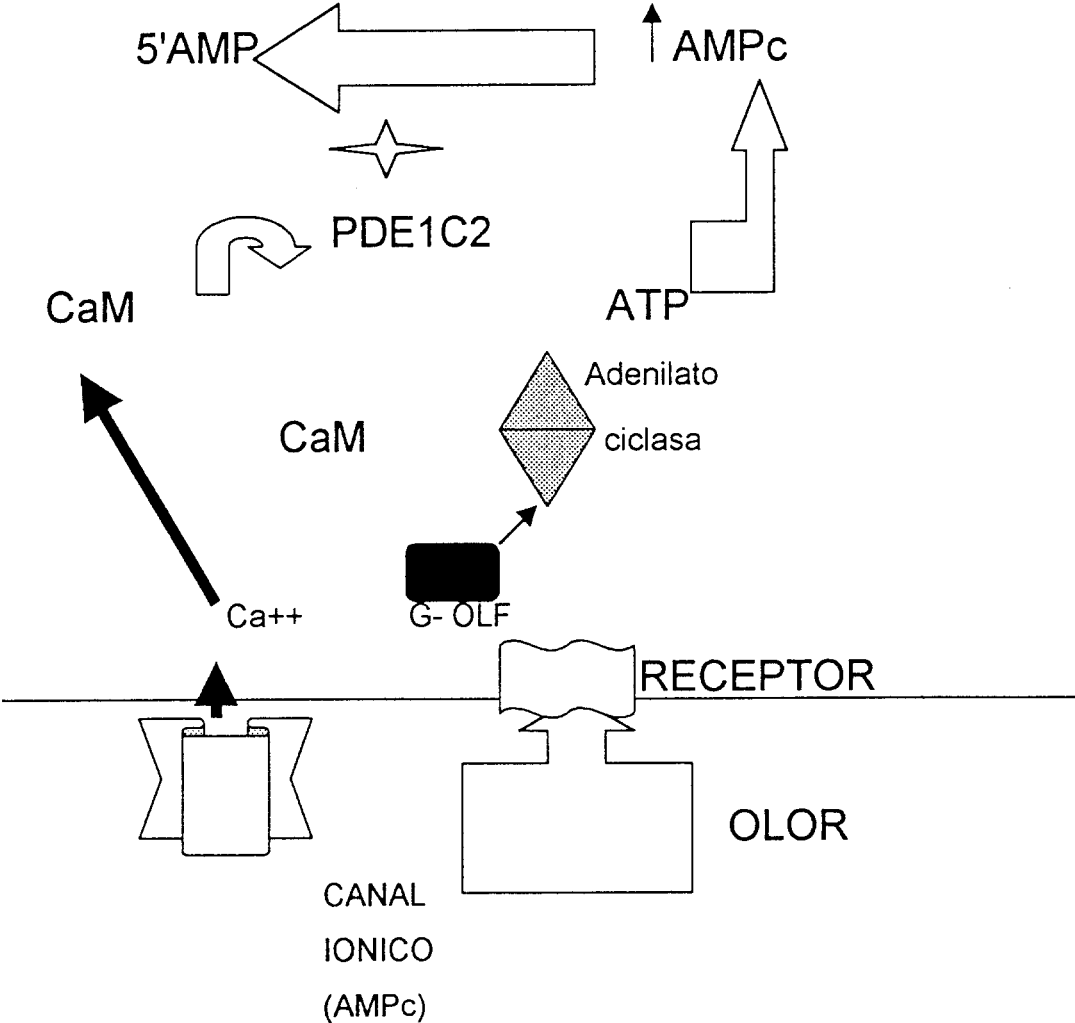
(Rodríguez-Medina y col., 1993), nosotros quisieramos proponer que una posible explicación podría ser la influencia que estos fármacos tienen sobre el sistema dopaminérgico, el cuál participa en los mecanismos de diferenciación sexual cerebral y en los procesos organizativos de la motivación y del consumo sexual (Leret y col., 1987) *ya que éste comportamiento se ha encontrado acompañado por aumentos en la síntesis de Dopamina, su liberación o utilización principalmente en el núcleo accumbens y área preóptica del hipotálamo (Mitchell y Gratton, 1994).*

Asi mismo, es importante mencionar el papel de las fosfodiesterasas, que como se sabe participan en el mantenimiento de los niveles intracelulares de nucleótidos cíclicos en respuesta a un estímulo extracelular (hormonas, olores, luz). De las 7 familias de fosfodiesterasas caracterizadas en los mamíferos, las PDE1 son particularmente activadas por el complejo Calcio- Calmodulina y de ellas se conocen 3 genes, PDE1A, PDE1B y PDE1C, todos con distintas distribuciones que indican funciones específicas en el sistema nervioso central. Por ejemplo el patrón de distribución de las PDE1B es muy similar al de los receptores dopaminérgicos D1 y D2 y por tanto sería probable que los PDE1B atenuaran la duración y amplitud de la señal dopaminérgica regulada por AMPc (Burns y col., 1996).

Las PDE1C2 se encuentran especialmente en las neuronas sensoriales del epitelio olfatorio, y probablemente son las que codifican para la actividad de fosfodiesterasa estimulada por Calmodulina (con alta afinidad por AMPc) presente en cilios olfatorios. La ruta sensorial olfatoria inicialmente involucra la activación de receptores odoríficos, señal que es transducida por una proteína G (G olf) a la adenilato ciclasa, cuya activación resulta en un aumento en la concentración intracelular de AMPc, lo cuál abre canales iónicos dependientes de nucleótidos cíclicos, permitiéndo la entrada de Calcio $^{2+}$, que es captado por la calmodulina que regula a la PDE1C2, que a su vez estimula la hidrólisis de AMPc (Burns y col., 1996).

Es interesante enfatizar que desde éste punto de vista, el tratamiento que se les administró a los sujetos experimentales podría estar interfiriendo con el

sistema Calcio- Calmodulina a dos niveles, es decir; asociado a la adenilato ciclasa activada por la proteína G o, bien a la fosfodiesterasa PDE1C2. que regula la conversión de AMPc a AMP como indica la figura siguiente (Modificada de Burns y col., 1996):



. Por otra parte, la participación de fármacos inhibidores del sistema Calcio-Calmodulina sobre la diferenciación sexual hipotalámica se estudio mediante su administración a machos recién nacidos (72 hrs), cuya conducta sexual se observó a los 120 días de edad Encontrando modificaciones en el aspecto motivacional relacionadas con el efecto anti- Calmodulina de éstos fármacos (Rodríguez- Medina y col., 1993). De la misma forma se ha demostrado la participación de éste sistema en la facilitación del comportamiento lordótico inducido por Progesterona en ratas ovariectomizadas tratadas con Estrógenos en las que también se ha visto una correlación con la potencia anticalmodulina de las drogas utilizadas, que se expresaron inhibiendo la lordosis (Canchola y col., 1996)

Finalmente también es importante mencionar que algunos otros mecanismos extra-genómicos podrían participar en el efecto de los fármacos anticalmodulina sobre la conducta sexual en la rata macho adulta. El sistema calcio calmodulina participa en los mecanismos de fosforilación de segundos mensajeros, lo cuál podría modificar su capacidad de regular el crecimiento celular; la inhibición de este importante sistema de regulación también podría provocar alteraciones en la formación y crecimiento de los neurotúbulos, con las consecuentes modificaciones en el establecimiento de nuevas vías de conducción y sinápsis; o, posiblemente, éste sistema pudiera causar cambios en la presencia o actividad de algunas moléculas de adhesión celular que podrían participar en la diferenciación del sistema nervioso y en el proceso de la expresión de la conducta sexual masculina de la rata macho.

CONCLUSIONES:

1.- Para las dos dosis empleadas en la mayoría de los parámetros, el HALO resulta ser el fármaco más potente para afectar la conducta.

2.- Mediante el empleo de la dosis de 2 mg/Kg la FM y LE; es decir, el aspecto consumatorio, se ven afectados por los fármacos según su potencia anti- Calmodulina, siendo la CLOR la más potente.

3.- En cambio para la dosis de 4 mg/Kg sólo se ve afectada, del aspecto consumatorio, la FI, resultando la CLOR la más potente.

4.- El HALO es el único fármaco de los empleados que ejerce un efecto dosis- respuesta sobre el aspecto motivacional de la conducta.

11.- BIBLOGRAFIA

Agmo, A. 1976. Cholonergic mechanisms and sexual behavior in the male rabbit, Psychopharmacology 51: 43- 45

Ahlenius y Larsson, 1991 Phisyological and Pharmacol. Implications of specific effect of 5 HT 1^a agonist on rat sexual behavior. In: 5 HT 1^a agonists; antagonists and benzodiazepines. Their comparative behavioral pharmacology. Rogers R: J., Cooper S. J., Eds Wiley, New York)

Allen Y. S., T. E. Adrian, J. M. Allen.1983. Neuropeptide Y distribution in the rat brain. Science. 221:877- 879.

Almeida, O. F. X., K. E. Nikolarakis, A. Herz. 1988. Evidence for the involvemnet of endogenous opioids in the inhibition of luteinizing hormone by corticotropin-releasing factor. Endocrinology. 122: 1034- 1041.

Argiolas A., G. L. Gessa. 1991. Central functions of oxytocin. Neurosci. Biobehav. Rev. 15: 217- 231.

Beach, F. A. 1956.Characteristics of masculine "sex drive". Nebraska Simposium on motivation. 4: 132. .

Beato M., A. Sánchez- Pacheco. 1996. Interaction of steroid hormone receptors with the transcription initiation complex. Endocrine Reviews 17(6): 587- 609.

Beyer C.1976. Neuroendocrine mechanisms in sexual behavior. In: Subcellular Mechanisms in Reproductive Neuroendocrinology. Edit. F. Naftolin, K. J. Ryan and J. Davies. Elsevier Sci. Publishing Company pp 471-484.

Beyer C, E. Canchola, M.L. Cruz y A. Larsson.1980. A model for explaining estrogen -progesterone interactions in the induction of lordosis behavior. In: Endocrinology Edited by J. A. Cumming, J. W. Funder and F. A. O. Mendelson. Canberra and Amsterdam: Australian Academy of Science and Elsevier, pp 615-618.

Beyer C, E. Canchola y A. Larsson.1981. Facilitation of lordosis behavior in the ovariectomized estrogen primed rat by dibutyryl cAMP. Physiol. Behav. 26: 249-251.

Beyer C, E. Canchola. 1981. Facilitation of progesterone induced behavior by phosphodiesterase inhibitors in estrogen primed rats. Physiol. Behav. 27:731- 733.

Beyer C., P., Gomora, E. Canchola, Y. Sandoval. 1982. Pharmacological evidence that LHRH action on lordosis behavior is mediated through a rise in cAMP. Hormones and Behavior 16: 107- 112.

Beyer C., G. González- Mariscal. 1991. Effect of Progesterone and natural Progestin in brain. En: Negro Vilar A. y Pérez- Palacios G. Eds. Reproduction, Growth and Development Nueva York Raven Press. pp 199- 208.

Bialy, M., J. B. Beck, P. Abramczyk, A. Trzebski and J. Przybylski. 1996. Sexual behavior in male rats after nitric oxide synthesis inhibition. Physiology and Behavior 60 (1): 139- 143.

Blumberg M.S. 1991. Prostaglandin E accelerates sexual behavior in male rats. Physiol. Behav. 50: 95-99.

Bression D., M. Michard, M. Le Dafnet, P. Pagesy, F. Peillon. (1986). Evidence for a specific Estradiol binding site on rat pituitary membranes. Endocrinology : 119(3): 1048- 1051.

Broca P. 1878. Anatomie Comparée des Circonvolutions Cerebrales. Le Grand lobe limbique et la cissure limbique dans la série des mammiférés. Rev Anthropol. 1: 385- 498.

Byck R. 1975. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: The pharmacological basis of therapeutics" Eds. Goodman L., E. Gilman. McMillan New York. pp 152- 200.

Burns F., A. Z. Zhao, J. A. Beavo. 1996. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: Gene complexity, regulation by phosphorylation, and physiological implications. En : Intracellular signal transduction Hidaka H. y A. C. Nairn Edit. Advances in Pharmacology. 36 29- 48.

Caggiula A. R., H. Szechtman. 1972. Hypothalamic stimulation: a biphasic influence on copulation of the male rat. Behav Biol 7: 591-598.

Canchola E., M. Rodríguez- Medina, H. Dueñas- Tentori, E. Mercado, A. Rosado. 1996a. Ca^{2+} / Calmodulin system: Participation in the progesterone induced facilitation of lordosis behavior in the ovariectomized estrogen- primed rat. Pharmacology Biochemistry and Behavior 54 (2): 403- 407.

Canchola E., Mercado E., H. Dueñas Tentori, A. Rosado. 1996b. Avances recientes en estudio biológico del alcoholismo. Ciencia 333- 343.

Clark J. T., E. R. Smith, J. M. Davidson. 1985. Evidence for the modulation of sexual behavior by adrenoceptors in male rats. Neuroendocrinology 41: 36- 43.

Clark J. T. 1989. A possible role for Angiotensine II in the regulation of male sexual behavior in rats. Physiol. Behav 45: 221- 246..

Clemens L. G., B. A. Gladue. 1977. Effect of prostaglandin E₂ on masculine sexual behavior in the rat. J. Endocrinol.75: 383- 389.

Craig 1918. Appetites and aversions as constituents of instincts. Biol. Bul. 34 : 91-107.

Dail W. G., R. W. Hamill, N. Minorski. 1986. Further evidence of a cholinergic mechanism in the function of the corpora cavernosa penis. Soc. Neurosci. Abstr. 12: 900.

De Lorenzo, R., S. Freedman, S. Maurer. 1979. Stimulation of Calcium dependent neurotransmitter release and presynaptic nerve terminal protein phosphorylation by Calmodulin and Calmodulin like protein isolated from synaptic vesicles. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 76(4):1838- 1842.

De Lorenzo R. 1982. Calmodulin in synaptic function and neurosecretion. En: Calcium and cell function. Vol 3 Cap. 8. Academic Press 271- 309.

Delgado, 1954 American Journal Physiol. 179: 587

Díaz J. C., M. A. Juárez. 1987. Control hormonal del metabolismo. En: Mensaje Bioquímico. Edit. Fernández, R.L., Saldaña D. Y., Jiménez T. S., Morales L. S. Dpto Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM, México.

Doherty P. C., Baum M. J., Todd R. B. 1986. Effects of chronic hyperprolactinemia on sexual arousal and erectile function in male rats. Neuroendocrinology 42: 368-375.

Dorsa D. M., Smith E. R., Davidson J. M. 1981. Endocrine and behavioral effects of continuous exposure of male rats to a potent luteinizing hormone releasing

hormone (LHRH) agonist : Evidence for central nervous system actions of LHRH. Endocrinology 109: 729- 735.

Douglas W., E. Nemeth. 1982. On the Calcium receptor activation exocytosis. Inhibitory effects of Calmodulin interacting drugs on rat mast cells. J.Physiol. 328:229- 244.

Eckhard C. 1863. Untersuchungen über die Erektion des penis beim Hunde. Beitr. Anat. Physiol. 3: 123- 166.

Eibergen R. D., Caggiula A. R. 1973. Ventral midbrain involvement in copulatory behavior of the male rat. Physiol. Behav. 10:435-441.

Fernández- Guasti A., K. Larsson, C. Beyer, C. 1986. GABAergic control of masculine sexual behavior. Pharmacol. Biochem. Behav. 24: 1065- 1070

Flores L. F. 1990. Endocrinología. Edit F. Márquez Cervantes. pp22

García- Sainz A. 1987. Receptores membranales y transducción de la señal hormonal. En: Mensaje Bioquímico. Edit. Fernández, R.L., Saldaña D. Y., Jiménez T. S., Morales L. S. Dpto Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM, México.

Giattorio, G. W., N.L. Lund, A. A. Gerall. 1970. Effect of diencephalic and rhinencephalic lesions on the male rat's sexual behavior. J.Comp. Physiol. Psychol. 73: 38- 46.

Giuliani D., Ferrari F. 1996. Differential behavioral response to Dopamine D2 agonists by sexually naive, sexually active, and sexually inactive male rats. Behavioral Neuroscience 110 (4): 802-808.

Gozes, I., E. Meltzer, S. Roubinrout, D. E. Brenneman, M. Fridkin. 1989. Vasoactive intestinal peptide potentiates sexual behavior : inhibition by a novel antagonist. Endocrinology. 125: 2945- 2949.

Harris, V. S., B. D. Sachs. (1975). Copulatory behavior in male rats following amygdaloid lesions. Brain Res. 86: 514- 518.

Hokin, L. E. 1987. The road to the fosfoinositide- generated second mesengers. Trend Pharm. Sci. 8:53.

Hull E. M., D. Bitran, E. A. Pehek, 1988. Brain localization of cholinergic influence on male sexual behavior in rats: Agonists. Pharmacol. Biochem Behav. 31: 169- 174.

Irvine R. F. 1986. Micro- injection of inositol 1, 3, 4, 5- tetrakisphosphate activates sea urchin eggs by a mechanism dependent on external Calcium. Biochem. J. 240: 917

Jöels M. 1997. Steroid hormones and excitability in the ammalian brain. Frontiers in Neuroendocrinology 18(1): 2- 48.

Johson D. N., M. Diamond. 1969. Yohimbine and sexual stimulation in the male rat. Physiol. Behav 4: 411- 413.

Johnson A. E., H. Coirini, B. S. Mc Ewen, T. R. Insel. 1991. The regulation of oxitocin receptor binding in the ventromedial hypothalamic nucleus by testosterone and its metabolites. Endocrinology 128: 891- 896.

Karst H., M. Jóels. 1996. Modulation of ion channel function by steroids. En: CNS Neurotransmitters and Neuromodulators. Ed. Trevor Stone. C: R. C. Press, Boca Raton, New York. pp 77.

Kennedy M. B. 1994. Second Messengers and Neuronal Function. In: The Physiology of Reproduction 2ª Edición. Edit Knobil E y J. D. Neill. Raven Press Ltd. New York. Cap. 7 pp 207-246.

Kihlström J. E., A. Agmo. 1974. Some effects of vasopressin on sexual behaviour and seminal characteristics in intact and castrated rabbits. J. Endocrinol. 60: 445-453.

Kim E. D., K. T. Mc Vary. 1995. Topical Prostaglandin E1 for the treatment of erectile dysfunction. J. Urol. Jun153(6): 1828- 1830.

Kim F., Ramírez V. D. 1987. Membrane mechanism mediates Progesterone stimulatory effect on LHRH release from superfused rat hypothalamic *in vitro*. Neuroendocrinol. 45: 514- 517.

Klint T. ; K. Larsson. 1995 Clozapine acts as a 5 HT2 antagonist by attenuating DOI- induced inhibition of male rat sexual behavior. Psychopharmacology 119: 291- 294.

Klüver H. y Bucy P. C. 1938. An analysis of certain effects of bilateral temporal lobectomy in the rhesus monkey, with special reference to "psychic blindness" J. Psychol. 5: 33- 54.

Kondo Y. 1992. Lesions of the medial amygdala produce severe impairment of copulatory behavior in sexually inexperienced male rats . Physiol. Behav. 51: 939-943.

Lea A. P., H. M. Bryson, J. A. Balfour. 1996. Intracavernous alprostadil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in erectile dysfunction. Drugs Aging Jan 8(1): 56- 74.

Lehman M. N., S. S. Winans. 1982. Vomeronasal and olfactory pathways to the amygdala controlling male hamster sexual behavior: Autoradiographic and behavioral analyses. Brain Research 240: 27- 41.

Leret M., M. González, R. Tranque. 1987. Sexual differentiation on striatal and limbic catecholamines. Comp Biochem. Physiol. 86c:299-303.

Less- Miller J., S. Cavaney. 1982. Drugs that block Calmodulin activity inhibit cell to cell coupling the epidermis of Tenebrio molitor. J. Membrane Biology 69 233-245.

Le Vay S. 1991, A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. Science 253: 1034- 1037

Levin, R., B. Weiss. 1976. Mechanism by which psychotropic drugs inhibit adenosin cyclic 3' 5' monophosphate phosphodiesterase in the brain. Mol. Pharmacol. 12: 581-589.

Levin, R., B. Weiss. 1979. Selective binding of antipsychotics and other psychoactive agents to the Calcium dependent activator of cyclic nucleotide phosphodiesterase. J. Pharmacol. Exp. Ther. 208: 454- 459.

López A. L. 1979. Anatomía funcional del sistema nervioso. De. Limusa, México. pp. 591- 616.

Lisk, R. D. 1973. Hormonal regulation of sexual behavior in polyestrus mammals common to the laboratory. In: Handbook of Physiology. Edit. R. O. Grip American Physiological Society, Washington D. C. 11: 223- 260.

Malmnas y Meyerson, 1971. p- Clorphenylalanine and copulatory behavior in the male rat. Nature 232: 398- 400

Margules, D. L., D. S. Margules. 1973. The development of operant responses by noradrenergic activation and cholinergic supression of movements. In Efferent organization and the integration of behavior. Edit. J. D.Maser. Academic Press, New York. pp. 203- 228.

Martini L., A. Pecile. 1964. Hormonal Steroids. N. Y. Academic Press pp. 115.

McCann S. 1991. Neuroregulatory peptides. Brain Endocrinology 2nd De. Edit. Marcella Motta. Raven Press, LTD. New York. pp 10.

McEwen B. 1991. Non- genomic and genomic effects of steroids an neural activity. TIPS. 12: 141- 147.

Mc Ewen B. S.1994. Steroid hormone actions on the brain when is the genome involved?. Hormones and Behavior 28: 396- 405

McIntosh T. K., M. L. Vallano, R. J. Barfield, 1980. Effects of morphine, beta-endorphin and naloxone on catecholamine levels and sexual behavior in the male rat. Pharmacol. Biochem. Behav. 13: 435- 441.

Means A., J. Tash, J. Chaufoleas. 1982. Physiological implications of the presence, distribution and regulation of Calmodulin in eukaryotic cells. Physiol. Rev 62: 1

Meisel R. L., D. B. Sachs. 1994. The physiology of male sexual behavior. In: The Physiology of Reproduction 2^a Edición. Edit Knobil E y J. D. Neill. Raven Press Ltd. New York.

Meyerson, B. J., L. Lindstrom. 1973. Sexual motivation in the female rat. Acta Phisiol. Scand Suppl. 389: 1- 80.

Michell R. H. 1985. Inositol phospholipids and cell surface receptor function. Biochem Biophys. Acta 415:81 54 (51): 278.

Mitchell J. B. P. A. Gratton. (1994). "Involvement of mesolimbic dopamine neurons in sexual behaviors: Implications for the neurobiology of motivation". Reviews in the neurosciences 5(4): 317-330 Published by Freud Publishing House LTD London.

Moats, R. K., V. D. Ramírez. 1996. Evidence for a membrane mediated uptake mechanism for estrogen in the liver of the female rat. Biology of Reproduction

Morris Y. A., D. Crews.1990. The effects of exogenous neuropeptide Y on feeding and sexual behavior in the red sided garter snake (*Thamnophis sirtalis parietalis*). Brain. Res. 530: 339- 341.

Moss R. L. Mc Cann S. M. Dudley C. A. 1975. Releasing hormones and sexual behavior. Prog Brain Res 42:37- 46.

Myers B. M. , M. J. Baum. 1980. Facilitation of copulatory performance in male rats by naloxone: Effects of hypophysectomy, 17 alpha- Estadiol, and luteinizing hormone releasing hormone . Pharmacol. Biochem. Behav. 12: 365- 370.

Olds, J. 1958. Self stimulation of the brain. Science 127:315- 324

Olds, J. 1961. Differential effects of drive and drugs on self stimulation at different brain sites. In: Electrical stimulation of the brain. De Sheer D. E., Austin University of Texas Press.

Paglietti, E., B. Pellegrini Quarantotti, G. Mereu, G. L. Gessa. 1978. Apomorfine and L- DOPA lower eyaculation threshold in the male rat. Phisiol. Behav. 20:559-562.

Papez, J. W. 1937. A proposed mechanism of emotion. Arch Neurol. Psychiat. (Chicago) 38:725- 743.

Petzel D.,M. B. Ganz , E. J. Nestler, J. J. Lewis, J. Goldenring, F. Akcicek, J. P. Hayslett. 1992. Correlates of Aldosterone- induced increases in Calcium²⁺ and Isc suggest that Calcium²⁺ is second messenger for stimulation of apical membrane conductance. J. of Clinical Investigation. 89: 150- 156.

Perrusquía, M. E. García Yañez, R. Ibañez, C. Kubli- Garfías. 1990. Non- genomic mechanism of action of delta-4 and 5 reduced androgens and progestin on the contractility of isolated rat miometrium. Life Sci 47: 1547- 1553.

Pfaus, J. G. A. G. Phillips. 1989. Differential effects of dopamine receptor antagonists on the sexual behavior of male rats. Psychopharmacology. 98:363-368.

Ramírez V. D., J. Zheng. 1996. Membrane sex steroid receptors in the brain. Frontiers in Neuroendocrinology. 17 (4):402- 439.

Ramírez V. D., 1996. How do steroids act?. The Lancet 347: 630- 631

Rao V. S: M, M. C. Chavez y R. A. Ribeiro. 1995. Nitric oxide synthase inhibition and the uterotrophic response to estrogen in immature rats. J. Of Reprod and

Fertil 105: 303- 306, Moncada S. R: M. Palmer, J. And Higgs E. A. 1991. Nitric oxide: Physiology, Pathophysiology and Pharmacology. Pharmacol Rev. 44: 109-142.

Rodríguez- Medina M., E. Canchola, M. Vergara – Onofre, A Rosado. (1993). Ca²⁺ Calmodulin system: participation on rat sexual hypothalamic differentiation. Pharmacology Biochemistry and Behavior 46 (3): 697- 702.

Roufagalis. 1982. Specificity of trifluoperazina and related phenotiacines for Calcium binding proteins. Calcium and Cell Function. Vol. III Cap 4. Academic Press. 129- 159.

Rupprecht, R., C. A. E. Hauser, T. Trapp, F. Holsboer. 1996. Neurosteroids: Molecular mechanisms of action and psychopharmacological significance. J. Steroid. Biochem. Molec. Biol. 56: 163-168.

Selye H. 1941. The anesthetic effect of hormones Proc. Soc Exp. Biol. Med. 46: 116- 121

Sirinathsinghi D. J. S. 1987. Inhibitory influence of corticotropin releasing factor on components of sexual behavior in the male rat. Brain Res. 407: 185-190.

Simerly R.B. Swanson L. W. 1987. Castration reversibly alters levels of cholecystokinin immunoreactivity in cells of three interconnected sexually dimorphic forebrain nuclei in the rat. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 84: 2087- 2091.

Smith E. R., R. L. Lee, S. L. Schnur, J. M. Davidson. 1987. Alpha- adrenoceptor antagonists and male sexual behavior: I. Mating behavior. Physiol. Behav 41: 7 - 14.

Södersten P., P. Eneroth, A. Mode, J. A. Gustafsson. 1985. Mechanisms of androgen activated sexual behavior in rats. In: Gilles R., Balthazart J. eds. Neurobiology. Berlin: Springer-Verlag. 48- 59.

222270

Starling E. H. 1905. The chemical correlation of the functions of the body. Lancet 2:339- 341.

Trifaro, J. 1977. Common mechanism of hormone secretion. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 17: 27- 47.

Tsai Ming-Jer, B. W. O' Malley . 1994. Molecular mechanisms of action of steroid/ thyroid receptor superfamily members. Annu. Rev. Biochem. 63:451- 486.

Uzonov P., B. Weiss. 1971. Effects of phenothiazine tranquilizers on the cyclic 3' 5' adenosine monophosphate system of rat brain. Neuropharmacol. 10: 697- 708.

Whalen, R. E. A. H. Lauber. 1986. Progesterone substitutes: cGMP mediation. Neuroscience Behavior Rev. 10: 47-53.

Weiss B., R. Fertel, P. Uzunov. 1974. Selective alteration of the activity of the multiple forms of adenosine 3' 5' monophosphate phosphodiesterase of rat cerebrum. Mol. Pharmacol. 10: 615-625.