

# Biochimica degli ormoni

(a cura di G. Tettamanti)

## Natura ed azione degli ormoni

**I recettori ormonali** - Interazioni ormone-recettore - Caratteristiche molecolari dei recettori

**Meccanismi di azione degli ormoni** - Azione sulla sintesi proteica: *stimolazione della trascrizione, stimolazione della traduzione* - Azione sulla permeabilità delle membrane cellulari - Innesco del processo di trasduzione di segnali attraverso la membrana plasmatica

**Controllo della proliferazione cellulare: proto-oncogeni e geni soppressori della crescita tumorale**

**Ormoni polipeptidici**

**Ormoni del pancreas** - Insulina - Glucagone - Somatostatina

**Ormoni che regolano l'omeostasi del  $Ca^{2+}$** ; Paratormone, Calcitonina e Calcitriolo

**Ormoni ipofisari** - Ormoni anteroipofisari - Ormoni della ipofisi intermedia - Ormoni della ipofisi posteriore - Regolazione della attività ormonale della ipofisi

**Ormoni del tratto gastro-intestinale**

**Ormoni derivati dagli amminoacidi** - Ormoni tiroidei - Trasporto nel sangue e metabolismo degli ormoni tiroidei - Azione degli ormoni tiroidei - Regolazione della secrezione degli ormoni tiroidei - Disfunzione della tiroide

Ormoni della midollare surrenale - Metabolismo della noradrenalina e dell'adrenalina - Azione metabolica dell'adrenalina e della noradrenalina - Recettori adrenergici - Iperfunzione della midollare

**Ormoni steroidei** - Ormoni corticosteroidi - Malattie da difetto dei corticosteroidi - Ormoni sessuali: *gli androgeni, gli estrogeni, il progesterone* - Sintesi degli ormoni steroidei - Malattie da difetti della steroidogenesi - Il ciclo mestruale - Ormoni placentari

**Eicosanoidi e docosanoidi** - Eicosanoidi: *Prostaglandine, prostaciline, trombosani, leucotrieni, lipossine, resolvine* - Struttura chimica dei principali eicosanoidi - Biosintesi e catabolismo - Funzione. Docosanoidi: *resolvine, protettine, neuroprotettine*. - Struttura chimica dei principali docosanoidi - Funzione

## NATURA ED AZIONE DEGLI ORMONI

Negli organismi superiori la integrazione funzionale dei vari organi è resa possibile dalle *informazioni* che vengono diramate per via nervosa: *canale nervoso*, o tramite il circolo sanguigno: *canale umorale*. Sebbene funzionalmente distinti, questi due sistemi di informazione e regolazione sono fra loro strettamente coordinati da un *comune centro di controllo (l'ipotalamo)* e da *interdipendenti sistemi di effettori cellulari*.

Quasi tutti i tessuti immettono nel circolo sanguigno prodotti chimici atti ad influenzare tessuti più o meno lontani, ma solo alcune cellule, raggruppate in strutture anatomiche ben definite (*ghiandole endocrine*), si sono specializzate in questa funzione. Lo studio delle ghiandole endocrine e dei loro prodotti di secrezione, gli *ormoni* (o *ormoni endocrini*), è compito della endocrinologia. Singole cellule possono rilasciare nel fluido che le lambisce (che può essere il liquido in cui le stesse cellule so-

no coltivate in vitro) sostanze ormono-simili in grado di interagire con cellule vicine e influenzarne l'attività (*ormoni paracrini*). Sono pure noti casi di sostanze (*ormoni autocrini*) che agiscono sulle stesse cellule che le hanno prodotte.

Gli ormoni sono *messaggeri chimici* che negli organismi multicellulari coordinano l'attività di cellule e tessuti diversi (sono anche detti *messaggeri chimici primari*). Secreti nel sangue e da questo distribuiti all'intero organismo, oppure rilasciati (o diffusi) nei fluidi intercellulari, gli ormoni esplicano la loro azione solo a livello delle *cellule bersaglio*, dotate di *recettori* capaci di riconoscerli. *Le cellule bersaglio posseggono anche dispositivi atti a tradurre lo stimolo ormonale in idonee modificazioni metaboliche e funzionali*. Le modificazioni funzionali, a volte anche strutturali, indotte dagli ormoni soddisfano in genere l'esigenza di *adattare* l'organismo alle condizioni imposte dall'ambiente esterno o interno. Questo adattamento, inteso a preservare l'organismo nelle condizioni fisiologiche ottimali, viene indicato con il termine di *omeostasi*.

Chimicamente eterogenei, gli ormoni si possono classificare in: 1) *ormoni proteici e peptidici* (insulina, glucagone, ormoni ipofisari, paratormone, calcitonina e quasi tutti gli ormoni tissutali, elaborati cioè da cellule di tessuti non specificamente endocrini); 2) *ormoni steroidei* (corticosteroidi e sessuali); 3) *ormoni derivati dagli amminoacidi* (adrenalina, noradrenalina, tiroxina e triiodotironina); 4) *ormoni derivati dagli acidi grassi (eicosanoidi e docosanoidi)*; 5) *ormoni derivati dalla vitamina D<sub>3</sub>*.

Gli ormoni proteici e peptidici, come pure adrenalina e noradrenalina, di natura idrofilica, circolano nel sangue in forma libera. Gli ormoni steroidei, la tiroxina e la triiodotironina, e l'1,25-diidrossicalciferolo (derivato dalla vitamina D<sub>3</sub>), tutti di natura idrofobica, sono veicolati nel sangue da proteine leganti specifiche.

*Nessun ormone viene prodotto e secreto con ritmo uniforme, ma secondo cicli, o in seguito a determinati stimoli (secrezione pulsatoria)*. Così, ad esempio, le gonadotropine sono secrete secondo cicli che coincidono con eventi periodici, come la ovulazione e la mestruazione, oppure occasionali, come la gravidanza e l'allattamento. Le secrezioni dell'insulina e del glucagone sono regolate dal livello della glicemia, quelle della calcitonina e del paratormone dalla calcemia e quella dell'aldosterone dal livello ematico degli Na<sup>+</sup>.

La *vita media* degli ormoni è piuttosto breve: infatti, esplicita la loro azione, le molecole ormonali vengono rapidamente inattivate (per proteolisi, per modificazioni metaboliche o per coniugazione) ed eventualmente escrete. Ciò soddisfa l'esigenza di

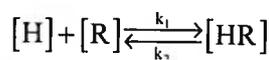
una risposta ormonale adeguatamente controllata e transitoria. La continuità dell'azione ormonale, quando necessaria, è assicurata dalla successione ripetitiva delle secrezioni pulsatorie. *Caratteristica degli ormoni è di operare a concentrazioni (ematologiche) estremamente basse (10<sup>-9</sup>–10<sup>-12</sup>M)*.

## I RECETTORI ORMONALI

*I recettori ormonali sono proteine* (molto spesso glicoproteine) capaci di riconoscere e di legare l'ormone. L'interazione fra recettore ed ormone ha carattere di estrema specificità. I recettori ormonali hanno per i relativi ormoni una affinità assai elevata, variante fra 10<sup>-9</sup> e 10<sup>-12</sup>M, dello stesso ordine di grandezza della concentrazione ematica degli ormoni. Questa elevatissima affinità risponde alla esigenza del tessuto bersaglio di legare il maggior numero possibile delle (non molte) molecole dell'ormone rilasciate in circolo dalle ghiandole endocrine.

### Interazioni ormone-recettore

Il legame fra ormone [H] e recettore [R] e la conseguente formazione del complesso *ormone-recettore*:



costituisce il primo atto dell'azione ormonale (k<sub>1</sub> e k<sub>2</sub> sono, rispettivamente, le velocità dei processi di associazione e dissociazione dell'ormone al e dal recettore).

All'equilibrio di reazione la costante di associazione, k<sub>a</sub>, è uguale all'inverso della costante di dissociazione, k<sub>d</sub>:

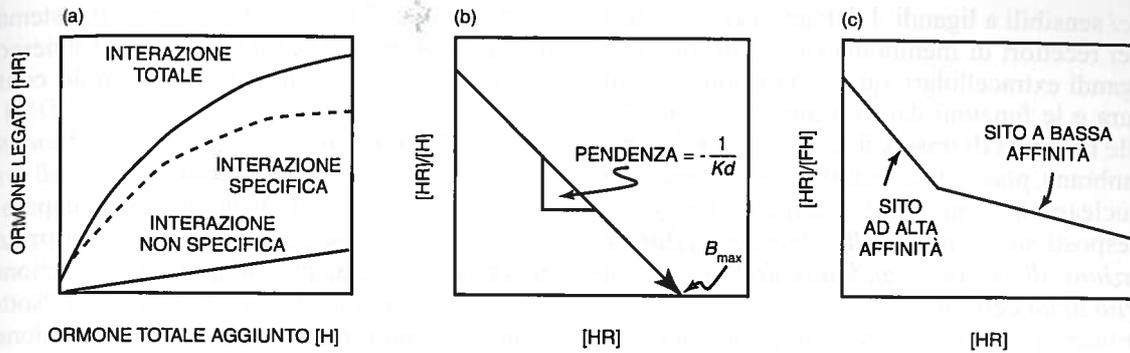
$$K_a = \frac{[HR]}{[H][R]} = \frac{k_1}{k_2} = \frac{1}{K_d}$$

Nella pratica, ciò che è importante sapere di un ormone è il valore di k<sub>a</sub> (o k<sub>d</sub>), che è indice dell'*affinità dell'ormone per il suo recettore* (il significato è simile a quello della K<sub>m</sub> per gli enzimi) e la B<sub>max</sub> (B da "binding"), cioè la *massima capacità legante da parte del recettore* (o meglio l'entità dei siti leganti presenti nella preparazione, spesso grezza, del recettore). Pure importante è sapere se i siti di legame del recettore hanno affinità uguali o di-

Fig  
[R]

(a)  
inte  
con  
ave  
= c

vers  
e si  
siste  
spes  
ne c  
scer  
tale  
zion  
bou  
Con  
ta le  
la le  
cato  
fra i  
di ti  
Scat  
Fig.  
ri di  
[HR  
è esp  
l'asc  
gua  
valo  
l'am  
ottie  
mag  
plot"  
di sit  
tato  
una  
ed ur  
indic  
cond



**Figura 22.1** Cinetica e analisi di Scatchard delle interazioni fra un ormone [H] e il suo recettore [R] specifico

(a) Influenza dell'aumento della concentrazione di ormone sull'andamento del legame dell'ormone con il recettore: interazione ("binding") specifica e aspecifica; (b) analisi di Scatchard ("Scatchard plot") dell'interazione dell'ormone con il recettore (recettore ad affinità unica); (c) analisi di Scatchard dell'interazione di un ormone con un recettore avente due siti di riconoscimento dell'ormone, uno ad alta e l'altro a (più) bassa affinità. [H] = ormone totale; [HR] = ormone legato al recettore; [FH] = ormone libero.

verse per l'ormone (cioè sono presenti *siti di "alta" e siti di "bassa" affinità*). Sperimentalmente, in un sistema in cui il recettore (cioè la preparazione spesso membranacea contenente il recettore) rimane costante e l'ormone è aggiunto in quantità crescente, dopo un tempo prestabilito di incubazione tale da consentire di raggiungere l'equilibrio di reazione, si misurano la *quota di ormone legata* ( $[B] = \text{bound}$ ), cioè [HR], e la *quota libera* ( $[F] = \text{free}$ ). Con opportuni accorgimenti si determina della quota legata totale quella legata specificamente e quella legata aspecificamente (Fig. 22.1a). Come indicato nella stessa Figura 22.1a la relazione esistente fra il "binding" e la quantità di ormone aggiunto è di tipo iperbolico. La *rappresentazione secondo Scatchard* ("Scatchard plot") degli stessi dati (vedi Fig. 22.1b), in cui sull'ascissa sono riportati i valori di [HR] (specifico) e sulle ordinate il rapporto [HR]/[H] ([H] è la quantità totale di ormone usato), è espressa da una retta la cui intercetta sull'asse dell'ascissa da il valore di  $B_{\text{max}}$  e la cui pendenza è uguale a  $1/K_d$ , e quindi dà il valore di  $k_d$  (o  $k_a$ ). I valori di  $k_d$  per la gran parte degli ormoni sono nell'ambito  $10^{-9}$ - $10^{-11}$ M. La saturazione del recettore si ottiene con concentrazioni di ormone circa 20 volte maggiori rispetto al valore della  $k_d$ . Lo "Scatchard plot" può inoltre indicare la presenza nel recettore di siti di maggiore o minore affinità. Nel caso riportato nella Figura 22.1c il grafico è una spezzata con una prima porzione rettilinea di maggiore pendenza ed una seconda di minore pendenza: *il primo tratto indica la presenza di un sito di alta affinità, il secondo di un sito di bassa affinità*.

## Caratteristiche molecolari dei recettori

La gran parte degli ormoni (es. adrenalina, insulina, glucagone ed ormoni peptidici in genere, tutti di natura idrofilica) trovano i corrispondenti recettori in corrispondenza delle membrane plasmatiche delle cellule bersaglio: *recettori di membrana*. Gli altri ormoni, di natura idrofobica, trovano i corrispondenti recettori all'interno della cellula: nel citoplasma, nel caso degli ormoni corticosteroidi (*recettori citoplasmatici*) e nel nucleo, nel caso degli ormoni steroidei sessuali, degli ormoni tiroidei e dell'ormone derivante dalla vitamina D (*recettori nucleari*). Ovviamente gli ormoni che reagiscono con i recettori di membrana esplicano la loro azione senza penetrare nella cellula.

L'azione degli ormoni che hanno recettori di membrana consiste nell'attivare, attraverso l'interazione con il recettore, un *processo di trasduzione di segnali* attraverso la membrana con produzione spesso di un *secondo messaggero*, o *messaggero secondario*. Il messaggero secondario, a sua volta, dà inizio *ad una cascata di reazioni* con produzione dall'effetto *metabolico-funzionale finale* che è proprio dell'ormone. In alcuni casi è lo stesso recettore (per esempio il recettore ad attività tirosina-chinasi o guanilato-ciclasica) che, una volta attivato dall'ormone, innesca la cascata di reazioni sfocianti nell'effetto finale, eludendo la mediazione dei messaggeri secondari. Un'altra possibilità, utilizzata da alcuni neurotrasmettitori, è di utilizzare *i recettori a struttura oligomerica operanti come cana-*

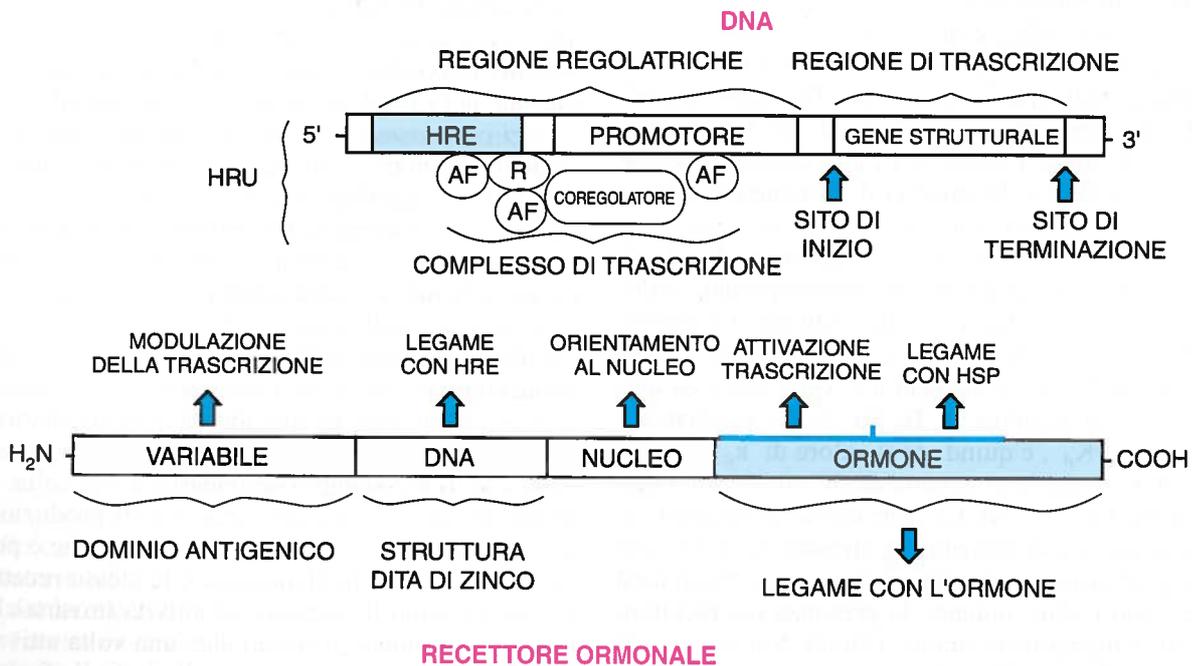
li ionici sensibili a ligandi. I dettagli: (a) sulla struttura dei recettori di membrana capaci di interagire con ligandi extracellulari, quali gli ormoni; (b) sulla natura e le funzioni dei messaggeri secondari, e (c) sulle modalità di trasduzione di segnali che, dalla membrana plasmatica, raggiungono i meccanismi nucleari di controllo dell'espressione genica, sono esposti nel Capitolo "Biochimica cellulare: trasduzione di segnali regolatori dall'esterno all'interno della cellula".

Per interagire con i recettori citoplasmatici o nucleari i relativi ormoni devono invece penetrare nella cellula. Il loro passaggio attraverso la membrana avviene in genere per *trasporto facilitato* con intervento di *specifiche proteine "carrier"* di membrana. In tal modo anche per questi ormoni la membrana esplica un riconoscimento specifico.

I *recettori degli ormoni corticosteroidi* (in particolare glucocorticoidi e aldosterone) sono a sede *citoplasmatica*. La struttura di questi recettori (Fig. 22.2) presenta quattro principali motivi, o domini, funzionali, a partire dall'estremità amino terminale: (a) il *dominio a struttura variabile* a seconda dell'ormone (dominio chiamato anche *antigenico*), responsabile delle interazioni che attengono la modulazione del processo di trascrizione; (b) il *dominio di interazione con il DNA*, che lega specifiche porzioni "consensuali" di DNA, denominate *elementi di risposta all'ormone (HRE "hormone response*

*elements"*), collocate contigualmente al sistema genico promotore, ed è responsabile dell'innesco del processo di trascrizione. Questo dominio contiene *strutture a dita di zinco capaci di legare il DNA* (vedi Fig. 22.3); (c) il *dominio di riconoscimento ed orientamento nel nucleo*; e (d) il *dominio di interazione con l'ormone*, il quale, quando occupato dall'ormone, conferisce al recettore la conformazione attiva con conseguente avvio della trascrizione. In quest'ultimo dominio sono presenti due "sottodomini", uno pure partecipante alla modulazione del processo trascrizionale e l'altro *legante particolari proteine "chaperons" (proteine da "shock termico", HSP) di 90 KDa*. Fintanto che queste HSP rimangono legate il dominio di interazione con il DNA è bloccato e il recettore è inattivo. L'ingresso dell'ormone, provocando dimerizzazione del recettore, spiazza le HSP, fa assumere al recettore la forma attiva, con conseguente attacco all'HRE: *la trascrizione del gene strutturale specifico ha così inizio*. L'HRE, associato a diverse proteine implicate nel processo di repressione/attivazione della trascrizione (fattori di risposta R; fattori accessori AF; coregolatori) costituisce *l'unità di risposta ormonale, HRU*.

Nel caso dei *recettori nucleari (e quindi degli ormoni steroidei sessuali, degli ormoni tiroidei, e dell'ormone derivato dalla vitamina D)* la struttura è simile a quella qui sopra descritta, ma il *dominio*



**Figura 22.2** Struttura schematica di un recettore di ormoni steroidei e delle sue relazioni con le porzioni del DNA addette alla trascrizione di un gene strutturale

HRE = elemento di risposta ormonale; HRU = unità di risposta ormonale; R = fattore di risposta; AF = fattore accessorio.

Figura

è in |

di le  
ni le

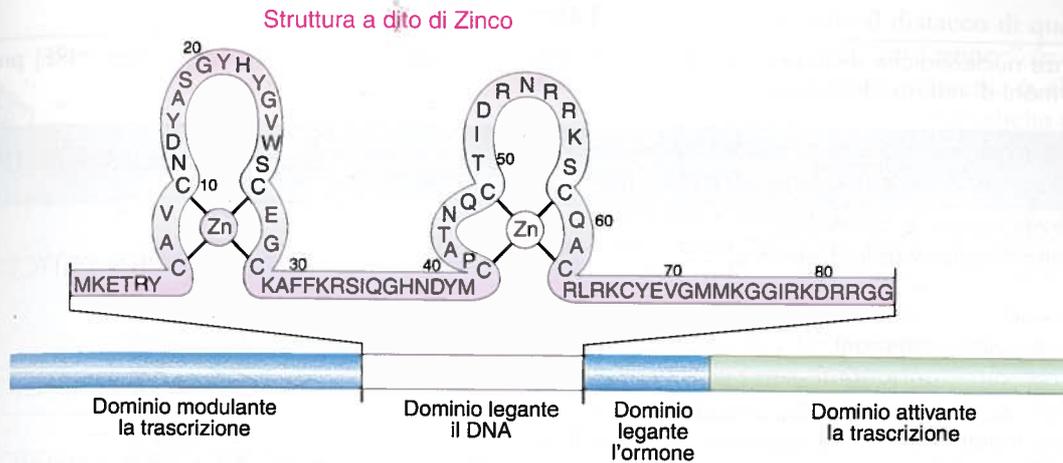
Il  
clear  
tura

L  
carat  
speci  
bica.

Figura

fobic

R = r



**Figura 22.3** Rappresentazione schematica del recettore degli ormoni estrogeni

è in particolare evidenziata la struttura a dito di Zinco, deputata all'interazione con il DNA.

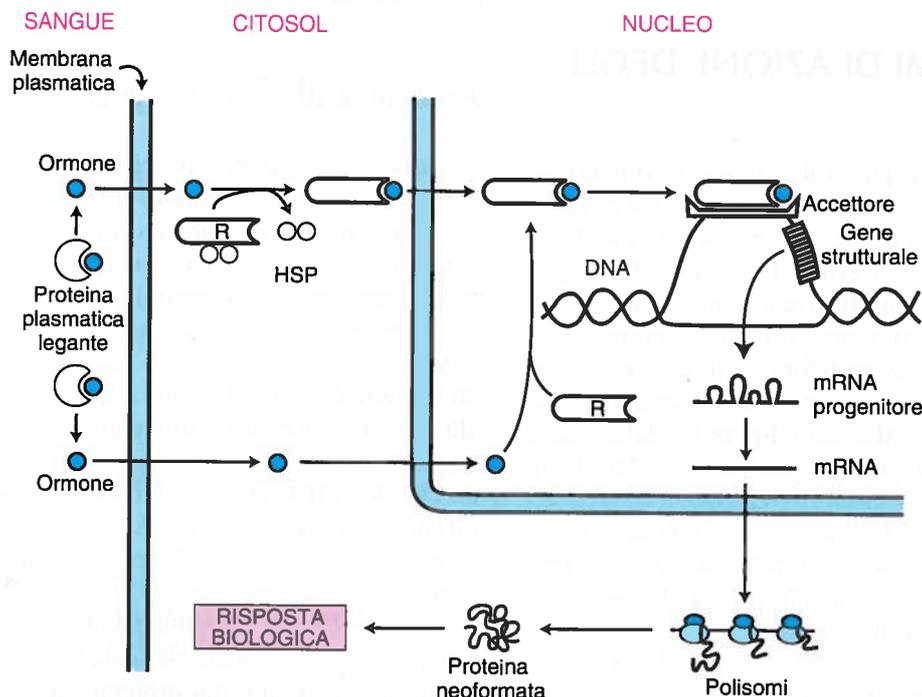
di legame con l'ormone è sprovvisto dei sottodomini leganti le HSP e modulante la trascrizione.

Il coinvolgimento dei recettori plasmatici e nucleari nel meccanismo di azione degli ormoni di natura idrofobica è schematizzato nella Figura 22.4.

La Tabella 22.1 riporta le sequenze nucleotidiche caratteristiche degli HRE che vengono riconosciute specificamente dai diversi ormoni di natura idrofobica.

Uno dei meccanismi con cui un tessuto può modificare la risposta ad un ormone è la *variazione del numero dei recettori*. Per esempio un eccesso di ormone può indurre la diminuzione abbastanza rapida dei relativi recettori, dovuta ad internalizzazione del complesso ormone-recettore con meccanismo endocitotico (clatrina-dipendente). Questo fenomeno è noto come *down-regulation*.

La nozione che l'azione degli ormoni richiede



**Figura 22.4** Rappresentazione schematica del meccanismo di azione degli ormoni di natura idrofobica con recettori a sede citoplasmatica e nucleare

R = recettore; HSP = "heat shock protein".

Tabella 22.1

Sequenze nucleotidiche delle porzioni di DNA costituenti gli elementi di risposta all'ormone (HRE) propri di alcuni ormoni di natura idrofobica.

Ormone	HRE (Sigla)	Sequenza nucleotidica del DNA
Glucocorticosteroide (cortisolo) Mineralcorticosteroide (aldosterone)	GRE MRE	5'-GGTACA NNN TGTTCT-3' ← →
Androgeni Progestinici (progesterone)	ARE PRE	
Estrogeni	ERE	5'-AGGTCA NNN TCACT-3'
Ormone tiroideo 1,25,(OH) <sub>2</sub> calciferolo Acido retinoico	TRE VDRE RARE	← → 5'-AGGTCA N <sub>3,4,5</sub> AGGTCA-3' ← →

Le lettere delle sequenze nucleotidiche indicano i nucleotidi, la lettera N indica uno qualsiasi dei quattro nucleotidi tipici del DNA; N<sub>3</sub> indica NNN per il VDRE, N<sub>4</sub> indica NNNN per il TRE e N<sub>5</sub> indica NNNNN per il RARE. Le frecce in direzione opposta indicano sequenze palindromiche non esattamente invertite presenti negli HRE. Laddove la stessa sequenza di HRE è condivisa da recettori di diversi ormoni, la specificità di interazione è garantita da sequenze nucleotidiche adiacenti a quella di consenso riconosciute da "motivi" amminoacidici accessori presenti nei singoli recettori.

preliminarmente il loro legame con i corrispondenti recettori implica che malattie ormonali possano derivare oltre che da deficienza o da eccesso dell'ormone, anche da deficienza od eccesso di recettori, o da un difettoso legame fra ormoni e recettori.

## MECCANISMI DI AZIONE DEGLI ORMONI

Non sempre è possibile spiegare, almeno per ora, l'azione di un ormone in termini molecolari, o comunque autenticamente biochimici. Si può tuttavia affermare che gli effetti fisiologici dei singoli ormoni sono evocati attraverso qualcuno dei meccanismi generali attraverso i quali le cellule, per il tramite di recettori, rispondono a stimoli esterni con risposte metaboliche appropriate. In linea generale la cellula risponde allo stimolo creato dalla interazione dell'ormone con lo specifico recettore in tre modi:

1) *Incentivando la sintesi di determinate proteine*, tramite stimolazione del processo di trascrizione o di traduzione (in qualche caso è il processo di repressione che è influenzato).

2) *Modificando la permeabilità delle membrane cellulari a sostanze specifiche*.

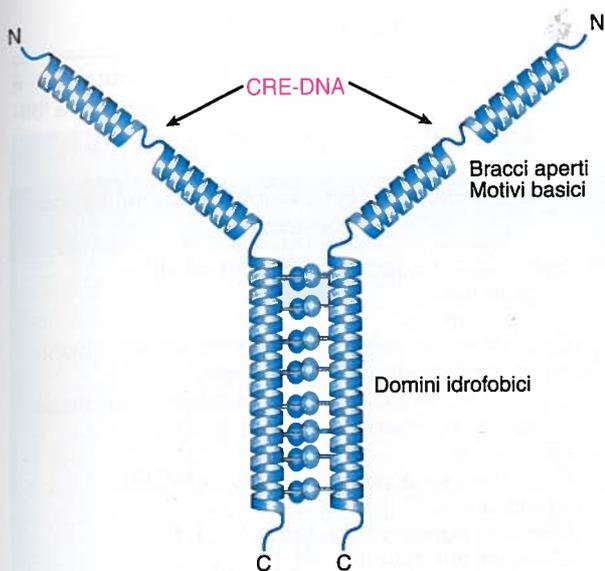
3) *Modulando (stimolando o inibendo) l'attività di determinati enzimi*.

Il meccanismo 1) implica risposte piuttosto lente ma durature, i meccanismi 2) e 3) evocano inve-

ce risposte rapide ma fugaci. Alcuni ormoni agiscono tramite l'uno o l'altro di questi tre meccanismi, altri agiscono tramite più meccanismi contemporaneamente. L'insulina, ad esempio, agisce con i meccanismi 1) e 2) e probabilmente anche 3). Lo stesso ormone può inoltre agire con meccanismi differenti a livello di diversi tessuti bersaglio.

## Azione sulla sintesi proteica

**Stimolazione della trascrizione.** Questa modalità di azione è tipica di molti ormoni di natura lipofila ed è mediata dai loro recettori a sede citoplasmatica o nucleare, come descritto sopra. In alcuni casi l'interazione fra il complesso ormone-recettore e il corrispondente HRE è sufficiente ad attivare il sistema (o elemento) genico promotore consentendo l'inizio della trascrizione del gene strutturale. In altri casi il processo di attivazione del sistema promotore è più complesso e richiede l'intervento oltre che dell'HRE, di altri elementi di DNA e di fattori proteici di trascrizione. *L'insieme di tutti questi elementi complessi costituisce, come già detto, l'unità di risposta all'ormone (HRU, "hormone response unit")*. La comunicazione tra una HRU e l'apparato trascrizionale richiede a sua volta la partecipazione di una o più proteine che costituiscono la classe dei "co-regolatori". Co-regolatori sono, ad esempio, la *proteina legante il CRE (cAMP-response element)*, la porzione di DNA che riconosce il cAMP denominata *CREB (cAMP-response ele-*

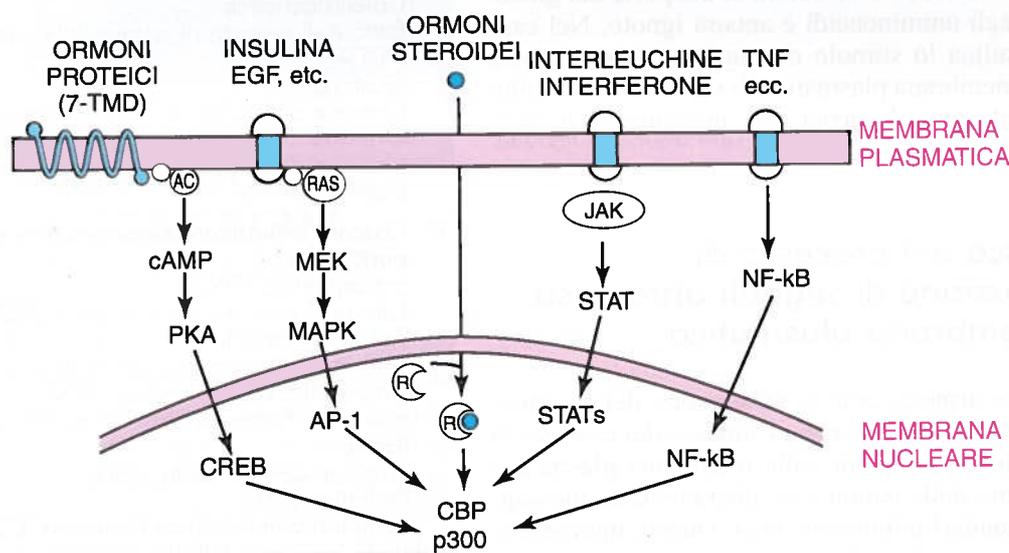


**Figura 22.5** Modello schematico di una "proteina Zipper" (bZIP) con due monomeri che interagiscono fra di loro con i propri domini idrofobici (ricchi in leucina) e i "bracci" aperti basici deputati al legame con il CRE del DNA

minici di istoni facilitando il distacco di questi dal DNA. La CREB è una *proteina "zipper" (a cerniera a lampo, bZIP)* a struttura fortemente  $\alpha$ -elicizzata, ricca di sequenze ripetitive e periodiche di residui di leucina attraverso le quali due sub-unità interagiscono idrofobicamente tra di loro, conferendo al dimero una conformazione a "Y" (Fig. 22.5). I due bracci della "Y" sono ricchi di residui amminocilici basici (Arg, Lys) responsabili dell'interazione con il CRE del DNA. Altri fattori proteici che pure riconoscono il CRE possono invece modulare la trascrizione in senso inibitorio.

Va puntualizzato che la stimolazione della trascrizione, cui consegue la formazione di una nuova proteina, non è prerogativa esclusiva degli ormoni di natura lipofila. Anche ormoni idrofili, quali gli ormoni ipofisari e alcuni fattori di crescita, hanno la possibilità di innescare la trascrizione di geni strutturali specifici, promuovendo la attivazione (per esempio, per fosforilazione) di particolari proteine intranucleari, a loro volta attivanti co-regolatori della trascrizione. Che l'azione di tutti questi ormoni si espliciti a livello della trascrizione è dimostrato dalla inibizione dei loro effetti funzionali da parte della *Actinomicina D*, un inibitore appunto della trascrizione. Uno schema delle diverse possibilità attraverso le quali differenti ormoni agiscono sul sistema trascrizionale è presentato nella Fig. 22.6.

ment binding protein) e la proteina p300, spesso associata a CREB. Il complesso CREB-p300 esprime *attività acetil-transferasica* su gruppi am-



**Figura 22.6** Rappresentazione schematica delle diverse possibilità attraverso le quali ormoni e sostanze ormono-simili agiscono sul sistema trascrizionale con il coinvolgimento del complesso CBP-p300

7-TMD = recettori a 7 domini transmembrana; PKA = proteinchinasi A; R = recettore nucleare per gli ormoni idrofobici; EGF = fattore di crescita dell'epidermide; TNF = fattore di necrosi tumorale; STAT = trasduttori di segnale e attivatori della trascrizione; AP-1 = proteina AP-1; AC = adenilato ciclasi; RAS = proteina G monomerica; JAK = Janus chinasi, una proteina chinasi; NF-kB = fattore nucleare di trascrizione coinvolto nella risposta a fattori di crescita nervosi.

**Stimolazione della traduzione.** Alcuni ormoni (ormone dell'accrescimento, insulina e probabilmente anche gli ormoni tiroidei) stimolano la sintesi proteica attivando la fase di traduzione. L'evidenza che l'azione di questi ormoni si esplica a livello della traduzione, piuttosto che della trascrizione, proviene dalla mancata inibizione dei loro effetti da parte della Actinomicina D e dalle modificazioni morfologiche che rivelano, fra l'altro, un aumento del rapporto poliribosomi/ribosomi liberi. I meccanismi molecolari di questi effetti sono poco noti.

## Azione sulla permeabilità delle membrane cellulari

Alcuni ormoni agiscono modificando il trasporto di taluni nutrienti (glucosio ed amminoacidi) attraverso le membrane cellulari. Tipico esempio è quello dell'insulina a livello del sarcolemma delle cellule del muscolo scheletrico o della membrana plasmatica degli adipociti. Il trasporto del glucosio e degli amminoacidi attraverso queste membrane, che avviene per diffusione facilitata da specifiche proteine *carrier*, è attivo solo in presenza di insulina. I *carrier* dei nutrienti vengono cioè attivati nel momento in cui l'ormone si lega al suo specifico recettore di membrana. Il meccanismo con il quale la formazione del complesso *ormone-recettore* stimola l'attività dei *carrier* adibiti al trasporto del glucosio e degli amminoacidi è ancora ignoto. Nel caso dell'insulina lo stimolo ormonale provoca fusione con la membrana plasmatica di vescicole intracellulari contenenti il carrier con inserimento di quest'ultimo entro la membrana.

## Innesco del processo di trasduzione di segnali attraverso la membrana plasmatica

Molti ormoni, con la mediazione del recettore cui si legano, promuovono l'innesco dei processi di trasduzione di segnali dalla membrana plasmatica all'interno delle cellule con liberazione di messaggeri secondari o biomodulatori. Questi, intervenendo sullo stato di fosforilazione di proteine enzimatiche, producono effetti di regolazione metabolica. I dettagli di questi eventi sono descritti nel Capitolo "Biochimica cellulare: trasduzione di segnali regolatori dall'esterno all'interno della cellula".

Nella Tabella 22.II sono elencati gli ormoni sulla base del meccanismo molecolare da essi utilizzato per espletare la loro azione.

**Tabella 22.II**

Classificazione degli ormoni (endocrini, paracrini e autocrini) sulla base del meccanismo molecolare utilizzato per espletare la loro azione.

I. Ormoni con recettori collocati sulla membrana plasmatica	
<b>A</b>	<b>Secondo messaggero utilizzato: cAMP</b> Angiotensina I Calcitonina Catecolamine (adrenalina, noradrenalina, dopamina, con recettore $\beta$ -adrenergico) Catecolamine (adrenalina, noradrenalina, dopamina con recettore $\alpha_2$ -adrenergico) Glucagone Gonadotropina corionica umana (hCG) Lipotropina (LPH) Ormone adrenocorticotropo (ACTH) Ormone antidiuretico (ADH) Ormone di rilascio dell'ACTH (cRH) Ormone follicolo-stimolante (FSH) Ormone luteinizzante (LH) Ormone melanocita-stimolante (MSH) Ormone paratiroideo (PTH) Ormone tiroe-stimolante (TSH) Somatostatina
<b>B</b>	<b>Secondo messaggero utilizzato: cGMP</b> Fattore natriuretico atriale (ANF)
<b>C</b>	<b>Secondo messaggero: <math>Ca^{2+}</math> o inositolotrisfato (o entrambi)</b> Acetilcolina (con recettore muscarinico) Angiotensina II Catecolamine con recettore $\alpha_1$ -adrenergico Colecistochinina Fattore di crescita rilasciato dalle piastrine (PDGF) Gastrina Ormone antidiuretico (ADH, vasopressina) Ormone di rilascio della tireotropina (TRH) Ormone di rilascio della gonadotropina (GnRH) Ossitocina
<b>D</b>	<b>Cascata chinasi innesca dal recettore a tirosin-chinasi</b> Eritropoietina (EPO) Fattore di crescita dei fibroblasti (FGF) Fattore di crescita dell'epidermide (EGF) Fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) Fattore di crescita nervoso (NGF) Insulina e Fattori di crescita insulino-simili (IGF-I; IGF-II) Ormone della crescita (GH) Prolattina (PRL) Somatomammotropina corionica (CS)
II. Ormoni con recettori citoplasmatici o nucleari	
	Acido retinoico 1,25-diidrocalciferolo (calcitriolo, 1,25-(OH) <sub>2</sub> -vitamina D <sub>3</sub> /D <sub>2</sub> ) Ormoni androgeni, Ormoni estrogeni, Ormoni progestinici Ormoni glucocorticoidi, Ormoni mineralcorticoidi Ormoni tiroidei (T <sub>3</sub> e T <sub>4</sub> )

Eser nell'

o

Abf

Erb

Erb

Gip

Gsp

Myc

L-M

N-A

H-R

K-R

N-R

Ret

Ros

K-S

Sis

Src

Trk

Jun

Ge

Tun

sop

RB1

P53

WT

DC

NFI

FAF

Me

CC

PR

PR

SC

TU

I

son

mer

no

proc

ri, p

fatto

coir

proj

scit

è c

pos

con

Tabella 22.III

Esempi di proto-oncogeni e di geni tumore-soppressori che, a seguito di mutazioni, possono generare tumori nell'uomo.

Proto-oncogene	Tumore prodotto
<i>Abl</i>	Leucemia cronica mieloide
<i>Erb B-1</i>	Carcinoma a cellule squamose; astrocitoma
<i>Erb B-2</i>	Adenocarcinoma della mammella, ovaio e stomaco
<i>Gip</i>	Carcinoma dell'ovaio e del surrene
<i>Gsp</i>	Adenoma dell'ipofisi; carcinoma della tiroide
<i>Myc</i>	Linfoma di Burkitt; carcinoma del polmone e del collo uterino
<i>L-Myc</i>	Carcinoma del polmone
<i>N-Myc</i>	Neuroblastoma; carcinoma a piccole cellule del polmone
<i>H-Ras</i>	Carcinoma del colon, polmone e pancreas; melanoma
<i>K-Ras</i>	Leucemia acuta mieloide e linfoblastica; melanoma; carcinoma della tiroide
<i>N-Ras</i>	Carcinoma della tiroide e del tratto genito urinario
<i>Ret</i>	Carcinoma della tiroide
<i>Ros</i>	Astrocitoma
<i>K-Sam</i>	Carcinoma dello stomaco
<i>Sis</i>	Astrocitoma
<i>Src</i>	Carcinoma del colon
<i>Trk</i>	Carcinoma della tiroide
<i>Jun, Fos</i>	Tumori vari
<b>Geni Tumore-soppressori</b>	
<i>RB1</i>	Retinoblastoma; osteosarcoma; carcinoma del polmone, vescica e polmone
<i>P53</i>	Astrocitoma; carcinoma della mammella, colon e polmone; osteosarcoma
<i>WT1</i>	Tumore di Wilms
<i>DCC</i>	Carcinoma del colon
<i>NFI</i>	Neurofibromatosi di tipo 1
<i>FAP</i>	Carcinoma del colon
<i>Men-i</i>	Tumore della parotide, pancreas, ipofisi, e corteccia surrenalica

## CONTROLLO DELLA PROLIFERAZIONE CELLULARE. PROTO-ONCOGENI E GENI SOPPRESSORI DELLA CRESCITA TUMORALE

La proliferazione cellulare e la crescita tessutale sono processi molto complessi, ancora incompletamente noti. Gli ormoni e i fattori di crescita esplicano un ruolo fondamentale nel controllo di questi processi, e numerosissime sono le proteine (recettori, proteine G, proteine chinasi, proteine fosfatasi, fattori regolanti l'espressione genica, etc.) in essi coinvolte. Molte di queste proteine sono regolabili, proprietà essenziale affinché proliferazione e crescita si svolgano sotto controllo. Ciascuna proteina è codificata da un gene e mutazioni di questi geni possono portare ad esprimere proteine anomale con conseguenze anche disastrose sulla proliferazione e

la crescita. *Sono noti geni mutati* (a causa spesso di infezioni virali), *chiamati oncogeni*, che producono proteine non più regolabili, con conseguente proliferazione non controllata e sviluppo di tumori. *I corrispondenti geni normali sono chiamati proto-oncogeni*. Sono pure noti geni (chiamati *geni soppressori della crescita tumorale*) che esprimono proteine il cui ruolo fisiologico è di interrompere il processo proliferativo. Mutazioni di questi geni possono comportare crescita incontrollata e sviluppo di tumore. Alcuni fra i proto-oncogeni e geni soppressori dei tumori, e i tumori che si sviluppano in seguito a loro mutazioni, sono elencati nella Tabella 22.III.

## ORMONI POLIPEPTIDICI

Molti organi e moltissime cellule sono capaci di produrre ormoni di natura peptidica. La sintesi di

questi ormoni avviene con il meccanismo generale della sintesi proteica e per quelli che, come eritropoietina, FSH, TSH e LH, sono di natura glicoproteica, il completamento della molecola per aggiunta della porzione glicidica avviene, come già descritto, nell'apparato di Golgi. Anche gli ormoni estremamente semplici, come il TSHRF (il fattore di rilascio del TSH), che è costituito da tre soli aminoacidi (glutammato, istidina e prolina), sono prodotti per proteolisi da precursori sintetizzati secondo il canone generale della sintesi proteica. In un processo di degradazione proteolitica post-sintetica, i precursori vengono demoliti in peptidi più o meno semplici, alcuni dei quali dotati di azione ormonale. È invece noto che altri peptidi naturali, come il glutathione, si formano per l'azione successiva di enzimi condensanti. Gli ormoni polipeptidici vengono *inattivati per degradazione idrolitica* catalizzata o da *proteasi specifiche*, come nel caso dell'insulina (*insulinasi*) e della angiotensina II (*angiotensinasi*), o da *proteasi non specifiche*.

## ORMONI DEL PANCREAS

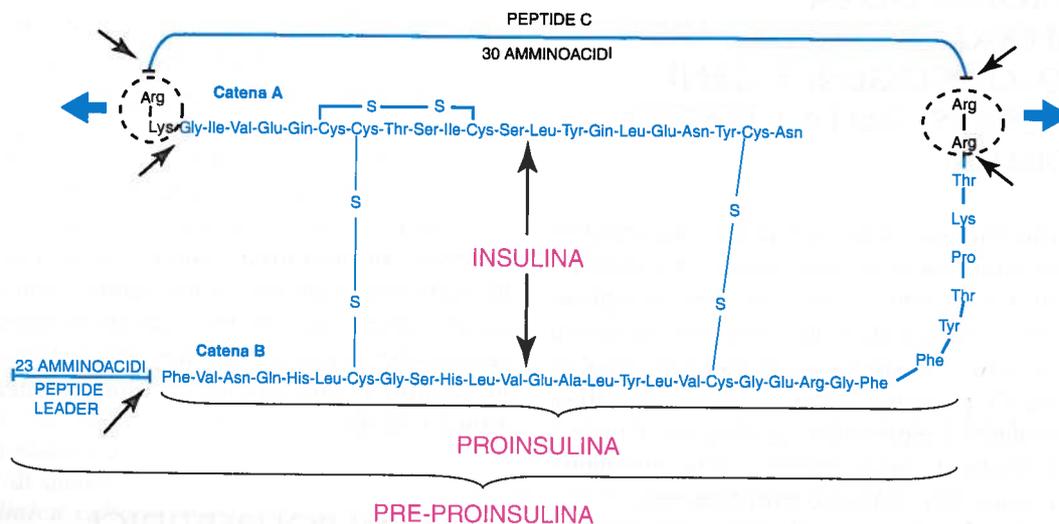
### Insulina

**Struttura.** La molecola dell'insulina è costituita da *due catene polipeptidiche (A e B)* formate rispettivamente da 21 e 30 aminoacidi. La struttura tridimensionale dell'insulina è assai compatta, anche per i numerosi legami salini ed idrogeno che, in ag-

giunta ai due legami disolfuro, tengono coese le due catene A e B. In soluzione, dipendentemente dal pH e dalla forza ionica, le molecole dell'insulina *tendono ad aggregarsi in strutture dimeriche, tetrameriche o esameriche*. La struttura quaternaria più facilmente assunta dall'insulina in *presenza di zinco* (è appunto la *"zinco-insulina"* che viene secreta dal pancreas) è quella esamerica. *Due atomi di Zn* ubicati nel cuore di tale struttura servono a stabilizzarla. Si ritiene che l'insulina venga secreta dalle cellule β- (o B) pancreatiche (isole del Langherans) in forma esamerica, ma che la sua azione a livello delle cellule bersaglio venga esplicata nella forma monomerica.

**Biosintesi e catabolismo.** L'insulina, il cui gene nell'uomo è localizzato nel braccio corto del cromosoma 11, viene sintetizzata in forma di un precursore inattivo, la *proinsulina*. Questa consta di una unica catena polipeptidica formata, secondo la specie animale, da 78 a 86 residui. I due segmenti N- e C-terminali andranno a costituire rispettivamente le catene B e A dell'insulina (P.M. totale 5734) mentre il segmento intermedio (*peptide C, o peptide di connessione*) viene distaccato al momento della conversione proinsulina → insulina (Fig. 22.7).

Poiché in tutte le specie animali i due segmenti che formano le due catene dell'insulina contengono complessivamente 51 residui di aminoacidi (21 la catena A, 30 la B) la diversità di lunghezza della catena polipeptidica della proinsulina riflette la lunghezza (variabile da specie a specie) del peptide C.



**Figura 22.7 Schema della struttura della preproinsulina umana e struttura primaria dell'insulina**

Le frecce indicano i siti di idrolisi della proteasi che distacca il peptide C. I residui di arginina (Arg) vengono poi rimossi da una carbossipeptidasi B.

In tu  
segn  
sici (

Li  
tizza  
pre-  
parte  
colo  
pre-  
carat  
proir  
retic  
trasf  
N-te  
noac  
trips  
proir  
quan  
spec  
dopl  
attra  
dalla  
amrr

L  
l'app  
sa de  
del p

Pre-  
(104 :

L  
che  
gemi  
riorn  
trina  
insul  
rilas  
quan  
re (e  
È  
non l  
sivo  
gluc:  
steck  
di ut  
timo  
gena  
strati

Il  
to da  
tica  
delle  
L'au  
gluc:

In tutte le specie il peptide C è connesso con i due segmenti esterni da due coppie di amminoacidi basici (Arg-Arg e Arg-Lys nella proinsulina bovina).

In realtà la catena della proinsulina viene sintetizzata in forma di una proteina più complessa, la *pre-proinsulina* (Fig. 22.7). La sintesi avviene da parte dei ribosomi ancorati alla membrana del reticolo endoplasmatico rugoso. È nell'ambito della pre-proinsulina che si formano i ponti disolfuro che caratterizzano la molecola dell'insulina. La pre-proinsulina neo-formata viene rilasciata nel lume reticolare dove viene trasformata in proinsulina. La trasformazione implica il distacco dalla estremità N-terminale di un polipeptide formato da 23 amminoacidi. Il distacco viene catalizzato da un *enzima tripsino simile*. Il peptide N-terminale della pre-proinsulina è denominato *peptide "leader"*, in quanto dirige la neoformata pre-proinsulina alla sua specifica destinazione: le vescicole del reticolo endoplasmatico. La capacità della pre-proinsulina di attraversare le membrane intracellulari è conferita dalla *idrofobicità del segmento "leader"*, ricco di amminoacidi a resto idrofobico.

La proinsulina viene trasformata in insulina nell'apparato di Golgi per proteolisi selettiva promossa dal "*proinsulin converting enzyme*" e liberazione del peptide C:

**Pre-pro-insulina** → **Proinsulina** → **insulina**  
(104 amminoacidi) (81 amminoacidi) (51 amminoacidi)

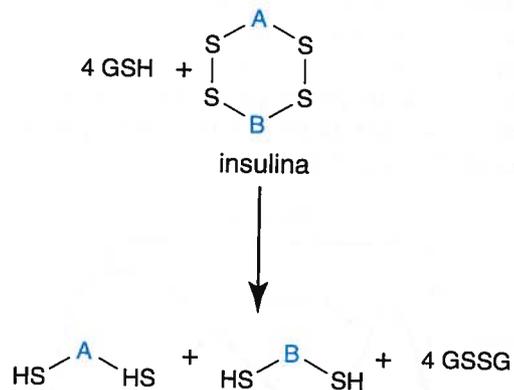
L'evento proteolitico richiede un ambiente acido che si realizza in vescicole, ricoperte di clatrina, gemmate dal Golgi. Queste vescicole vengono ulteriormente acidificate (pH 5.5 – 4.5), perdono la clatrina ("vescicole β"), completano la formazione di insulina e si fondono con la membrana plasmatica, rilasciando insulina e peptide C, ovviamente in quantità equimolecolari, nello spazio extracellulare (esocitosi).

È infatti la *secrezione* dell'insulina preformata, non la sua sintesi, l'evento immediatamente responsivo alla stimolazione delle cellule β da parte del glucagone. *La secrezione nel sangue di quantità stechiometriche di insulina e di peptide C consente di utilizzare la concentrazione ematica di quest'ultimo come indice di secrezione dell'insulina endogena* nei soggetti diabetici, ai quali viene somministrata insulina (esogena).

Il rilascio dell'insulina dalle cellule β è preceduto da un *aumento della concentrazione citoplasmatica dei Ca<sup>2+</sup>*, condizione necessaria per la fusione delle vescicole β con la membrana plasmatica. L'aumento dei Ca<sup>2+</sup> consegue alla interazione del glucagone e del glucosio con specifici recettori di

membrana delle cellule β, con meccanismo ancora non del tutto chiarito. L'insulina viene secreta nella vena pancreatica, che si riversa nel sistema portale. Prima di entrare nel circolo generale passa quindi attraverso il fegato, dove viene in parte demolita.

Nell'uomo la *vita media dell'insulina circolante è di 7-15 minuti*. Responsabili della sua inattivazione sono enzimi proteolitici contenuti nei lisosomi dei tessuti che la utilizzano. Il fegato possiede anche la *glutazione-insulina trans-idrogenasi*, che inattiva l'insulina riducendo in tioli i ponti disolfuro che tengono unite le due catene A e B:



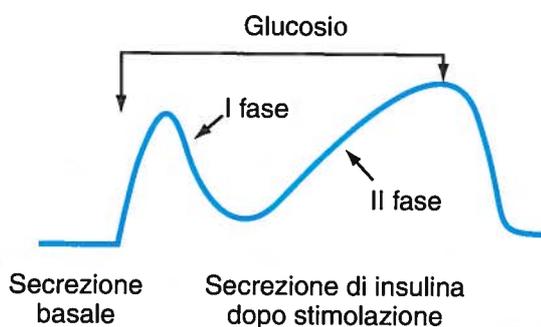
Una volta separate, le due catene vengono demolite da proteasi lisosomiali, denominate complessivamente "*insulinasi*".

**Regolazione della secrezione dell'insulina.** *La quantità di insulina secreta pro die è circa 1 unità/kg di peso.* Questa quantità concorda con la richiesta di circa 70 unità di insulina pro die nel diabetico insulino privo. Nei soggetti adulti la quantità immagazzinata nel pancreas, sia in forma di insulina che di proinsulina, è pari a 350-400 unità. La notevole entità di questo deposito spiega come i fattori di regolazione della secrezione insulinica agiscano principalmente sul rilascio del deposito, piuttosto che sulla sintesi dell'ormone.

I due principali fattori di regolazione della secrezione di insulina sono la *concentrazione del glucosio nel sangue (glicemia)* ed il glucagone. L'aumento della glicemia stimola la secrezione dell'insulina, una sua diminuzione la inibisce. È per questo che la variazione della concentrazione di insulina nel sangue è parallela a quella della glicemia. Per esempio l'insulinemia di un soggetto normale a digiuno (10-20 μU/ml) si innalza rapidamente (100-140 μU/ml) per somministrazione di glucidi, per ritornare ai valori di partenza dopo 2 ore circa. La somministrazione di glucosio per os è più efficace sulla secrezione dell'insulina che non la sommi-

nistrazione di glucosio per via endovenosa. Il glucosio introdotto per via orale stimola infatti la secrezione degli ormoni gastrointestinali (gastrina, secretina, pancreozimina ed enteroglucagone) che, analogamente al glucagone, stimolano la secrezione di insulina.

Il meccanismo di stimolazione del glucosio è ancora imperfettamente noto. È tuttavia molto probabile che lo stimolo da glucosio implichi due processi: a) il legame del glucosio al suo recettore specifico (glucorecettore); b) la formazione di un intermedio metabolico di natura glicidica. La combinazione di questi due processi determina un *aumento di  $Ca^{2+}$  nelle cellule  $\beta$  ed una redistribuzione intracellulare di questo catione. La risposta secretoria di insulina alla stimolazione da glucosio è tipicamente bifasica con un primo picco meno accentuato e più breve, seguito da un secondo picco più accentuato e di maggior durata:*



La prima fase corrisponde al rilascio di insulina immagazzinata come riserva nelle cellule; la seconda fase, particolarmente se prolungata, anche ad insulina di nuova sintesi.

Il meccanismo di stimolazione da parte del glucagone è certamente secondario alla sua azione sulla formazione del cAMP, ma il modo con cui l'aumentata concentrazione cellulare di cAMP si traduce in aumentata secrezione di insulina è ancora oscuro. Pertanto  *$Ca^{2+}$  e cAMP segnalano entro le cellule  $\beta$  l'azione del glucosio e del glucagone rispettivamente*; in entrambi i casi ne consegue stimolazione della secrezione insulinica.

**I recettori dell'insulina.** I numerosi processi cellulari regolati dall'insulina sono dipendenti dal legame dell'insulina con i suoi recettori presenti nella membrana cellulare dei tessuti bersaglio, fondamentalmente fegato, muscolo e tessuto adiposo. I recettori dell'insulina, di natura glicoproteica, sono saldamente ancorati alla membrana plasmatica. Sono *recettori ad unica porzione  $\alpha$ -elicizzata intramembrana in forma di dimeri* tenuti legati da un ponte disolfuro. Altri recettori sono nell'interno

della cellula, o perché dislocativi dalla membrana o perché, di recente sintetizzati, non sono ancora stati inseriti nel contesto della membrana.

Il numero di recettori di superficie può diminuire o per diminuita sintesi, o per aumentata demolizione, o per internalizzazione. Questa possibilità di variazione del numero dei recettori di membrana, quelli con i quali interagisce l'insulina, costituisce il *più importante fattore di controllo della sensibilità delle cellule all'insulina*. La insulino resistenza è infatti spesso determinata da una diminuzione del numero dei recettori di membrana. Anche uno stato di iperinsulinemia può indurre una riduzione del numero di recettori di membrana senza tuttavia alterare il numero totale dei recettori cellulari (Fig. 22.8). Si tratta del *fenomeno della "down regulation"*.

Un epatocita contiene 17.000 recettori circa ed un adipocita ne contiene 10.000 circa; è tuttavia sufficiente che l'insulina si leghi ad un decimo circa di questi recettori per evocare nell'adipocita una sensibile risposta metabolica. La elevata affinità dell'insulina per i suoi recettori ( $10^{-10}M$ ) è necessaria per la cattura delle poche molecole di insulina circolanti nel sangue: la concentrazione dell'insulina nel sangue è infatti dello stesso ordine ( $10^{-10}M$ ). La cinetica dell'associazione dell'insulina con i suoi recettori indica una *cooperatività negativa*, nel senso che la capacità dei recettori liberi di legare l'insulina è tanto minore quanti più recettori si sono già legati all'ormone.

**Azione dell'insulina.** L'azione dell'insulina, non appena l'ormone si è legato ai suoi recettori di membrana, si esplica sia *modificando i processi di permeabilità di membrana* (attivazione del trasporto di glucosio - derivante dall'aumento dei "carrier" GLUT1 e GLU4 in differenti tessuti -, degli amminoacidi e di alcuni ioni), sia *modificando l'attività di alcuni enzimi intracellulari* (es. attivazione della glicogeno sintetasi, della piruvato deidrogenasi e della acetil-CoA carbossilasi ed inibizione della fosforilasi e della lipasi adipolitica), sia *promuovendo la sintesi di alcune proteine*, quali la glucocinasi. Queste azioni derivano dall'*attività tirosino-chinasica propria del recettore attivato* e dal conseguente innesco di diverse cascate di attivazione di proteine chinasi, le quali operano a livello sia di enzimi propri del metabolismo sia di fattori connessi con i processi di trascrizione genica o di traduzione del mRNA in nuove proteine. A livello operativo terminale alcune azioni, particolarmente quelle "metaboliche" sono conseguenti alla *attivazione di proteine fosfatasi*, a loro volta attivate per

Figura  
seguita

fosfo  
mess  
te ip  
chini  
pasi  
un g  
gero  
Capi  
gnal  
lula'  
l'ins  
L  
stim  
muo  
cidi  
mole  
(e de  
il liv  
troll  
gani

A  
stim  
con l  
smi  
mag  
dov  
attra  
cellu  
vello  
pene  
dent  
l'azi  
dei g  
tranc  
dien  
molt  
zion  
L  
per s  
na c

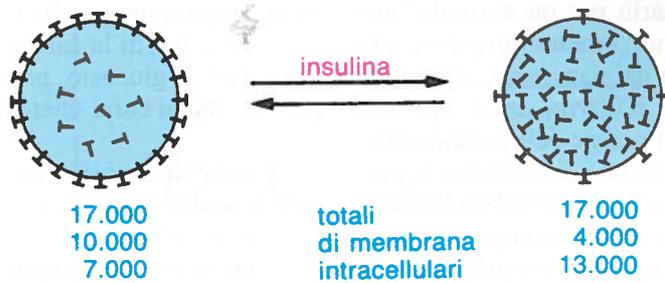


Figura 22.8 Traslocazione dei recettori dell'insulina (T) dalla membrana all'interno della cellula in seguito ad esposizione prolungata di cellule di fegato all'insulina

fosforilazione, e al coinvolgimento di uno specifico messaggero secondario. Infatti, secondo una recente ipotesi il recettore insulinico ad attività tirosin-chinasica attiverebbe per fosforilazione una fosfolipasi C la quale libererebbe nel citosol molecole di un *glicano-fosfoinositide con funzione di messaggero secondario*. Per maggiori dettagli si veda il Capito "Biochimica cellulare: trasduzione di segnali regolatori dall'esterno all'interno della cellula", sulle peculiarità funzionali del recettore dell'insulina.

La funzione principale dell'insulina è quella di stimolare la fase sintetica del metabolismo, promuovendo l'assunzione di glucosio e di amminoacidi da parte delle cellule di numerosi tessuti e stimolando la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi (e dei trigliceridi) e delle proteine. Concordemente il livello ematico dell'insulina è rigorosamente controllato in funzione dello stato metabolico dell'organismo.

**Azione sul metabolismo glucidico.** L'insulina stimola l'utilizzazione del glucosio in tutti i tessuti, con l'eccezione forse del cervello, ma con meccanismi diversi. Nel *muscolo* e nel *tessuto adiposo* la maggior utilizzazione del glucosio è primariamente dovuta ad attivazione della sua *diffusione facilitata* attraverso la membrana cellulare. Le membrane cellulari di altri tessuti, in particolare fegato e cervello, sono invece permeabili al glucosio che può penetrare nelle cellule per libera diffusione indipendentemente dall'azione dell'insulina. Nel *fegato* l'azione di stimolo dell'insulina sulla utilizzazione dei glucidi (che, nel periodo post prandiale, penetrano facilmente negli epatociti, in virtù di un gradiente di glucosio circolo portale/cellule epatiche molto favorevole) consegue innanzitutto ad induzione della *sintesi della glucochinasi*.

L'aumentato ingresso del glucosio nelle cellule per stimolo del suo trasporto attraverso la membrana cellulare, o l'incremento della sua fosforilazione

da parte della glucochinasi, comporta un aumento della glicolisi e, specie nel fegato, una più intensa sintesi di glicogeno. L'*incremento della glicogeno-sintesi* e la simultanea restrizione della glicogenolisi sono causati da stimolazione della glicogeno sintetasi e da inibizione della glicogeno fosforilasi da parte dell'insulina, verosimilmente per il tramite di *proteine-fosfatasi attivate per azione dell'ormone*. È anche possibile che l'insulina attenui l'azione del cAMP, stimolando la formazione del suo antagonista, il cGMP. È stimolando analogamente la defosforilazione degli enzimi che l'insulina incrementa l'attività della fosfofruttochinasi II (per ridotta formazione di fruttosio-2,6-difosfato) e della piruvato deidrogenasi, promuovendo la formazione e l'uso di acetyl-CoA di origine glicidica nel ciclo di Krebs.

In aggiunta agli effetti descritti, l'insulina *inibisce la gluconeogenesi*, reprimendo la biosintesi di alcuni enzimi che partecipano al processo: in particolare la fosfoenolpiruvato carbossichinasi e la glucosio-6-P-fosfatasi.

Stimolando la utilizzazione del glucosio ed inibendone la formazione da metaboliti non glucidici, *l'insulina previene l'accumulo di glucosio nel sangue (iperglicemia)*. In un individuo normale il glucosio del sangue viene completamente ricambiato in 5 minuti per estrazione dal sangue da parte dei tessuti che lo consumano ed immissione nel sangue da parte del fegato e dell'intestino. Questi due processi opposti sono normalmente mantenuti all'equilibrio, sicché la glicemia (contenuto di glucosio nel sangue) è stabilizzata fra i 65 e 110 mg per 100 ml. La somministrazione di insulina altera questo equilibrio facilitando l'uscita del glucosio dal sangue, inducendo ipoglicemia. *Se l'ipoglicemia è particolarmente rapida* ed intensa le funzioni del cervello, che ricava energia primariamente, se non esclusivamente, dal glucosio, vengono compromesse a volte drammaticamente con la comparsa di uno *stato di shock* e *coma*. Un regolare ma bilanciato livello di

insulina è dunque necessario per un normale funzionamento dell'organismo. Tenendo presente che la secrezione dell'insulina dal pancreas è stimolata, secondo una correlazione positiva, dal livello del glucosio nel sangue e che l'azione dell'insulina produce una maggiore utilizzazione di glucosio, si può concludere che l'insulina segnala un'abbondanza di glucosio. Per contro i due ormoni antagonisti, glucagone ed adrenalina, segnalano una scarsità di glucosio.

**Azione sul metabolismo lipidico.** L'insulina stimola la sintesi degli acidi grassi (lipogenesi) e la loro esterificazione in trigliceridi. Entrambe queste azioni, particolarmente evidenti a livello del tessuto adiposo, sono conseguenza dell'aumentata utilizzazione del glucosio. L'accelerata trasformazione del glucosio in piruvato e quindi in acetil-CoA, e ossalacetato spiega l'aumento della lipogenesi. Infatti la forte produzione di citrato ne consente l'esportazione dal mitocondrio al citosol, senza detrimento al buon funzionamento del ciclo di Krebs, e la concomitante stimolazione da parte dell'insulina della citrato-liasi e della acetil-CoA carbossilasi, enzimi citosolubili, facilita la formazione, sempre nel citosol, di acetil-CoA e malonil-CoA, i precursori della biosintesi ex novo degli acidi grassi. Anche la formazione degli enzimi del sistema di biosintesi degli acidi grassi è stimolata dall'insulina. Va notato che la formazione nel citosol di *malonil-CoA*, *instaura, da parte di questo metabolita, l'inibizione del sistema carnitina-dipendente di trasporto degli acili entro i mitocondri*, con conseguente arresto del flusso metabolico della  $\beta$ -ossidazione. Pertanto, con il "governo" dell'insulina l'approvvigionamento di acetil-CoA per il funzionamento del ciclo di Krebs avviene a carico di glucosio. L'aumento del glicerolo-3-fosfato, prodotto collaterale della glicolisi, spiega a sua volta l'aumentata esterificazione degli acidi grassi in trigliceridi, particolarmente del tessuto adiposo. All'aumento dei trigliceridi concorre anche *la potente azione inibitrice dell'insulina sulla lipasi del tessuto adiposo*, probabilmente riferibile ad una diminuzione di cAMP per stimolazione della fosfodiesterasi. A ciò si aggiunge l'azione attivatoria esercitata dall'insulina sulla lipoproteina-lipasi con distacco dai chilomicroni degli acidi grassi (di origine alimentare) che il tessuto adiposo assume ed incorpora nei trigliceridi. *L'effetto antilipolitico dell'insulina si realizza a concentrazioni di insulina molto più basse di quelle richieste per altri effetti metabolici dell'ormone* (Fig. 22.9A). Conseguenza dell'azione antilipolitica dell'insulina è la marcata diminuzione dei NEFA ematici. La rallentata corrente degli acidi grassi dal tessuto adipo-

so al fegato spiega anche l'*azione antichetotica dell'insulina*: infatti la carenza di acidi grassi, con abbondanza di glucosio, porta a forte riduzione della produzione di corpi chetonici da parte del fegato.

**Azione sulla sintesi delle proteine.** La somministrazione dell'*insulina stimola in quasi tutti i tessuti la incorporazione degli amminoacidi nelle proteine*. L'accelerata sintesi proteica è espressione sia di un attivato trasporto degli amminoacidi attraverso le membrane cellulari, sia di una aumentata capacità dei ribosomi a sintetizzare le catene polipeptidiche. È per questa stimolazione della sintesi proteica, oltre che per l'azione antigluconeogenica, glicogenosintetica e lipogenica che *l'insulina viene considerata un tipico ormone anabolico*.

Nella Tabella 22.IV vengono riassunti i principali effetti metabolici esplicitati dall'insulina.

Effetti di stimolazione della biosintesi proteica, replicazione cellulare e crescita tissutale, simili a quelli dell'insulina, sono evocati anche dagli ormoni polipeptidici denominati IGF-I ("*Insulin-like growth factor I*", o *somatomedina G*) e IGF-II (o "*attività stimolante la moltiplicazione, MSA*"), l'uno di 70, l'altro di 67 amminoacidi. L'IGF-I, prodotto dal fegato ed altri tessuti stimola la crescita delle ossa e della cartilagine, l'IGF-II, prodotto da vari tessuti extraepatici, svolge probabilmente un ruolo nello sviluppo embrionale.

**Diabete mellito.** Una deficienza di insulina, o un difetto della sua azione, produce il *diabete pancreatico* o *diabete mellito*, che si estrinseca con alterazioni metaboliche dovute fondamentalmente ad una

**Tabella 22.IV**

Effetti metabolici dell'insulina sui principali tessuti bersaglio "in vivo".

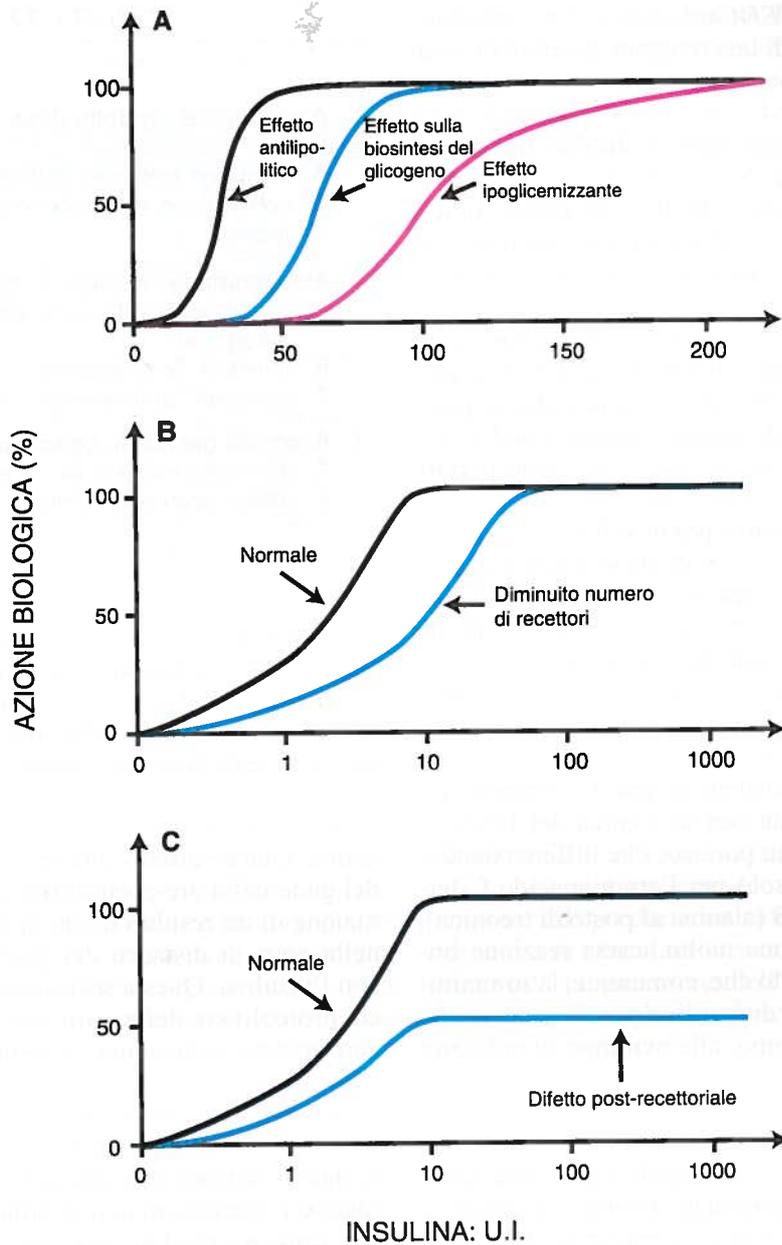
Processo	Azione insulina	Tessuto
Trasporto glucosio	+	muscolo, tessuto adiposo
Glicolisi	+	muscolo, tessuto adiposo, fegato
Glicogenosintesi	+	muscolo, fegato
Gluconeogenesi	-	fegato
Lipogenesi	+	tessuto adiposo, fegato
Lipolisi	-	tessuto adiposo
Sintesi proteica	+	muscolo, fegato

+ : effetto attivatorio  
- : effetto inibitorio

**Figuri**

A = E  
B = A  
C = ,

dimir  
gluco  
spres  
super  
glucc  
urine  
corre



**Figura 22.9** Azione biologica dell'insulina in funzione della sua concentrazione

- A = Effetto sulla lipolisi, la sintesi del glicogeno e la glicemia;  
 B = Azione insulinica e diminuito numero di recettori: diminuita sensibilità;  
 C = Azione insulinica e difetto post-recettoriale: diminuita risposta.

diminuita capacità dei vari tessuti ad utilizzare il glucosio. Ne deriva la *iperglicemia* che ne è l'espressione più caratteristica. Quando la glicemia supera il valore "soglia" (160-180 mg/100 ml) il glucosio viene eliminato dai reni e compare nelle urine: *glicosuria*. A determinare l'iperglicemia concorre anche l'accentuata gluconeogenesi a spese di

amminoacidi che vengono distolti dalla loro funzione primaria, la sintesi proteica.

La diminuita utilizzazione del glucosio obbliga i tessuti a ricavare energia dai lipidi e dagli amminoacidi. La conseguente accentuata "mobilizzazione" di acidi grassi dal tessuto adiposo (provocata dalla concomitante preclusione dell'uso del glucosio), in-

duce *aumento dei NEFA nel sangue*. La captazione da parte del fegato di una maggior quantità di acidi grassi e glicerolo liberati dal tessuto adiposo produce *steatosi epatica* ed *aumento delle lipoproteine* a bassissima densità nel sangue. Inoltre quando la maggior produzione dei *corpi chetonici*, prodotti dal catabolismo epatico degli acidi grassi, non è controbilanciata da una adeguata utilizzazione ossidativa nei tessuti extraepatici, *si ha loro accumulo nel sangue (chetonemia) ed eliminazione con le urine (chetonuria)*. Un eccesso di corpi chetonici è dannoso, in quanto può alterare l'equilibrio "acido-base" ed "idrico-salino" del plasma e dell'organismo con istaurarsi di acidosi; questa condizione, nota come *chetosi* o *acidosi diabetica*, può portare al *coma*.

La insulino deficienza produce il *diabete di tipo I*, o *insulina dipendente*, al quale si ascrive il 10% circa dei diabetici. La insulino resistenza produce il *diabete di tipo II*, o *insulina indipendente*, molto più diffuso (90% dei diabetici). *I diabetici di tipo II sono generalmente obesi, hanno elevati tassi ematici di insulina e recettori insulinici superficiali scarsi per "down regulation"*.

Nella terapia del diabete di tipo I si impiega insulina umana ottenuta con la tecnica del DNA ricombinante o insulina porcina, che differenziandosi da quella umana solo per l'amminoacido C-terminale della catena B (alanina al posto di treonina), provoca nell'uomo una molto scarsa reazione immunitaria. Va ricordato che, comunque, la somministrazione prolungata di insulina porcina, ma anche umana, porta, col tempo, allo sviluppo di anticorpi antiinsulina.

**Resistenza all'insulina o insulino-resistenza.** Per *insulino-resistenza* si intende ogni condizione nella quale una determinata quantità di insulina evoca una risposta biologica subnormale. La insulino-resistenza consegue all'uno o all'altro dei meccanismi eziologici elencati nella Tabella 22.V.

Per una più dettagliata presentazione degli aspetti biochimici dell'"insulino-resistenza" e della "sindrome metabolica" (di cui l'insulino dipendenza è una componente importante) si veda il Capitolo "*Biochimica cellulare: trasduzione di segnali regolatori dall'esterno all'interno della cellula*".

**Anomala composizione dell'insulina.** La sostituzione di un amminoacido con un altro per mutazione genica può diminuire o annullare l'attività dell'insulina, quando l'amminoacido sostituito occupa posizione critica per l'azione dell'ormone. Per esempio, in un paziente diabetico che presentava elevati livelli glicemici e insulinemici si è potuto

Tabella 22.V

Meccanismi dell'insulino-resistenza

1. Anomalie del prodotto di secrezione delle cellule $\beta$
A. anomala molecola dell'insulina
B. conversione incompleta della proinsulina in insulina
2. Antagonisti dell'insulina in circolo
A. elevata concentrazione ematica degli ormoni antagonisti
B. anticorpi "anti-insulina"
C. anticorpi "anti-recettori" dell'insulina
3. Anomalie dei tessuti bersaglio
A. diminuito numero dei recettori insulinici
B. difetto post-recettoriale

accertare che la sua insulina era anomala per sostituzione del residuo di fenilalanina nella posizione 24 della catena  $\beta$  con quello di leucina. Ovviamente questo paziente rispondeva molto bene alla somministrazione di insulina esogena.

**Incompleta conversione della proinsulina in insulina.** Questo difetto, ancora riferibile ad anomalia del gene della pre-proinsulina, consiste nella sostituzione di un residuo di amminoacido con un altro nella zona di distacco del peptide di connessione con l'insulina. Questa sostituzione previene l'attacco proteolitico della proteasi responsabile della conversione proinsulina  $\rightarrow$  insulina.

**Elevata concentrazione in circolo degli antagonisti insulinici.** Può trattarsi di antagonisti ormonali, quali cortisolo, ormone dell'accrescimento, glucagone e catecolamine o di anticorpi antiinsulinici, che vengono prodotti nei pazienti trattati cronicamente con insulina esogena. Più che produrre una vera e propria insulino resistenza, questi anticorpi, legando e non rilasciando l'insulina presente nel plasma, modificano il decorso dell'azione dell'insulina esogena. Altra possibilità è costituita dalla formazione di (auto) anticorpi anti-recettori dell'insulina che, legandosi agli stessi recettori, ne preven- gono il legame con l'insulina.

**Deficienza dei recettori insulinici. Un diminuito numero di recettori di membrana dell'insulina** è alla base di alcune situazioni patofisiologiche, le più comuni delle quali sono l'*obesità* ed il *diabete insulino indipendente (tipo II)*. Poiché le cellule sono dotate di molti più recettori (il 90% dei recettori sono recettori di riserva solo potenzialmente funzio-

Effe  
la s  
Effe  
Sub  
g  
a  
a  
On  
ir  
g  
C  
s  
Ne  
c  
a  
a  
\* E  
enc  
\*\* |  
cen  
↑ =  
nan  
na,  
una  
tico  
qua  
la c  
cre:  
insu  
mir  
plic  
ma  
cett  
Gl  
S  
S  
S  
Fig  
cid  
Ne

Tabella 22.VI

Effetto di vari substrati, ormoni e neurotrasmettitori sulla secrezione di insulina e glucagone.

Effettori	Insulina	Glucagone
<b>Substrati</b>		
glucosio	↑	↓
amminoacidi	↑	↑↓
acidi grassi	↑	↓
<b>Ormoni</b>		
insulina	↓*	↓ o ↑**
glucagone	↑	-
GIP	↑	↑
somatostatina	↓	↓
<b>Neurotrasmettitori</b>		
catecolammine	↓	↑
acetilcolina e suoi agonisti	↑	↑

\* Effetto dell'insulina esogena sulla liberazione di insulina endogena.  
 \*\* L'effetto stimolatorio si riscontra in condizioni di ipoglicemia indotta da insulina  
 ↑ = aumento; ↓ = diminuzione

nanti) di quanti si leghino effettivamente all'insulina, la diminuzione del loro numero totale comporta una minore probabilità di legame con l'insulina particolarmente quando questa è presente in piccole quantità. Ciò implica uno spostamento a destra della curva che esprime l'entità della risposta a dosi crescenti di insulina; solo a concentrazioni elevate di insulina la risposta è massimale (Fig. 22.9B). La diminuzione del numero dei recettori dell'insulina implica quindi una *diminuita sensibilità all'insulina*.

**Difetti post-recettoriali.** Consistono in un anormale "accoppiamento" fra complesso "insulina-recettore" e trasporto del glucosio ed altri eventi me-

tabolici indotti dall'insulina. Questi difetti si rivelano con una diminuzione dell'azione insulinica ad ogni concentrazione: *diminuita capacità di risposta all'insulina* (Fig. 22.9C).

Nella Tab. 22.VI sono riassunti gli effetti sulla secrezione di insulina e glucagone esercitati da varie sostanze fisiologiche.

## Glucagone

**Struttura e secrezione.** Il glucagone è un polipeptide composto da 29 amminoacidi (PM 3485), che viene sintetizzato nelle *cellule α (o A) del pancreas* in forma di pre-ormone e accumulato in vescicole di secrezione. Il precursore primario del glucagone (*proglucagone*) è costituito da 160 amminoacidi. Esso viene prima scisso in due frammenti, il più piccolo dei quali (69 amminoacidi), denominato *glicentina*, viene prodotto per proteolisi selettiva del glucagone. La sequenza amminoacidica del glucagone è presentata nella Fig. 22.10. La secrezione del glucagone che, analogamente all'insulina, viene immesso nel circolo portale per "esocitosi", è stimolata da un basso livello di glucosio nel sangue (*ipoglicemia*). Oltre che dal pancreas il glucagone viene prodotto dalle cellule L dell'intestino tenue con l'ingresso del bolo alimentare: *enteroglucagone*. La principale funzione dell'enteroglucagone è di produrre un anticipato stato di iperglicemia, e di stimolare la secrezione dell'insulina. A sua volta la secrezione dell'enteroglucagone è stimolata da una elevata concentrazione di glucosio nel lume intestinale.

**Azione.** I tessuti bersaglio del glucagone sono il *fegato* ed il *tessuto adiposo*. Nelle cellule di entrambi questi tessuti, legandosi agli specifici recettori di membrana, il glucagone stimola l'*adenilato ciclasi*

**Glucagone:** NH<sub>2</sub>-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-COOH

**Somatostatina 14:** NH<sub>2</sub>-Ala-Gly- Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser- Cys- COOH



**Somatostatina 28:** NH<sub>2</sub>-Ser-Ala-Asn-Ser-Asn-Pro-Ala-Met-Ala-Pro-Arg-Glu-Arg-Lys-Ala-Gly-  
-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-COOH



Figura 22.10 Sequenze amminoacidiche del glucagone e delle somatostatine a C14 e 18 amminoacidi

Nella somatostatina 28 la sequenza amminoacidica in grassetto è uguale a quella della somatostatina 14.

umentando la concentrazione intracellulare di *cAMP*. Nel fegato il glucagone stimola in tal modo la *glicogenolisi* e nel tessuto adiposo la *lipolisi*: così si spiega l'aumento dei livelli ematici del glucosio e, rispettivamente, dei NEFA, provocato del glucagone. Si tratta di un'azione contraria a quella dell'insulina ed analoga a quella dell'adrenalina; va tuttavia notato che il *fegato è molto più sensibile all'azione del glucagone che non dell'adrenalina, mentre il muscolo è sensibile solo all'adrenalina*.

All'effetto iperglicemizzante del glucagone contribuisce anche la *stimolazione della gluconeogenesi epatica*, ascrivibile all'incremento degli amminoacidi liberi derivanti da un *aumento della proteolisi, ma soprattutto ad induzione degli enzimi chiave della gluconeogenesi*, in particolare la fosfoenolpiruvatocarbossicinas (che è invece depressa dall'insulina). L'aumentata produzione dei corpi chetonici, indotta dal glucagone, è conseguenza dell'aumentato apporto al fegato di acidi grassi provenienti dal tessuto adiposo, nonché dall'*induzione, promossa dall'ormone, dalla carnitina aciltransferasi I*, il che incrementa l'ingresso degli acidi grassi nei mitocondri e quindi la loro degradazione, particolarmente nel fegato. Stimolando il catabolismo (ormone catabolico), il glucagone controbilancia l'azione anabolica dell'insulina (ormone anabolico) (Tab. 22.VII).

Il glucagone ha un'azione diabetogena molto maggiore di quanto si ritenesse qualche tempo fa. Si ritiene infatti che la iperglicemia a digiuno, manifestazione di un diabete di una certa gravità, consegua ad eccesso di glucagone, mentre una deficienza di

insulina sarebbe responsabile solo dell'iperglicemia postprandiale. Sarebbe tuttavia errato crearsi del glucagone un'immagine negativa: è infatti il glucagone che, stimolando l'immissione del glucosio nel sangue, provvede al congruo sostentamento energetico dei tessuti più vitali, cervello in primis, la cui sorgente energetica è costituita dal glucosio. Il cervello umano normalmente funzionante richiede *6 g di glucosio per ora* e tale fabbisogno non verrebbe adeguatamente o tempestivamente fornito se il contenuto in glucosio del sangue arterioso scendesse al di sotto di un limite critico. Il glucagone adempie a questo compito stimolando la glicogenolisi in condizioni di normale alimentazione e la gluconeogenesi in condizioni di digiuno.

La secrezione del glucagone, come pure dell'insulina, è stimolata da varie sostanze, tra cui amminoacidi, in particolare l'arginina (Tab. 22.VI).

## Somatostatina

La somatostatina è un ormone polipeptidico presente in due forme, costituite da 14 e 28 amminoacidi rispettivamente (somatostatina 14 e somatostatina 28, vedi Fig. 22.10) provenienti entrambe dalla frammentazione selettiva di un precursore di 116 amminoacidi. I secondi 14 amminoacidi della somatostatina 28 sono gli stessi e con la stessa sequenza della somatostatina 14. È secreta dalle cellule D delle isole pancreatiche, sede di maggior produzione, dall'ipotalamo e da alcune cellule dell'epitelio intestinale. La sua azione, dovuta ad una diminuita formazione di *cAMP* e riduzione della liberazione di  $Ca^{2+}$  nel citosol, consiste nella *diminuzione delle secrezioni del tratto gastro intestinale* durante il passaggio del materiale alimentare con l'allungamento del tempo di svuotamento gastrico, rallentamento dei processi digestivi, riduzione dell'assorbimento dei nutrienti quali lo stesso glucosio, diminuzione del flusso ematico a livello splenico. *Inibisce pure la secrezione dell'ormone della crescita, dell'insulina e del glucagone*.

## ORMONI CHE REGOLANO L'OMEOSTASI DEL $Ca^{2+}$ : PARATORMONE, CALCITONINA E CALCITROLO

Paratormone e calcitonina, insieme con il calcitriolo, sono adibiti all'*omeostasi degli ioni calcio e fosfato*. Da questa omeostasi dipende la costanza della normale *calcemia* (concentrazione del calcio

Tabella 22.VII

Antagonismo fra insulina e glucagone.

Effetti ematici	Insulina	Glucagone
Glicemia	↓	↑
NEFA	↓	↑
Corpi chetonici	↓	↑
Meccanismi metabolici		
Glicogeno sintesi (fegato)	↑	↓
Glicogenolisi (fegato)	↓	↑
Gluconeogenesi (fegato)	↓	↑
Sintesi proteica (generale)	↑	↓
Proteolisi (generale)	—	↑
Lipolisi (tessuto adiposo)	↓	↑
Lipogenesi (tessuto adiposo)	↑	—
Chetogenesi (fegato)	↓	↑

↑ = aumento; ↓ = diminuzione

nel s  
di s:  
quel  
to ir  
ml)  
dei c  
ne c  
azio  
ne i  
mon  
calc  
calc  
triol  
re a  
aritr  
F  
calc  
adul  
circ:  
cell  
ossa  
cico  
ca a  
tane  
con  
150  
mer  
nec:  
100  
fatto  
corr  
sang  
s  
e fo  
sa e  
ma  
sang

Fig  
for

Il di  
l'ap  
mag  
mol  
e gi

nel sangue), il cui valore è intorno ai 10 mg/100 ml di sangue. Il mantenimento di questo valore e di quello della *fosfatemia* (la concentrazione del fosfato inorganico nel sangue è pari a circa 5 mg/100 ml) è fondamentalmente dipendente dall'equilibrio dei due sistemi endocrini antagonisti: *il paratormone e il calcitriolo ( $1,25(\text{OH})_2 - \text{D}_3$ ) che esplicano azione ipercalcemizzante e la calcitonina con azione ipocalcemizzante*. Uno squilibrio fra questi ormoni può indurre ipocalcemia (prevalenza della calcitonina sul paratormone e calcitriolo) od ipercalcemia (prevalenza del paratormone e del calcitriolo sulla calcitonina). La ipocalcemia può portare a tetania, l'ipercalcemia può indurre bradicardia, aritmia e perfino fibrillazione ventricolare.

Per comprendere la rilevanza dell'omeostasi del calcio e del fosfato occorre ricordare che un uomo adulto normale contiene circa 1kg di calcio, di cui circa 1 g nei tessuti (a sede prevalentemente extracellulare), 500 mg nel sangue e il rimanente nelle ossa, sotto forma di idrossiapatite, che è un sale calcico,  $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_3 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$ . La filtrazione ematica a livello del glomerulo renale porta alla momentanea fuoriuscita di circa 10 g di calcio al giorno, con un riassorbimento quasi completo: soltanto 150-400 mg di calcio vengono eliminati giornalmente con le urine. Per sopperire a questa perdita è necessario introdurre con gli alimenti fino a 800-1000 mg di calcio al giorno, in considerazione del fatto che l'assorbimento intestinale del calcio è incompleto. Lo scambio di calcio fra tessuto osseo e sangue è di circa 500 mg al giorno.

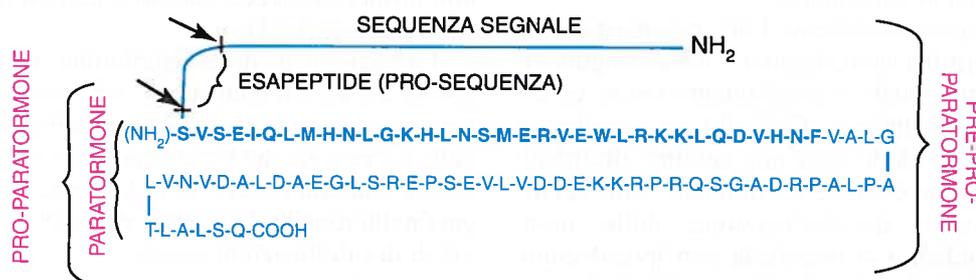
Se si considera che l'equilibrio degli ioni calcio e fosfato è necessario per la calcificazione delle ossa e dei denti, per il controllo della attività del sistema nervoso e muscolare, per la coagulazione del sangue, per la trasduzione di segnali attraverso la

membrana plasmatica e per la regolazione dell'adesività delle cellule, si comprende l'importanza di un equilibrio fisiologico fra questi ormoni.

## Paratormone (ormone ipercalcemizzante)

**Struttura ed azione.** Il paratormone è un polipeptide, costituito da 84 amminoacidi, secreto dalle paratiroidi. Sintetizzato in forma di pre-paratormone inattivo, di 115 amminoacidi, viene trasformato per proteolisi selettiva in paratormone nelle vescicole dell'apparato di Golgi. La proteolisi consiste nel distacco dapprima di un segmento aminotermine contenente 25 amminoacidi (sequenza segnale), con formazione del pro-paratormone, e quindi di un esapeptide (Fig. 22.11). La porzione attiva dell'ormone è costituita dai primi 35 amminoacidi a partire dall'estremità aminotermine. Il paratormone viene secreto in circolo per esocitosi.

L'azione del paratormone si esplica *direttamente sui tubuli renali e sulle ossa* ed *indirettamente sulle cellule intestinali*. A livello dei tubuli renali il paratormone *previene il riassorbimento degli ioni fosfato, inducendone una maggiore eliminazione con le urine*; quando questo si verifica in misura abnorme (fosfaturia) si può avere formazione di calcoli di fosfato. Altra conseguenza della maggior eliminazione urinaria dei fosfati è la diminuzione della loro concentrazione ematica: ipofosfatemia; per contenere questa diminuzione vi è un richiamo di fosfato delle ossa. Poiché il fosfato si trova nelle ossa in forma di idrossiapatite, la scomposizione di quest'ultima comporta anche rilascio di  $\text{Ca}^{2+}$  dalle ossa al sangue. Va tuttavia sottolineato che il paratormone, mentre inibisce il riassorbimento renale



**Figura 22.11** Sequenza amminoacidica del paratormone umano e schema del processo della sua formazione, per proteolisi selettiva, a partire dal pre-pro-paratormone

Il distacco proteolitico della sequenza segnale avviene nel reticolo endoplasmatico, mentre quello dell'esapeptide nell'apparato del Golgi. In condizioni di normocalcemia solo una piccola quota (circa il 5%) di paratormone viene immagazzinato nelle vescicole di secrezione, e la rimanente quota raggiunge i lisosomi dove viene completamente demolito. I primi 34 amminoacidi (a partire dall'estremità N-terminale) del paratormone (la parte della sequenza in blu e grassetto) costituiscono la parte attiva dell'ormone in grado anche di agire come tale.



Tabella 22.VIII

Azione del paratormone, calcitonina e calcitriolo sul metabolismo del calcio e fosforo.

	Parator- mone	Calcito- nina	Calci- triolo
Calcemia	↑	↓	↑
Fosfatemia	↓	↓	↑
Riassorbimento renale dei $\text{Ca}^{2+}$	↑	↓	↑
Riassorbimento renale dei $\text{P}_i$	↓	↓	↑
Assorbimento intesti- nale dei $\text{Ca}^{2+}$	↑	—	↑
↑ = aumento; ↓ = diminuzione			

oppure si forma nella pelle (dei mammiferi) per azione della luce ultravioletta sul 7-deidrocolesterolo. Va ricordato che con la dieta può essere introdotto un vitamero della vitamina  $\text{D}_3$ , l'ergocalciferolo o vitamina  $\text{D}_2$ , che può essere trasformato in calcitriolo. I due vitameri differiscono per la presenza di un gruppo metilico in  $\text{C}_{24}$  nella vitamina  $\text{D}_2$ , e per la natura della catena laterale, che è saturata della  $\text{D}_3$  e insatura nella  $\text{D}_2$ . Solo gli animali, come l'uomo, capaci di saturare questo legame, dotato cioè della idonea saturasi possono convertire la  $\text{D}_2$  in calcitriolo. La vitamina  $\text{D}_3$  formata nella pelle o, se contenuta nella dieta, assorbita a livello intestinale, circola nel sangue legata ad una specifica globulina, la proteina legante la vitamina D, e viene accumulata dal fegato, dove subisce una prima idrossilazione in corrispondenza del C-25 per formare la **25-idrossi- $\text{D}_3$ , 25(OH) $\text{D}_3$ , o calcidiolo**. Questa idrossilazione è catalizzata da una idrossilasi *microsomiale*, dipendente da citocromo P-450 ed inibita dal prodotto della reazione, il calcidiolo. Si tratta di un importante meccanismo di controllo inteso a commisurare la formazione del calcidiolo al fabbisogno dell'organismo. Nei reni il calcidiolo viene idrossilato in posizione 1 per formare la **1 $\alpha$ ,25-diidrossi- $\text{D}_3$  [1 $\alpha$ ,25(OH) $2\text{D}_3$ ] o calcitriolo** per opera della calcidiolo idrossilasi che ha sede mitocondriale. La biosintesi del calcitriolo è sotto il controllo del paratormone, che regola la biosintesi della idrossilasi renale. Il calcitriolo viene rilasciato in circolo e trasportato ai tessuti bersaglio (intestino, ossa, rene e pancreas) legato ad una specifica  $\alpha$ -globulina.

La vita media del calcitriolo è di 24 ore; viene quindi idrossilato in 24 (1,24,25-triidrossi- $\text{D}_3$ ) a livello renale, trasportato al fegato ed eliminato con la bile.

**Azione.** Il calcitriolo è considerato, a ragione, *un vero e proprio ormone*. La sua azione si esplica a livello dell'intestino, ossa, rene e pancreas.

a) **Intestino.** Il calcio contenuto nella dieta può essere assorbito a livello intestinale con due diversi meccanismi di trasporto: un trasporto attivo imperniato sulla *proteina legante il calcio*, a sede nel duodeno e nel primo tratto del digiuno e dipendente dal calcitriolo; un trasporto passivo, attraverso "tight junctions" fra le cellule epiteliali, a sede nel tratto distale del digiuno, nell'ileo e nel crasso, e indipendente dal calcitriolo. Il primo meccanismo è, in generale, quello prevalente, ed è il più efficiente quando la dieta è povera di Ca. Il calcitriolo interviene sul primo meccanismo stimolando a livello del nucleo la RNA polimerasi adibita alla sintesi dell'mRNA della proteina legante il Ca. L'azione del calcitriolo, il cui meccanismo è analogo a quello degli ormoni steroidi, consiste quindi nell'induzione della biosintesi della proteina legante il calcio.

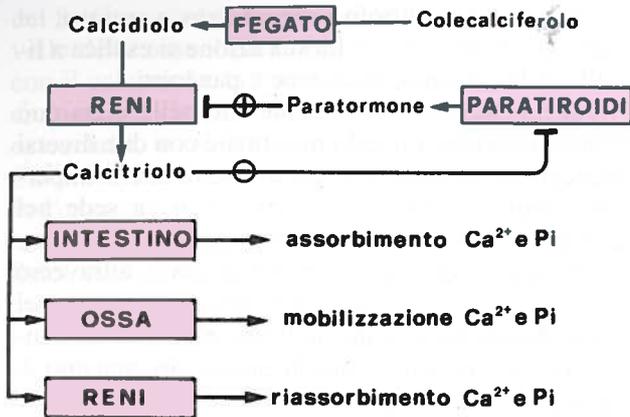
b) **Ossa.** Il calcitriolo aumenta l'attività degli *osteoclasti*, le cellule dell'osso capaci di liberare la idrossiapatite, il sale di calcio proprio dell'osso  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ , dall'osso stesso, con conseguente rilascio di Ca e fosfato.

c) **Renne.** Il calcitriolo stimola il riassorbimento del calcio e del fosfato a livello dei tubuli distali. Nell'uomo adulto 11 g circa di Ca vengono filtrati giornalmente dai glomeruli nello spazio di Bowman e quindi nei tubuli renali. Solo l'uno per cento di questo Ca viene perduto con le urine, il resto viene riassorbito nei tubuli e riammesso al sangue. Quando il processo è insufficiente si ha perdita di Ca con le urine ed abbassamento della concentrazione di Ca (calcemia) nel sangue.

d) **Pancreas.** Il calcitriolo, di cui si è recentemente individuato uno specifico recettore citosolico nelle cellule pancreatiche  $\beta$ , è necessario per la normale secrezione dell'insulina.

L'azione del calcitriolo è riassunta nella Fig. 22.13. La produzione del calcitriolo a livello renale è stimolata dal paratormone ed un eccesso di calcitriolo inibisce la produzione di paratormone da parte delle paratiroidi.

**Deficienza.** Una deficienza di vitamina D nella dieta, associata ad insufficiente esposizione ai raggi ultravioletti, provoca *rachitismo nei bambini* ed *osteomalacia negli adulti*. Il rachitismo colpisce i bambini nei primi anni di vita. La lesione caratteristica è la deficiente calcificazione delle ossa. Infatti i ridotti livelli ematici di calcio e fosforo ostacolano la normale deposizione dei cristalli di idrossiapatite nelle zone di mineralizzazione. Tuttavia, an-



**Figura 22.13** Azione del calcitriolo, la forma attiva del colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>), su intestino, ossa e reni e sua interazione con il paratormone

che in assenza di tale deposizione, gli osteociti e gli osteoblasti continuano a produrre una matrice organica approssimativamente normale, costituita da collagene e mucopolisaccaridi. In conseguenza si ha la formazione di strutture ossee cedevoli che, sottoposte a carico, tendono a deformarsi. Nel rachitismo la calcemia rimane generalmente normale, ma la concentrazione del fosfato diminuisce, sicché il prodotto *Ca x P risulta inferiore a 40* (il prodotto normale è 50 cioè 10 (Ca) x 5 (P)).

Forme familiari di rachitismo, resistenti alla vitamina D, sono dovute alla incapacità di convertire la vitamina D<sub>3</sub> in calcitriolo per mancanza congenita della 1 $\alpha$ -idrossilasi renale.

L'osteomalacia non va confusa con l'*osteoporosi*. La prima, come il rachitismo, consiste in una diminuzione della componente minerale delle ossa, la idrossiapatite ed in un relativo aumento della matrice ossea, cioè in un aumento del rapporto "osso non mineralizzato/osso mineralizzato". L'osteoporosi risulta invece in una globale diminuzione della massa ossea senza modificazioni della composizione e della istologia, per cui il rapporto "osso non mineralizzato/osso mineralizzato" è normale. Per altri dettagli sulla vitamina D<sub>3</sub> e il calcitriolo si veda il Capitolo "Vitamine e coenzimi".

## ORMONI IPOFISARI

L'ipofisi è costituita da tre porzioni embriologicamente e morfologicamente distinte, che elaborano corrispondentemente tre classi di ormoni: *ormoni dell'ipofisi anteriore, ormoni dell'ipofisi intermedia ed ormoni dell'ipofisi posteriore*.

**Tabella 22.IX**

Ormoni ipofisari.

Denominazione	PM
<b>Ipofisi anteriore</b>	
Somatotropina (SH o GH)	22.500
Tireotropina (TSH)	30.000
Corticotropina (ACTH)	4.500
Ormone follicolo stimolante (FSH)	30.000
Ormone luteinizzante (LH)	30.000
Prolattina (PRL)	23.500
<b>Ipofisi intermedia</b>	
$\beta$ -Lipotropina ( $\beta$ -LPB)	11.000
Ormone melanotropo ( $\beta$ -MSH)	3.900
$\alpha$ -, $\beta$ -, $\gamma$ -endorfine	da 1.700 a 3.600
<b>Ipofisi posteriore</b>	
Vasopressina	1.070
Ossitocina	1.070

La Tabella 22.IX riporta la denominazione degli ormoni ipofisari ed il relativo peso molecolare.

## Ormoni anteroipofisari

Di natura polipeptidica o glicoproteica gli ormoni dell'ipofisi anteriore, esclusa la somatotropina, hanno come "*bersaglio*" *altre ghiandole endocrine di cui regolano il trofismo, la produzione e la secrezione ormonale; per questo vengono chiamati ormoni tropici (o trofici) o tropine*. Nell'animale giovane la ipofisectomia determina cessazione dell'accrescimento corporeo e ritardo mentale. Nell'adulto le conseguenze dell'ipofisectomia si traducono in ipofunzione ed atrofia delle ghiandole endocrine controllate dall'ipofisi: testicoli, ovaie, tiroide e surrenali.

### *Somatotropina (SH, GH, "growth hormone")*

Nota anche come *ormone della crescita*, è costituita da una catena polipeptidica (nell'uomo la forma preponderante contiene 191 amminoacidi), che nelle diverse specie animali presenta sequenze non identiche di amminoacidi (Fig. 22.14). Per questo le somatotropine preparate da altri animali sono inattive nell'uomo.

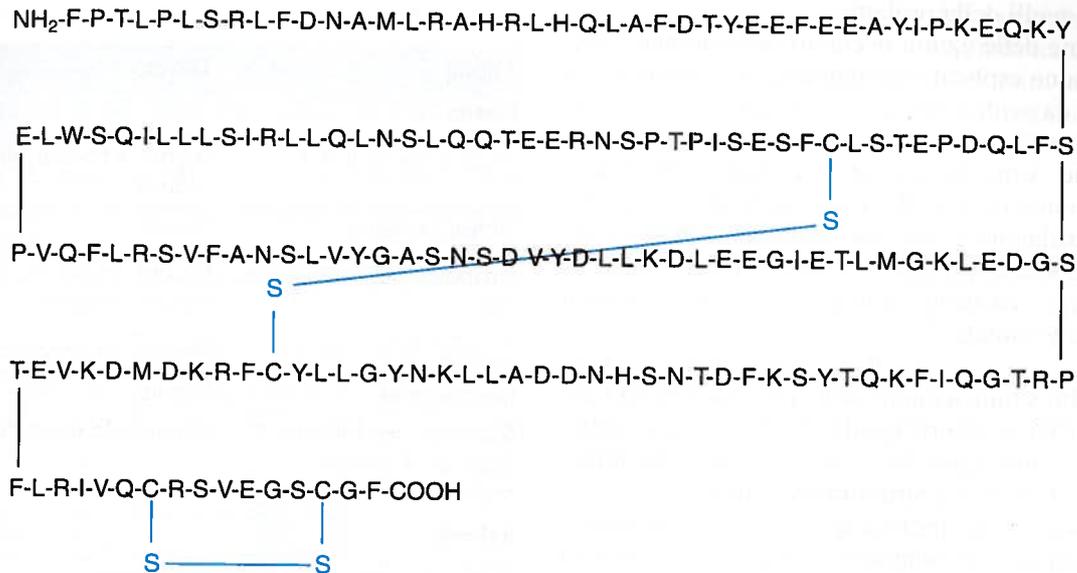
Il gene umano del GH è presente nella regione 922-24 del braccio lungo del cromosoma 17.

La somatotropina *stimola la sintesi proteica*, sia in quanto agevola l'assorbimento cellulare degli amminoacidi, sia in quanto stimola le varie fasi della incorporazione degli amminoacidi nelle proteine.

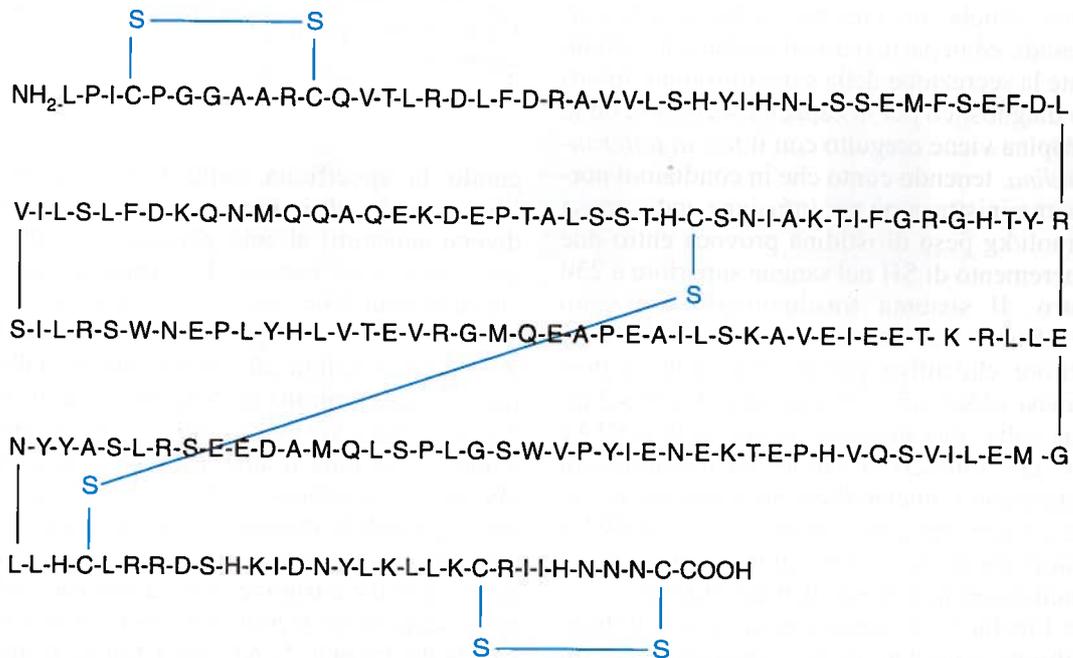
Figura (19)

Queste sull' mon cand cresc zioni sua

## Ormone della crescita



## Prolattina



**Figura 22.14** Sequenza amminoacidica dell'ormone della crescita (191aa) e della prolattina (199aa) umani. I ponti disolfuro sono indicati in blu

Questa azione anabolica spiega l'azione di stimolo sull'*accrescimento corporeo*. In particolare, l'ormone stimola la cartilagine di accrescimento provocando l'allungamento delle ossa, nei bambini, e la crescita ossea per apposizione negli adulti. La fissazione di calcio a livello osseo è pure pronta. Una sua deficienza durante lo sviluppo induce *nanismo*

ed un suo eccesso *gigantismo*; una iperproduzione della SH che si verifica a sviluppo corporeo completato produce invece *acromegalia*. Con questa azione anabolica proteica contrasta l'azione gluca-gone-simile della SH, che si manifesta con un aumento dei NEFA, dei corpi chetonici e della glicemia: *diabete ipofisario*.

La somatotropina è pure in grado di legarsi ai recettori della prolattina, evocando effetti galattogeni simili a quelli della prolattina.

Alcune delle azioni peculiari della somatotropina non sono esplicate direttamente dall'ormone, ma mediate da *peptidi somatotropina dipendenti, denominati complessivamente somatomedine*. Le somatomedine vengono prodotte nel fegato su stimolo della somatotropina. Per esempio la proliferazione della cartilagine è mediata da alcune somatomedine. Altre somatomedine che esplicano azione insulino-simile ed hanno potente azione mitogenica, sono denominate *IGF-1 e IGF-II (Insulin-like growth factor I e II)*. Le IGF-1 e IGF-II hanno struttura molto simile a quella della pro-insulina ed hanno specifici recettori: quello dell'IGF-I, a struttura dimerica (analogamente al recettore dell'insulina), quello dell'IGF-II a struttura monomeric.

La secrezione ipofisaria della somatotropina è sotto controllo ipotalamico: viene infatti stimolata dal *SRF (Somatotropin Releasing Factor)* ed *inibita dal SIF (Somatotropin Inhibiting Factor)*, entrambi utilizzanti il sistema di trasduzione *cAMP dipendente*. Anche un elevato livello ematico di amminoacidi, ed in particolare di istidina, ha azione stimolante la secrezione della somatotropina. Infatti il saggio diagnostico per la capacità secretoria della somatotropina viene eseguito con il *test di tolleranza all'istidina*, tenendo conto che in condizioni normali la somministrazione per infusione endovenosa di 2,4 nmoli/kg peso di istidina provoca entro due ore un incremento di SH nel sangue superiore a 230 pmoli/litro. Il sistema trasduzionale utilizzato dall'SH è basato sull'attività tirosino-chinasica del suo recettore, che attiva, per fosforilazione, la proteina chinasi JAK2, ad esso associata. La JAK2 attiva, a sua volta, altre proteine chinasi quali la STAT e la SHC con innesco di cascate di fosforilazioni che raggiungono il nucleo dove promuovono la trascrizione di geni specifici. Mediata dalla JAK2 è anche l'attivazione del sistema di trasduzione di segnali diacilglicerolo e inositoli-P dipendenti.

Nella Tabella 22.X sono elencate le azioni dirette ed indirette esercitate dalla somatotropina nei diversi tessuti.

**Prolattina (PRL).** È una glicoproteina di 199 amminoacidi (vedi Figura 22.15) contenente tre ponti disolfuro, presente nel sangue prevalentemente in forma monomeric (più attiva), ma anche in forme dimeriche e polimeriche molto meno attive. La prolattina stimola lo *sviluppo* e la *secrezione della ghiandola mammaria* al momento della "montata latte". Tale stimolazione consiste nella *induzione della sintesi della  $\alpha$ -lattoalbumina* che, restrin-

Tabella 22.X

Azioni dirette o indirette (mediate dagli IGF) della somatotropina in diversi tessuti.

Azione	Tessuto
<b>Diretta</b>	
Produzione di IGF-I	Fegato e fibroblasti in coltura
Sintesi proteica	Fegato
Trasporto degli amminoacidi	Fegato, muscolo, tessuto adiposo
Lipolisi	Tessuto adiposo
Iperglicemia	Fegato
Biosintesi del lattosio, degli acidi grassi, proliferazione cellulare	Ghiandola mammaria
<b>Indiretta</b>	
Condrogenesi	Cartilagine
Sviluppo scheletrico	Osso
Sintesi proteica	Tessuti molli
Crescita cellulare (in generale)	

gendo la specificità della UDP-Gal-transferasi (l'enzima che altrimenti trasferisce il galattosile su diversi substrati) al solo glucosio, segnala l'*inizio della sintesi del lattosio*. La prolattina stimola anche la attività della *glucosio-6-P-* e della *6-fosfogluconatodeidrogenasi*, gli enzimi della ossidazione del glucosio adibiti alla sintesi del NADPH. Una maggior disponibilità di NADPH è infatti necessaria per sostenere la maggior sintesi di lipidi che vanno a costituire il latte. La prolattina stimola anche la *proliferazione dell'apparato di Golgi*, che nella ghiandola mammaria funzionante assume il ruolo di assemblaggio dei componenti del latte (lattosio, proteine e trigliceridi). Fattori che influenzano la secrezione di prolattina nell'uomo sono elencati nella Tabella 22.XI. Tra i fattori stimolanti la secrezione figurano il *PRF (Prolactin Releasing Factor)*, di origine ipotalamica, il TRH e gli ormoni estrogeni; tra quelli inibenti la dopamina, il *PIF ("Prolactin Inhibiting Factor")* pure di origine ipotalamica. L'inibizione della dopamina è dovuta all'inattivazione dell'adenilato ciclasi. Il recettore della prolattina è simile a quello dell'SH e analogo al meccanismo di azione.

**Tirotropina (TSH = Thyroid Stimulating Hormone).** Insieme con il LH ed il FSH, il TSH è

uno  
dalla  
è co  
ca a  
inve  
stru  
TSH  
unit  
te u  
secr  
mica

1 Al  
Pr  
As  
Va  
Gl  
As  
Cy  
Pr  
Gl  
10 Cy  
Th  
Le  
Gl  
Gl  
As  
Pr  
Ph  
Ph  
Se  
20 Gi  
Pr  
Gi  
Al  
Pi  
Il  
Le  
G  
C  
M  
30 G  
C  
C  
Pi  
S  
A  
A  
T

Fig  
ca  
Si r  
po



Tabella 22.XI

Fattori, o condizioni, che influenzano la secrezione di somatotropina (a) e prolattina (b).

	Azione attivatoria	Azione inibitoria
(a) Somatotropina	Sonno (stadio III e IV) Stress Agonisti $\alpha$ -adrenergici Antagonisti $\beta$ -adrenergici Amminoacidi Ipoglicemia Basse concentrazioni ematiche di acidi grassi GRF Glucagone Estrogeni Androgeni	Sonno (REM) Agonisti $\beta$ -adrenergici Antagonisti $\alpha$ -adrenergici Alte concentrazioni ematiche di acidi grassi liberi Obesità Iperglicemia Somatostatina Ipotiroidismo IGF-I Glucocorticoidi (alte concentrazioni) Dopamina e analoghi GAP/PIF
(b) Prolattina	Suzione Stress (anche psicogeno) Sonno (REM e stadio III e IV) Molte malattie nervose e pituitarie Prolattinoma TRH Gravidanza Estrogeni Ipotiroidismo Insufficienza surrenalica Farmaci che interferiscono con la secrezione e azione della dopamina	

costituite, analogamente, da due subunità ( $\alpha$  e  $\beta$ ). La catena comune ai tre ormoni pare abbia la funzione di attivare l'adenilato ciclasi; le catene  $\beta$ , fra loro distinte, riconoscerebbero i recettori specifici delle ghiandole bersaglio, legandovi i rispettivi ormoni. La secrezione delle due gonadotropine è stimolata dallo stesso "releasing factor" ipotalamico: *FSH-LH releasing factor*.

L'ormone follicolo stimolante (FSH) induce la *maturazione dei follicoli ovarici* e la *secrezione degli estrogeni* nella femmina, e stimola la *spermatogenesi* nel maschio.

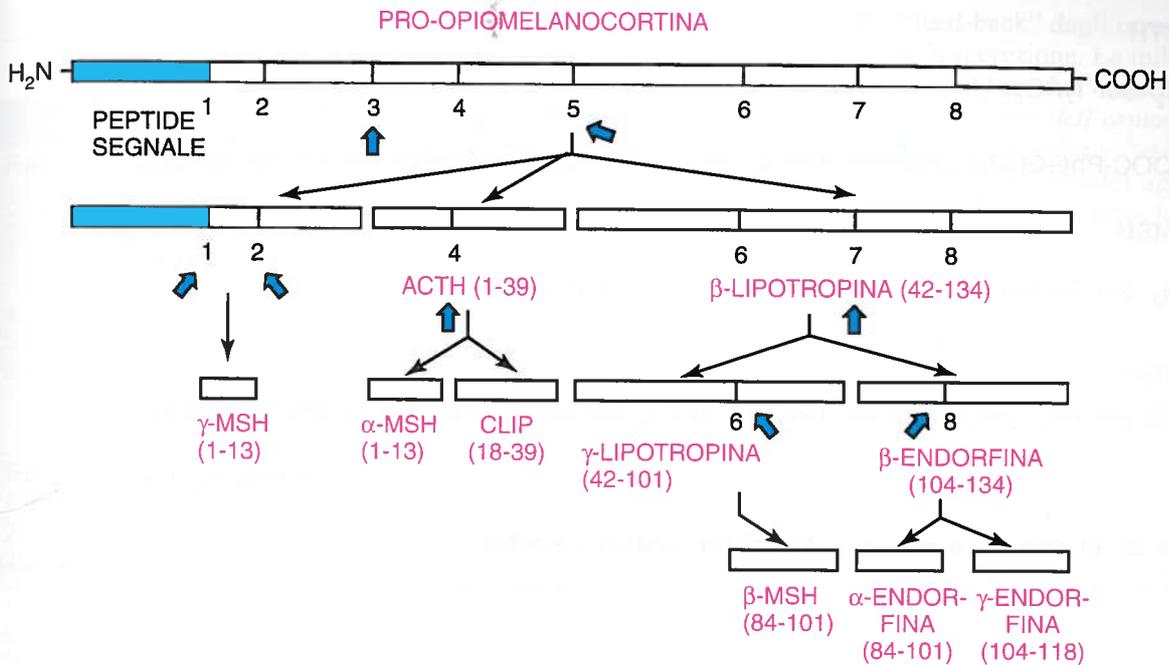
L'ormone luteinizzante (LH) stimola la *ovulazione*, la *formazione del corpo luteo*, la *produzione di progesterone* nella femmina e, nel maschio, la *produzione di testosterone* da parte delle cellule di Leydig. Poiché bersaglio di quest'ultima azione sono le cellule interstiziali del testicolo, l'ormone assume nel maschio anche la denominazione di *ICSH (Interstitial Cell Stimulating Hormone)*. Sia l'FSH sia l'LH mediano la loro azione attraverso il sistema cAMP dipendente

**Corticotropina (ACTH = Adreno Cortico Tropic Hormone).** La corticotropina fa parte di una

famiglia di molecole biologicamente attive che provengono dalla proteolisi selettiva di un comune progenitore, la *pro-opiomelanocortina (POMC)*. Questa proteina, di 285 amminoacidi, è prodotta nell'ipofisi anteriore e intermedia, come pure in altri organi e tessuti, quali cervello, placenta, tratto gastrointestinale, polmone e linfociti.

Lo schema dell'idrolisi selettiva della POMC e dei prodotti attivi originatisi è presentato nella Figura 22.16. La prima tappa degradativa, che avviene nella ipofisi anteriore sotto stimolo dell'ormone ipotalamico di rilascio della corticotropina (ACTH) e dell'angiotensina II, produce corticotropina e  $\beta$ -lipotropina. Eventi idrolitici successivi a sede nell'ipofisi intermedia producono  $\alpha$ -MSH e CLIP dall'ACTH, e  $\gamma$ -lipotropina e  $\beta$ -endorfina dalla  $\beta$ -lipotropina. Dalla  $\gamma$ -lipotropina si ottiene infine, sempre per proteolisi selettiva, il  $\beta$ -MSH, e dalla  $\beta$ -endorfina la metionina-encefalina C (met-encefalina, o  $\gamma$ -endorfina). Si è quindi di fronte ad un unico gene che codifica per numerose molecole bioattive.

L'ACTH è un polipeptide costituito da 39 residui di amminoacidi (vedi la sequenza della Figura 22.17), di cui solo i primi 24 a partire da quello N-



**Figura 22.16** Ormoni e sostanze ormono-simili, derivati per proteolisi selettiva dall'unico prodotto genico, la pro-opiomelanocortina (POMC), costituita da 285 amminoacidi

I numeri indicano i siti di proteolisi selettiva. CLIP = peptide del lobo intermedio simile alla corticotropina.

terminale sono necessari per l'attività biologica; gli altri 15, la cui natura varia da animale ad animale, sono biologicamente superflui. L'ACTH, con meccanismo cAMP dipendente, *stimola la sintesi del pregnenolone*, il precursore di tutti gli ormoni corticosteroidi. Questi ultimi, a loro volta, inibiscono con meccanismo "feed back" la produzione dell'ACTH, che è invece stimolata dal *CRF o CRH (Corticotropin Releasing Factor Hormone)* ipotalamico. Analogamente al TSH, anche l'ACTH *stimola la lipolisi a livello del tessuto adiposo*.

**Lipotropine.** L'ipofisi anteriore elabora due lipotropine, la *β-lipotropina (β-LPH)* e la *α-lipotropina (α-LPH)*, così denominate in quanto stimolano il rilascio degli acidi grassi dal tessuto adiposo. La *β-lipotropina* funge anche da precursore di altri polipeptidi ormonali fra cui il *β-MSH* (vedi oltre), la *met-enkefalina* e la *β-endorfina*. Le lipotropine utilizzano, come messaggero secondario, il cAMP.

**Endorfine.** Come illustrato nella Figura 22.17, tre endorfine, *α-*, *β-*, *λ-* endorfina, si formano per proteolisi selettiva della *β-lipotropina*. La *β-endorfina* è costituita dai 31 amminoacidi carbossiterminali della *β-lipotropina*. La *α-*, e la *γ-* endorfina, derivano dalla *β-endorfina* per rimozione degli ultimi 15 o 14 amminoacidi dell'estremità carbossiterminale. Legandosi agli stessi recettori delle sostanze oppioidi, hanno potente effetto analgesico e posso-

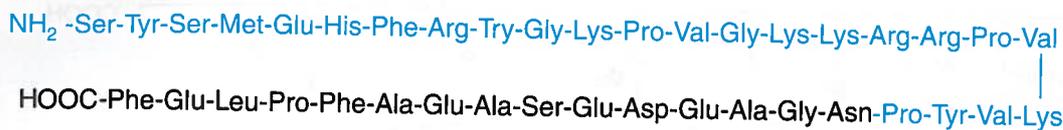
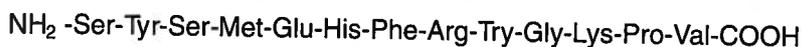
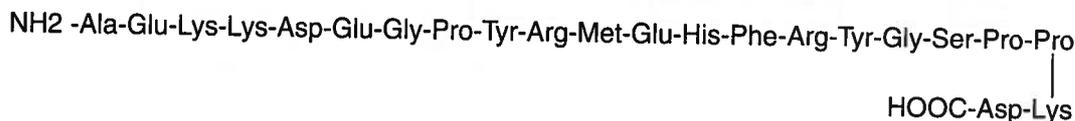
no avere un ruolo nel controllo della percezione del dolore.

## Ormoni della ipofisi intermedia

La "pars intermedia" dell'ipofisi, negli animali che la posseggono come struttura distinta, produce l'*ormone melanotropo (MSH = Melanocyte Stimulating Hormone)*. Sono noti un *α-MSH* ed un *β-MSH* derivati l'uno dall'ACTH l'altro dalla *β-lipotropina* (Fig. 22.16). Nei vertebrati inferiori il MSH ha *funzione iperpigmentizzante* in quanto ipertrofizza le cellule melanofore e ne incrementa il contenuto di pigmenti. La pigmentazione della pelle umana, che non contiene melanociti, risulta da accumulo di melanina nelle cellule epidermiche. Più che dal MSH questa pigmentazione sembra essere dipendente dalla *β-lipotropina*.

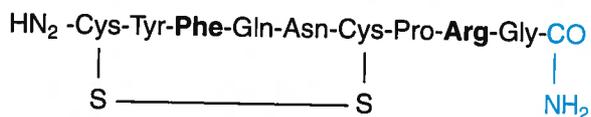
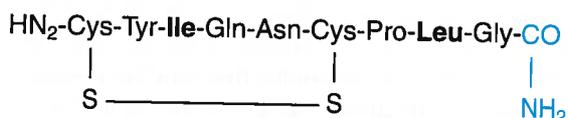
## Ormoni dell'ipofisi posteriore

Nell'ipofisi posteriore vengono depositati, per essere secreti nel sangue al momento opportuno, la *vasopressina* e la *ossitocina*, due ormoni polipeptidici, che in realtà vengono *sintetizzati nell'ipotalamo* (la vasopressina nel nucleo supraottico, l'ossi-

**ACTH****α-MSH****β-MSH****Figura 22.17** Struttura primaria dell'ACTH, α-MSH e β-MSH

I primi 24 amminoacidi dell'ACTH, in blu, costituiscono la parte attiva dell'ACTH.

tocina nel nucleo paraventricolare) e da questo trasportati per via assonale (migrando cioè all'interno degli assoni nervosi che collegano l'ipotalamo all'ipofisi) all'ipofisi posteriore, legati ciascuno ad una proteina specifica: la *neurofisina*. Vasopressina ed ossitocina sono due nonapeptidi che differiscono per due soli amminoacidi e sono entrambi caratterizzati da un ponte disolfuro fra i residui di cisteina 1 e 6 e dalla amidazione del gruppo carbossilico terminale:

**Vasopressina****Ossitocina**

Vasopressina e ossitocina sono prodotte, per proteolisi selettiva, da precursori di molto più elevato P.M.: la pre-pro-vasopressina (che è glicosilata nel segmento C-terminale) e la pre-pro-ossitocina. Nel corso di una prima frammentazione si formano neurofisina II e pro-vasopressina (portante un resto di glicina in più all'estremità C-terminale) dalla pre-pro-vasopressina, e neurofisina e pro-ossitocina (pure con una glicina in più all'estremità C-terminale) nel caso della pre-pro-ossitocina. Successivamente dalla vasopressina-Gly e ossitoci-

na-Gly viene rimosso il resto di glicina ad opera di una carbossipeptidasi con formazione di vasopressina e ossitocina.

**Vasopressina o ormone antidiuretico (ADH).**

Agisce a livello dei tubuli contorti distali e dei collettori del rene, stimolando *il riassorbimento dell'acqua dal filtrato glomerulare*. L'azione è mediata da recettori collegati con il sistema trasduzionale del *cAMP*. Un deficit di questo ormone è la causa determinante del *diabete insipido*, nel quale si ha eliminazione di un abnorme volume di urine (10-20 litri/die). La incapacità del nefrone a rispondere alle fisiologiche concentrazioni di ADH determina il *diabete insipido nefrogenico*. La lesione molecolare che ne è alla base sarebbe a livello dell'*accoppiamento "recettore dell'ADH - adenilato ciclasi"*. La secrezione della vasopressina, così denominata perché induce anche aumento della pressione del sangue, è sensibile a variazioni osmotiche e di volume del sangue, oltre che a variazioni della pressione sanguigna. L'azione vasopressoria dell'ormone è mediata da recettori collegati con il sistema trasduzionale dell'*IP<sub>3</sub>* e del *diacilglicerolo*.

**Ossitocina.** Stimola la *contrazione della muscolatura liscia* dell'intestino crasso, della vescica, della cistifellea ed in particolare quella dell'utero. Per questa ragione viene usata in ostetricia per indurre il parto. Ha anche *azione galattogoga*, nel senso che stimola la secrezione del latte facendo contrarre la muscolatura dei dotti galattofori. Anche l'ossitocina utilizza il sistema trasduzionale dell'*IP<sub>3</sub>* e del *diacilglicerolo*.

Tabella 22.XII

Fattori (o ormoni) ipotalamici di regolazione.

Fattore	Sigla
<b>Fattori di rilascio della (del):</b>	
1. Corticotropina	CRF o CRH
2. Tireotropina	TRF o TRH
3. Somatotropina	SRF o SRH (GRF o GRH)*
4. Prolattina	PRF o PRH
5. Melanotropina	MRF o MRH
6. Ormone follicolo stimolante ed ormone luteinizzante**	FSHRF (FSHRH) o LHRF (LHRH)
<b>Fattori di inibizione della:</b>	
1. Somatotropina	SRIF o SRIH (Somatostatina)
2. Prolattina	PRIF o PRIH
3. Melanotropina	MRIF o MRIH

\* La sigla G (o S) sta per "growth hormone" (o "somatotropic hormone").  
\*\* Il fattore di rilascio del FSH e del LH è unico.

## Regolazione dell'attività ormonale della ipofisi

La secrezione degli ormoni della ipofisi anteriore è stimolata dai corrispondenti "Releasing Factors o Hormones" (RF o RH) Ipotalamici. Ciascun ormone è stimolato dal suo specifico RF: la somatotropina dal SRF (o SRH) (Somatotropin Releasing Factor o Hormone) la corticotropina dal CRF (o CRH) e così via.

Come indicato nella Tabella 22.XII i fattori ipotalamici di rilascio sono 6, tanti quanti gli ormoni anteroipofisari; i fattori ipotalamici di inibizione sono invece solo 3. Gli uni e gli altri sono peptidi spesso formati da pochi amminoacidi che dall'ipotalamo vengono portati per via ematica all'ipofisi anteriore, dove stimolano o inibiscono la secrezione dei rispettivi ormoni. Alcuni dei fattori ipotalamici esplicano azioni additive: il TRF, ad esempio, oltre a stimolare la secrezione della tireotropina (TSH), stimola quella della somatotropina ed ha anche azione psichica antidepressiva; il SRIF, o somatostatina, che viene prodotto anche da cellule del pancreas e dello stomaco, oltre ad inibire la secrezione della somatotropina, inibisce anche quella dell'insulina, del glucagone, della gastrina e della secretina. Le strutture primarie di alcuni fattori di rilascio, o di inibizione del rilascio, di ormoni ipofisari sono presentate nella Fig. 22.18

La secrezione delle tropine ipofisarie viene ini-

bita con meccanismo "feed-back" dagli ormoni periferici di cui stimolano la secrezione. La inibizione "feed-back" può esplicarsi con due meccanismi: *inibizione diretta della secrezione dell'ormone ipofisario*, o *inibizione del corrispondente "releasing factor" ipotalamico*. Gli ormoni tiroidei agiscono prevalentemente con il primo meccanismo, la corticotropina con il secondo (Fig. 22.19).

## ORMONI DEL TRATTO GASTRO-INTESTINALE

Gli ormoni del tratto gastro-intestinale sono peptidi (una ventina) ciascuno costituito da non più di 40 resti amminoacilici (con l'eccezione del peptide inibitore gastrico e della glicentina), che spesso presentano forti analogie di struttura primaria tra di loro. Essi vengono prodotti *da specifiche cellule endocrine* (ne sono stati riconosciuti 18 differenti tipi) *collocate di solito nell'epitelio gastro-intestinale, e/o da neuroni del sistema nervoso enterico*, situati negli strati sotto epiteliali. Alcuni di essi provengono anche da *neuroni extraenterici*. Possono avere una distribuzione regionale specifica (la gastrina nell'antro gastrico, la colecistochinina, la secretina, il peptide inibitore gastrico -GIP- e la motilina nell'intestino tenue) oppure più generalizzata, come la somatostatina e il polipeptide intestinale vaso attivo (VIP).

La secrezione degli ormoni del tratto gastro-intestinale è regolata innanzitutto dai *nutrienti ingeriti con il cibo* e da *fattori propri del lumen* (pH, concentrazione di  $Ca^{2+}$ , distensione della parete), nonché da *ormoni* (ormoni dello stesso tratto gastro-intestinale, ormoni pancreatici) e da *neurotrasmettitori* quali l'acetilcolina, la bombesina e il peptide di rilascio della gastrina (GRP). Il periodo di dimezzamento di questi ormoni nel circolo varia da 1 a 30 min; la loro degradazione, operata da *peptidasi*, avviene prevalentemente nel *fegato* e nel *rene*. Di molti ormoni gastroenterici sono stati identificati i recettori e i sistemi di trasduzione del segnale (cAMP,  $IP_3$ - $Ca^{2+}$ ) impiegati.

Gli ormoni gastro-intestinali controllano con azione attivatoria o inibitoria importanti funzioni degli organi addetti alla digestione e all'assorbimento dei nutrienti: la *secrezione di acqua, enzimi, elettroliti, muco ed ormoni*; la *motilità delle pareti*; la *crecita delle cellule della mucosa*; l'*afflusso di sangue*. A queste azioni se ne aggiungono altre su altri organi e tessuti (apparato respiratorio, circolatorio, urogenitale), tra cui in particolare il *cervello*, partecipando al controllo del *senso della fame e della sazietà*.



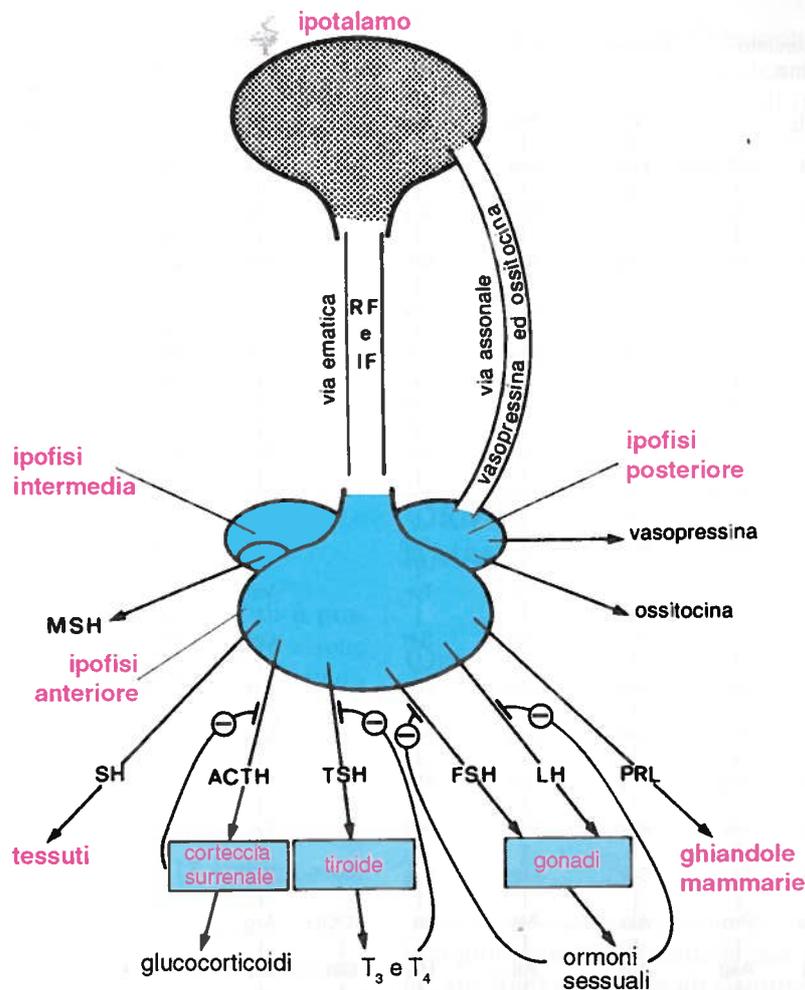


Figura 22.19 Regolazione ipotalamica e periferica ("feed back") della secrezione degli ormoni ipofisari. (Per le varie sigle vedi il testo. RF = Releasing Factors; IR = Inhibiting Factors)

to gastroenterico: *contrazione della cistifellea* con concomitante rilassamento dello sfintere di Oddi e *secrezione del succo pancreatico* col suo contenuto di enzimi e bicarbonato. Ha inoltre un importante effetto sul sistema nervoso centrale: l'*induzione del senso di sazietà*. La secrezione di colecistochinina è *stimolata dai monogliceridi, dagli acidi grassi a lunga catena e da alcuni amminoacidi* (triptofano, fenilalanina) presenti nel lume duodenale.

Gli effetti biologici della colecistochinina sono mediati dall'elevazione degli ioni  $\text{Ca}^{2+}$ .

**Secretina.** Costituita da 27 resti amminoacidici, è prodotta dalle *cellule S della mucosa dell'intestino tenue*. La sua principale azione consiste nello *stimolare la secrezione di acqua e bicarbonato* da parte del pancreas. Stimola inoltre la *secrezione di pepsina e rallenta la peristalsi*. L'acidificazione del contenuto duodenale, dovuto all'ingresso del bolo

gastrico, è il principale stimolo alla immissione di secretina nel sangue. Il sistema cAMP dipendente è responsabile della trasduzione del segnale della secretina.

**Polipeptide vaso-attivo intestinale (VIP).** Costituito da 28 amminoacidi, è prodotto esclusivamente da *neuroni enterici ed extraenterici*, dove ha anche funzione di co-neuroattivatore. Il VIP ha un ampio spettro di azione: rilascio della *muscolatura liscia* dei distretti intestinale, vascolare e respiratorio, stimolazione della *contrattilità cardiaca*, stimolazione della *secrezione di acqua ed elettroliti* a livello intestinale, stimolazione della *secrezione endocrina* del pancreas, dell'*ipofisi* e della *corteccia surrenalica*, nonché stimolazione della *glicogenolisi* e *lipolisi* nel fegato.

**Peptide inibitore gastrico (GIP).** È costituito da

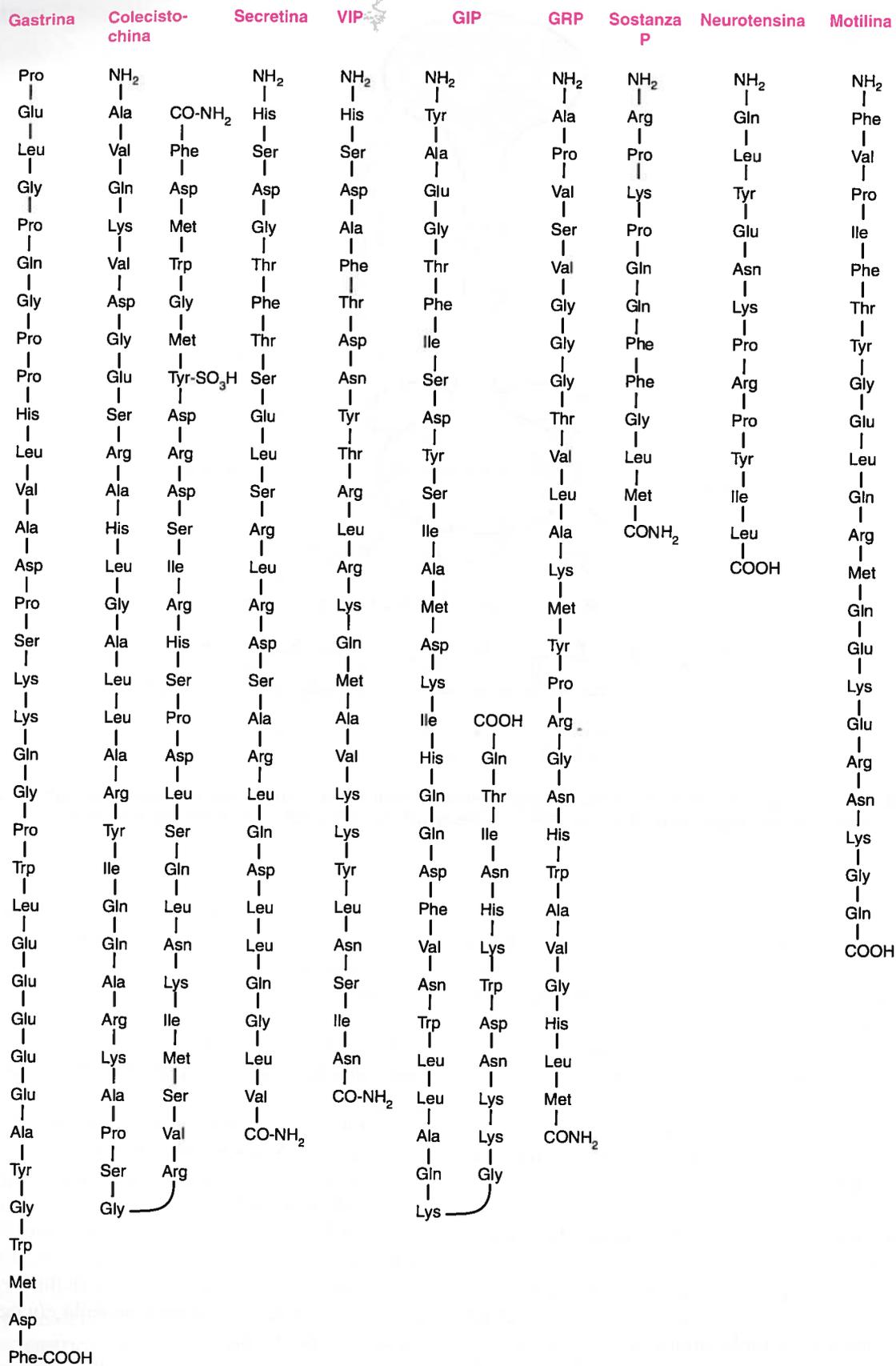


Figura 21.20 Sequenze amminoacidiche di ormoni del tratto gastro-intestinale

42 :  
stin  
trie  
e de  
nali  
  
xint  
69,  
cell  
no j  
mol  
inol  
zior  
la s  
alir  
trigl  
  
dott  
con:  
scol  
a tu  
pror  
cret  
  
ed è  
stale  
ni de  
tia n  
nivel  
sent  
secc  
esoc  
stria  
testi  
e cre  
  
P  
form  
noac  
muco  
liscio  
Indu  
da p  
ne e  
del t  
mile  
14 ai  
  
S  
prov  
pre-p  
tri pe

42 amminoacidi e prodotto dalle *cellule K dell'intestino tenue*, sotto stimolazione dei *principali nutrienti* (amminoacidi, peptidi, glucosio, trigliceridi) e della *bombesina*. I recettori del GIP sono funzionalmente accoppiati al sistema adenilato ciclasti.

**Enteroglucagone.** Si presenta in due forme, l'*oxintomodulina* di 37 amminoacidi e la *glicentina* di 69, derivate dallo stesso precursore prodotto dalle *cellule L dell'ileo e del colon*. Entrambi i peptidi sono potenti *inibitori della secrezione gastrica e stimolatori della secrezione di insulina*. Promuovono inoltre la *glicogenolisi* a livello epatico, con mediazione del sistema cAMP dipendente. Gli stimoli alla secrezione dell'enteroglucagone sono di origine alimentare (intraluminari), in particolare glucosio e trigliceridi.

**Motilina.** Costituita da 32 amminoacidi è prodotta dall'intestino tenue. La sua principale azione consiste nel dare inizio alle *onde di contrazione muscolare* a partire dalla regione antro-duodenale fino a tutto l'intestino tenue. La secrezione di motilina è promossa dall'*acidità del succo gastrico* e dai *secreti pancreatici* del tenue.

**Neurotensina.** È costituita da 13 amminoacidi ed è prodotta dalle cellule *endocrine N del tratto distale del digiuno e dell'ileo*, nonché da molti *neuroni* del sistema nervoso centrale (ipotalamo, substantia nigra, etc.) (dove il nome). La sua secrezione, a livello intestinale, è *stimolata dai trigliceridi* presenti nel lume. La neurotensina è un *inibitore della secrezione gastrica, della secrezione pancreatico esocrina, dell'irrorazione sanguigna* a livello gastrico. Provoca inoltre *vasodilatazione* a livello intestinale e cutaneo, *ipotensione* ed effetti *inotropici e cromotropici* nel miocardio.

**Peptide di rilascio della gastrina (GRP).** La forma prevalente di GRP è un peptide di 27 amminoacidi, prodotto, a partire da un precursore, dalla *mucosa del fondo gastrico e dallo strato muscolare liscio dell'antro gastrico e dell'intestino tenue*. Induce il *rilascio di gastrina* e di *secrezione acida* da parte dello stomaco, nonché stimola la *secrezione esocrina pancreatico*. Modula pure la *motilità* del tratto gastro enterico. La sua azione è molto simile a quella della *bombesina*, un oligopeptide di 14 amminoacidi, isolato dalla pelle degli anfibi.

**Sostanza P.** È un peptide di 11 amminoacidi, proveniente dalla degradazione di due precursori, la *pre-protachichinina  $\alpha$  e  $\beta$* , dalle quali originano altri peptidi neuroattivi (*sostanza K, neuromedina K,*

etc). È prodotta da *cellule neuronali* del tratto enterico, di altri comparti del sistema nervoso periferico e di alcune aree subcorticali (telencefalo, ipotalamo, area preottica, substantia nigra, etc). A livello gastro-intestinale la sostanza P provoca *contrazione della muscolatura liscia* e stimola la *secrezione salivare, pancreatico e intestinale*. Azione sistematica importante della sostanza P è la *vasodilatazione arteriolare*; nel sistema nervoso essa agisce da *neurotrasmettitore*.

Le sequenze amminoacidiche degli ormoni sopracitati prodotti nel tratto gastro-intestinale sono riportate nella Fig. 22.20.

## ORMONI DERIVATI DAGLI AMMINOACIDI

### Ormoni tiroidei

La tiroide è costituita da un gran numero di follicoli o acini, ciascuno delimitato da un monostato di cellule epiteliali (Fig. 22.21), il cui lume è riempito da un materiale semifluido, la *colloide*. Questa contiene, fra l'altro, la *tireoglobulina*, una glicoproteina (PM 660.000) nell'ambito della quale si formano e rimangono depositati gli ormoni tiroidei. La tireoglobulina è costituita da due subunità e contiene, sui 5000 amminoacidi costituenti, 115 residui di tirosina, ciascuno dei quali potenzialmente sottoponibile a iodinazione. La porzione saccaridica costituita prevalentemente da oligosaccaridi anche sialilati legati alla porzione proteica con legami N-, ed O-glicosidici, rappresenta l'8-10% del peso molecolare.

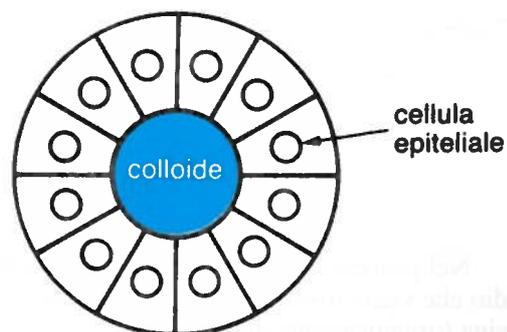
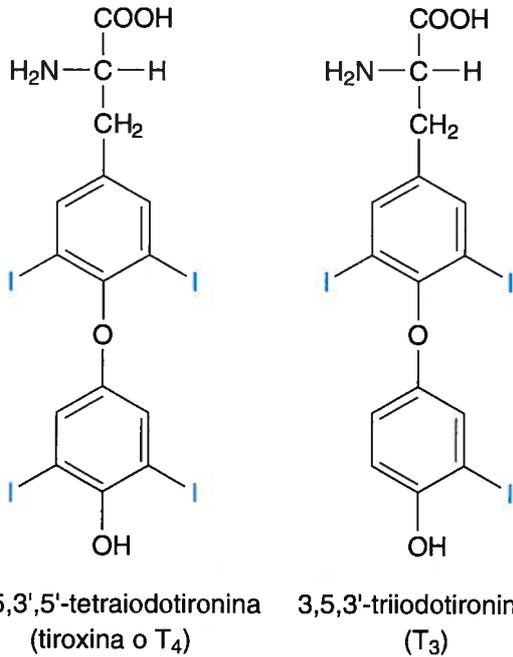


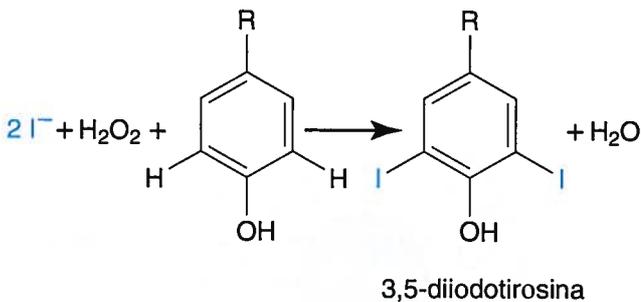
Figura. 22.21 Rappresentazione schematica di un follicolo tiroideo

## Biosintesi degli ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei sono la tiroxina (3,5,3',5'-tetraiodotironina, T<sub>4</sub>) e la 3,5,3'-triiodotironina (T<sub>3</sub>), derivati iodurati della tironina, un composto caratterizzato dal singolare gruppo difenil-etero:

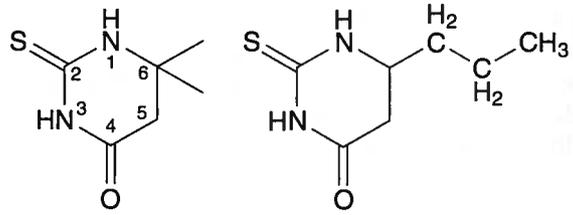


T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> vengono sintetizzate da residui di tirosina della tireoglobulina previamente iodurati per formare 3-monoiodotirosina (MIT) o 3,5-diiiodotirosina (DIT). Questa iodurazione, catalizzata da una *perossidasi*, avviene a spese degli ioni I<sup>-</sup>, in presenza di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> che viene ridotta ad H<sub>2</sub>O:



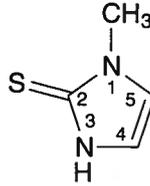
Nel processo, gli ioni ioduro sono ossidati a iodio che viene inserito nell'anello fenilico della tirosina (organizzazione dello iodio).

Il blocco del processo di iodinazione dei resti di tirosina è il meccanismo col quale operano i farmaci antitiroidei appartenenti alla classe della tiourea (tiouracile, propiltiouracile, metinazolo).



2-tiouracile

6-propil-2-tiouracile



1-metil-2-mercaptoimidazolo (metinazolo)

Gli ioni I<sup>-</sup> introdotti con la dieta vengono accumulati nella tiroide mediante *trasporto attivo contro gradiente*, operato da un trasportatore tiroideo dello I<sup>-</sup> sostenuto da un processo ATP dipendente, accoppiato alla pompa "Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>". Il contenuto normale di I<sup>-</sup> nel sangue è infatti di 0,5 µg/100 ml e quello della tiroide di circa 10 µg/100 g, corrispondente ad un rapporto "tessuto/sangue" di 20:1. La capacità della tiroide di concentrare ioni I<sup>-</sup> è alla base dell'uso dello iodio radioattivo I<sup>131</sup> come *mezzo diagnostico per la funzionalità tiroidea* e come mezzo terapeutico di irradiazione del tessuto tiroideo nel trattamento dell'ipertiroidismo e del carcinoma tiroideo.

Come mostra la Fig. 22.22, la T<sub>3</sub> deriva dalla condensazione di un residuo di MIT con uno di DIT; la T<sub>4</sub> deriva da due residui di DIT. La condensazione avviene nell'ambito della tireoglobulina per trasferimento del gruppo monoiodofenolico (nel caso della T<sub>3</sub>) sul gruppo diiodofenolico di un altro residuo di DIT. *La T<sub>3</sub> e la T<sub>4</sub>, così formatesi, rimangono covalentemente legate alla tireoglobulina*, che si disloca dal lume delle cellule epiteliali periacinose, dove avvengono i processi descritti, alla cavità dell'acino dove viene depositata in attesa di utilizzazione.

Quando, per stimolo della tireotropina ipofisaria (TSH), la tiroide viene indotta a rilasciare gli ormoni elaborati, la tireoglobulina rientra nelle cellule periacinose attraverso un processo di fagocitosi e qui viene degradata da *proteasi lisosomiali*. T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> vengono rilasciate nel sangue mentre i residui di DIT e MIT, liberati dalla proteasi insieme con gli altri amminoacidi, vengono trattenuti e deiodurati da un enzima detto *deiodinasi*, con il concorso di NADPH:

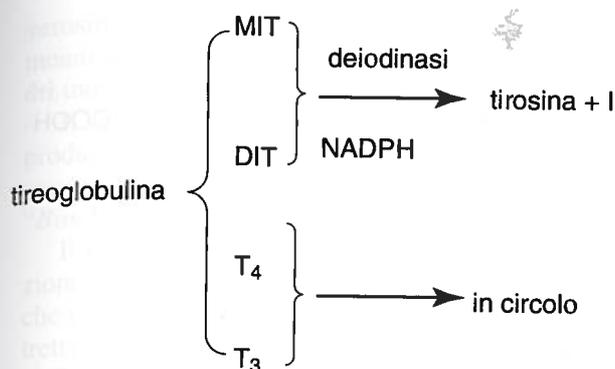
tiro

(  
dura  
] guat  
cien  
ad e  
larr  
iper  
la s  
sotto  
trazi  
saric  
ipof  
di T  
canz

Tra  
me

I  
T<sub>3</sub>. l  
colo

Fig  
nell



Gli I<sup>-</sup> così liberati vengono riutilizzati per la iodurazione di nuovi residui di tirosina.

T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> vengono sintetizzate nella quantità adeguata solo se con la dieta viene introdotta una sufficiente quantità di iodio. Quando ciò non si verifica, ad esempio in alcune regioni il cui suolo è particolarmente povero di questo elemento, si instaura una *ipertrofia compensatoria (gozzo)*, intesa a vicariare la sottoproduzione degli ormoni tiroidei. Infatti la sottoproduzione di T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> implica una loro concentrazione ematica al di sotto del limite critico necessario per la inibizione del rilascio del TSH dalla ipofisi anteriore. La secrezione non più controllata di TSH stimola la tiroide (non funzionante per mancanza di I<sup>-</sup>) alla ipertrofia.

## Trasporto nel sangue e metabolismo degli ormoni tiroidei

La tiroide riversa nel sangue molto più T<sub>4</sub> che T<sub>3</sub>. Entrambi gli ormoni vengono trasportati in circolo da una *globulina denominata TBG*

(*"Thyroxine Binding Globulin"*). Questa glicoproteina (PM, 50.000) ha molto maggiore affinità per la T<sub>4</sub> che per la T<sub>3</sub> (la costante di associazione è  $1 \times 10^{10}$  per la tiroxina e  $1 \times 10^5$  per la triiodotironina), per cui pur contenendo il plasma 100 μmoli/litro di T<sub>4</sub> e 2 μmoli di T<sub>3</sub>, la concentrazione allo stato libero di quest'ultima è solo di 1/5 inferiore a quella della T<sub>4</sub>. Anche una prealbumina (*TBPA, "thyroxine binding pre-albumin"*), di PM 55.000, lega T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>, sia pure con una affinità 100 volte inferiore a quella della TBG, come pure l'albumina, con affinità ancora molto minore. TBPA e albumina tengono legato il 20% del T<sub>4</sub> e il 45% del T<sub>3</sub> presente nel sangue circolante. Poiché T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> circolano nel sangue per la quasi totalità legate alle proteine, lo *iodio trasportato dalle proteine plasmatiche (PBI, "Protein Bound Iodine")* viene assunto come indice del contenuto degli ormoni tiroidei nel sangue.

Attualmente si ritiene che la T<sub>3</sub> sia l'*ormone tiroideo attivo* e che la T<sub>4</sub> si converta nella T<sub>3</sub> nei tessuti periferici per azione di una *deiodinasi associata al reticolo endoplasmico*. L'attività di questo enzima è quindi importante per la regolazione dell'ormone tiroideo. D'altra parte la T<sub>4</sub> può anche essere convertita nella triiodotironina inattiva, 3,3',5' (*T<sub>3</sub> inversa*) per azione di una seconda deiodinasi (Fig. 22.23).

L'attività delle due deiodinasi sembra essere reciprocamente coordinata, in quanto condizioni che inducono una diminuita concentrazione di T<sub>3</sub> determinano un aumento della T<sub>3</sub> inversa e viceversa. Nel digiuno, ad esempio (ed anche nell'esercizio fisico di lunga durata), la T<sub>3</sub> diminuisce ed aumenta la T<sub>3</sub> inversa. Si tratta di un meccanismo di compenso per limitare la proteolisi, stimolata sia dal digiuno che dalla T<sub>3</sub>. I soggetti ipotiroidei resistono

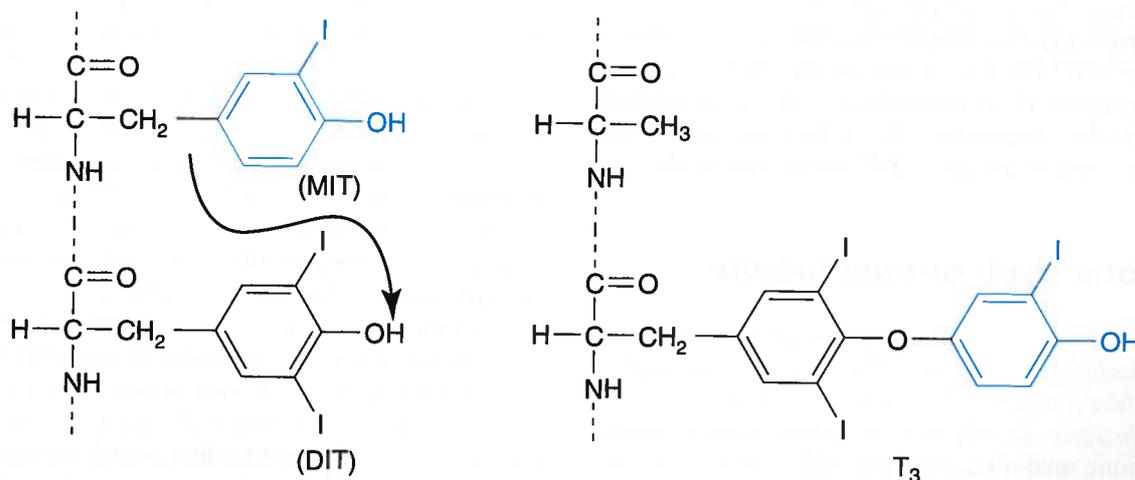
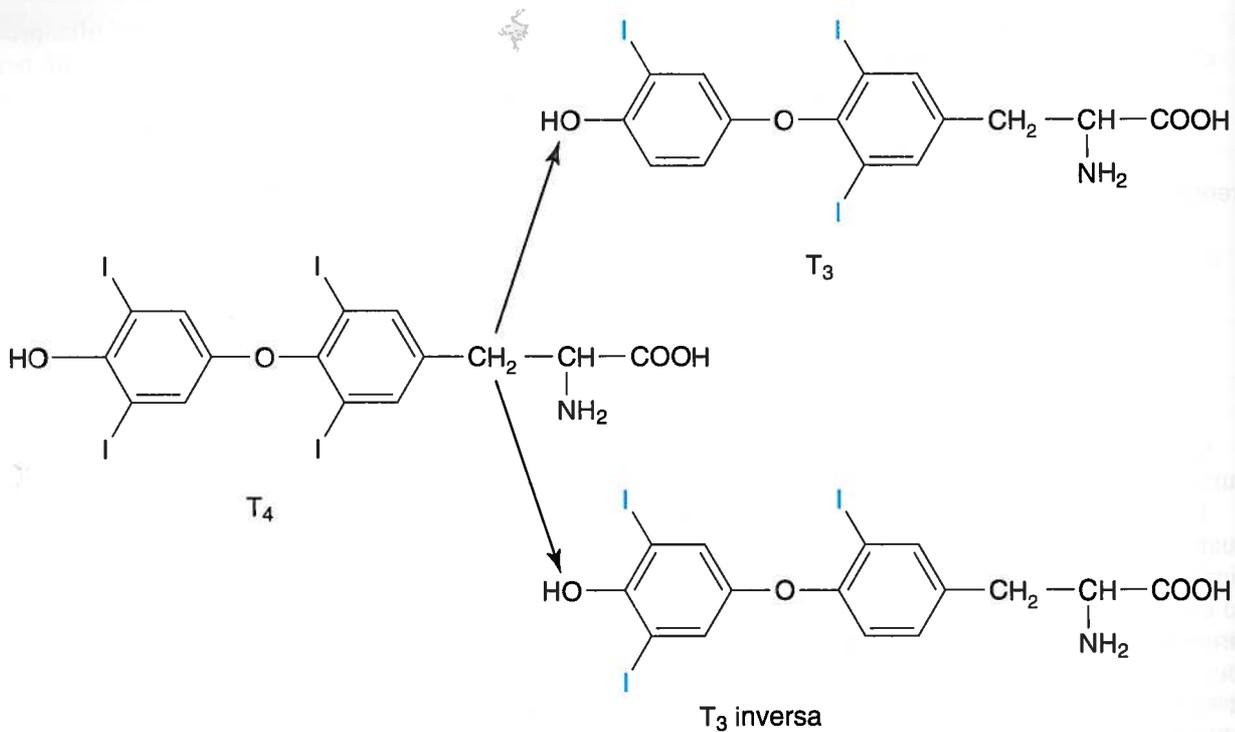


Figura 22.22 Biosintesi della T<sub>3</sub> da un residuo di moniodiotirosina (MIT) e di diiodiotirosina (DIT) nell'ambito della tireoglobulina



**Figura 22.23** Trasformazione della 3,5,3',5'-tetraiodotironina (T<sub>4</sub>) in 3,5,3'-triiodotironina (T<sub>3</sub>) ed in 3,3',5'-triliodotironina (T<sub>3</sub> inversa) per azione di due distinte deiodinasi.

infatti al digiuno meglio dei normali, mentre la somministrazione di ormoni tiroidei abbrevia la capacità di digiuno. Il processo opposto si verifica nell'iperalimentazione.

Gli ormoni tiroidei vengono rimossi dal circolo principalmente dal fegato ed *escreti nella bile coniugati con l'acido glucuronico o il solfato*. Una minor quota viene deiodurata, e quindi inattivata, da una *deiodinasi* presente nelle cellule dei tessuti periferici. Nei tessuti periferici T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> vengono trasformate rispettivamente in *acido tetraiodotireoacetico (TETRAC)* e *triodotireoacetico (TRIAC)* in un processo di deaminazione e decarbossilazione. Questi due metaboliti, che si ritrovano anche nelle urine, conservano parte dell'azione ormonale.

## Azione degli ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei esplicano nel contempo *azione anabolica (aumento della sintesi proteica)* e *catabolica (aumento del consumo di ossigeno e della produzione di calore)* in quasi tutti i tessuti. L'azione anabolica consiste nell' *innescare del processo di trascrizione dei geni strutturali di alcune proteine, operato dai recettori nucleari attivati dal legame con l'ormone*. Ne consegue una intensifica-

ta sintesi proteica rivolta all'accrescimento e maturazione dei vari tessuti ed al differenziamento cellulare. Fra i numerosi enzimi la cui produzione viene incrementata dagli ormoni tiroidei, vi è *la glicerolo-3-fosfato deidrogenasi*, i cui due isoenzimi citoplasmatico e mitocondriale svolgono la funzione di "shuttle" per il trasporto degli equivalenti riducenti dal citoplasma ai mitocondri, la *Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi di membrana* e alcune *proteine disaccoppianti ("uncoupling protein")*, *UCP2* e *UCP3*. L'incremento di questi enzimi può spiegare l'aumento del consumo di ossigeno e della produzione di calore, indotto dagli ormoni tiroidei. Infatti i primi due enzimi stimolano la respirazione mitocondriale: la glicerolo-3-fosfato deidrogenasi per il maggiore apporto di equivalenti riducenti; la *Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi*, tramite controllo respiratorio, per la indotta idrolisi dell'ATP. Le proteine disaccoppianti favoriscono, in particolare, la produzione di calore.

Una ipotesi, ancora da provare definitivamente, sostiene che il maggior consumo di ossigeno consegua al legame degli ormoni tiroidei con recettori mitocondriali. La possibilità che anche a livello mitocondriale gli ormoni tiroidei possano incrementare la biosintesi delle proteine mitocondriali (fra le quali la *citocromo ossidasi*), codificate dal sistema genico satellite presente nei mitocondri, è almeno

verosimile. Si spiegherebbe in tal modo anche l'aumento del numero e delle dimensioni dei mitocondri indotto dagli ormoni tiroidei.

Il maggior consumo di ossigeno e la maggior produzione di calore sono entrambi espressione di *aumentato metabolismo basale* (vedi Capitolo: "Biochimica della nutrizione").

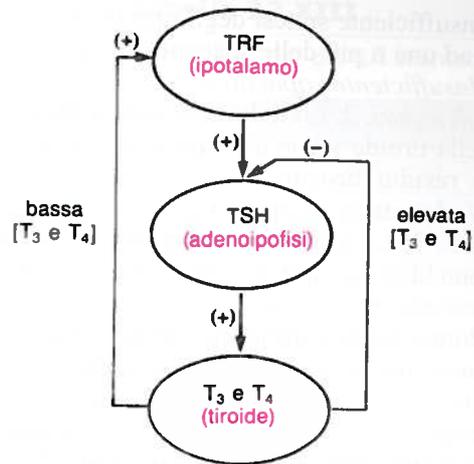
Il rapporto fra metabolismo basale e concentrazione ematica degli ormoni tiroidei è così stretto che in pratica il valore del metabolismo basale è altrettanto significativo della concentrazione ematica di  $T_3$  e  $T_4$ . Un eccesso di ormoni tiroidei, particolarmente  $T_4$ , quale si attua in caso di ipertiroidismo, può portare a marcato disaccoppiamento della respirazione cellulare dalla fosforilazione ossidativa, con forte diminuzione del rapporto P/O, e notevole aumento del metabolismo basale.

## Regolazione della secrezione degli ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei vengono prodotti e secreti in *risposta all'azione del TSH* che, attivando il *sistema cAMP dipendente delle cellule tiroidee*, stimola le varie tappe della sintesi e della secrezione degli ormoni tiroidei: captazione dello iodio, iodurazione dei residui di tirosina, formazione di  $T_3$  e  $T_4$ , proteolisi della tireoglobulina e secrezione degli ormoni. A sua volta l'aumentata *concentrazione ematica di  $T_3$  e  $T_4$*  agisce sulla ipofisi inibendo la secrezione del TSH: inibizione "feed back" (Fig. 22.24). Per contro la *secrezione di TSH è stimolata dal TRF ipotalamico* e la *secrezione del TRF è stimolata da basse concentrazioni ematiche di  $T_3$  e  $T_4$* . Pertanto è il livello ematico di  $T_3$  e  $T_4$  che, tramite la regolazione della secrezione di TRF e di TSH, regola la secrezione tiroidea. Quando questo livello è elevato, la secrezione di TSH viene inibita e conseguentemente viene soppresso lo stimolo per la secrezione tiroidea di  $T_3$  e  $T_4$ . Viceversa quando la concentrazione di  $T_4$  e  $T_3$  è bassa, viene incrementata la produzione di TRH e quindi di TSH e di ormoni tiroidei. La temporalizzazione delle risposte della tiroide alla stimolazione da parte del TSH è illustrata nella Tabella 22.XII: si passa di 2 min per l'attivazione dell'adenilatociclastasi ai 2 giorni per l'attività mitotica (effetto proliferativo).

## Disfunzioni della tiroide

**Ipotiroidismo.** Si presenta con gravità dipendente dal grado di alterazione della tiroide e dall'età in



**Figura 22.24** Regolazione della secrezione degli ormoni tiroidei ( $T_3$  e  $T_4$ )

TRF = Ormone di rilascio del TSH (tirotropina); TSH = Tirotropina.

cui si manifesta. Ne sono manifestazioni tipiche l'arresto di sviluppo psico-fisico nella prima età (*cretinismo*) ed il *mixedema*, che consiste in una infiltrazione mucoide della cute che appare ispessita e fredda. La *diagnosi di laboratorio dell'ipotiroidismo* si basa sui seguenti dati: *ritardo nella captazione dello  $I^{131}$  somministrato da parte della tiroide*; *abbassamento del PBI* (Protein Bound Iodine) sotto  $1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$  di sangue; *elevazione del tasso di colesterolo ematico*; *abbassamento del metabolismo basale*; *riduzione dell'eliminazione urinaria dei 17-chetosteroidi*.

**Tabella 22.XII**

Temporalizzazione delle risposte della tiroide alla stimolazione con TSH in vivo.

Risposta (come aumento)	Tempo dopo lo stimolo
Adenilato ciclastasi	2 min
Endocitosi della colloide	5 min
Ossidazione di NADPH e NADH	5 min
Secrezione di $T_3$ e $T_4$	10 min
Incorporazione di [ $^{14}\text{C}$ ] uridina negli RNA	2 ore
Assunzione di iodio	10 ore
Incorporazione di amminoacidi marcati [ $^{14}\text{C}$ ] in proteine	15 ore
Contenuto di DNA (proliferazione)	2 giorni
Attività mitotica	2 giorni

L'insufficiente sintesi degli ormoni tiroidei consegue ad una o più delle seguenti anomalie:

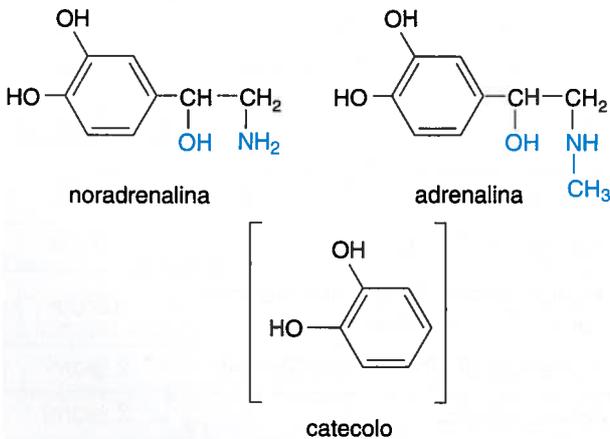
1. *Insufficiente capacità della tiroide di concentrare gli ioduri.* 2. Lo ioduro normalmente accumulato nella tiroide viene inadeguatamente incorporato nei residui tirosinici: *insufficiente formazione delle iodotirosine.* È questo il più comune difetto genetico. 3. Le iodotirosine normalmente formate non sono utilizzate per la formazione delle iodotironine: *insufficiente formazione delle iodotironine.* 4. Le iodotirosine non utilizzate per la sintesi delle iodotironine non vengono deiodate (deficienza delle deiodinasi) e lo iodio ad esse associato non viene recuperato. Le *iodotirosine* che così si accumulano vengono eliminate come tali nelle urine. 5. *Difetto di sintesi della tireoglobulina.*

**Ipertiroidismo.** Ha la sua espressione più tipica del *morbo di Graves*, o di *Flaiani-Basedow*, ed è caratterizzato da ingrossamento della tiroide, esoftalmo, cioè protrusione dei bulbi oculari, dimagrimento e instabilità nervosa ed emozionale. Oltre che da una *forte elevazione del metabolismo basale*, l'ipertiroidismo è caratterizzato da *aumento del PBI* (oltre 2 µg/100 ml di sangue) e da *accelerata captazione dello I<sup>131</sup>* da parte della tiroide.

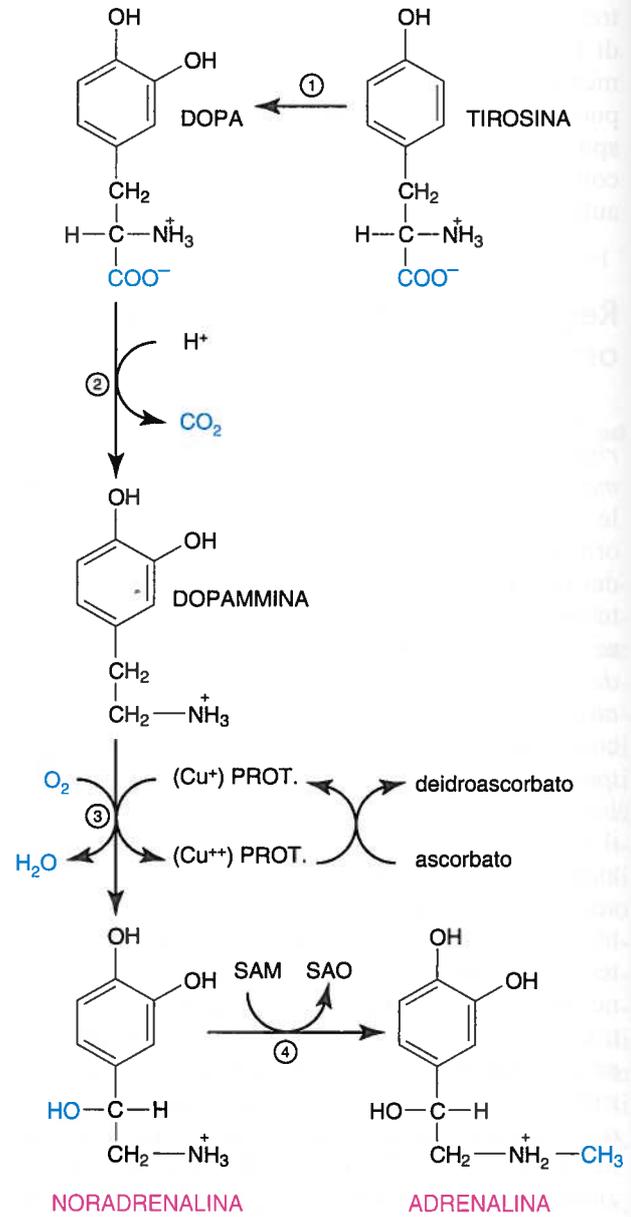
Una buona percentuale di pazienti affetti da ipertiroidismo presenta nel siero una immunoglobulina denominata "*long acting thyroid stimulator*" (*LATS*). Questo anticorpo legandosi ai recettori tiroidei, che normalmente legano il TSH, *mima in continuazione l'effetto del TSH* producendo ipertiroidismo.

## ORMONI DELLA MIDOLLARE SURRENALE

Gli ormoni elaborati dalla midollare dei surreni sono la *noradrenalina* o *norepinefrina* e l'*adrenalina* o *epinefrina*:



Come si può dedurre dalle formule, l'adrenalina è il prodotto di metilazione della noradrenalina. Noradrenalina ed adrenalina, il cui rapporto nell'uomo è di 1:5, vengono rilasciate dalla midollare dei surreni in seguito a *stimolo generato a livello delle terminazioni simpatiche*. Oltre che nella midollare, noradrenalina ed il suo precursore dopamina vengono sintetizzate nelle *placche terminali del sistema nervoso simpatico* in corrispondenza delle



**Figura 22.25 Biosintesi della noradrenalina e della adrenalina**

(1) = tirosina idrossilasi; (2) = DOPA decarbossilasi (piridossal fosfato-dipendente); (3) = Dopammina β-idrossilasi; (4) = catecol-metil-O-metiltrasferasi. SAM = S-adenosilmetionina; SAO = S-adenosilomociteina; DOPA = diidrossi-fenilalanina.

gi  
lin  
ne  
no  
  
M  
di  
  
PA  
ra  
m  
lar  
ti  
ca  
te.  
(3  
ca  
22  
lin  
na  
co  
la  
tra  
(S  
co  
m  
A  
es  
ag  
  
HC  
  
Fi  
(1  
dr  
cu

giunzioni con i muscoli lisci. Dopamina, noradrenalina ed adrenalina, insieme con altri composti contenenti l'anello del catecolo (ortodidrossibenzene) sono denominate comprensivamente *catecolammine*.

## Metabolismo della noradrenalina e dell'adrenalina

Noradrenalina ed adrenalina derivano dalla DOPA, prodotto di idrossilazione della tirosina ad opera della *tirosina idrossilasi*. Questa è la reazione limitante tutto il processo di biosintesi delle catecolammine. L'enzima è inibito da eccesso dei prodotti finali (inibizione a "feed back"), è stimolato dal cAMP ed è indotto da stimolazioni nervose ripetute. La DOPA viene decarbossilata in dopamina (3,4-diidrossifenilettilamina) da una *aspecifica decarbossilasi piridossalfosfato dipendente* (Fig. 22.25). La dopamina viene idrossilata in noradrenalina per azione di una *idrossilasi a rame (dopamina β-idrossilasi)*, che utilizza  $O_2$  e l'acido ascorbico come agente riducente. Per formare adrenalina, la noradrenalina viene metilata da una specifica *transmetilasi* a spese della S-adenosilmetionina (SAM) (Fig. 22.25), enzima indotto dai glucocorticoidi. Le catecolammine neofornate vengono accumulate in *granuli cromaffini* per trasporto attivo ATP-dipendente e vengono rilasciate dai granuli per esocitosi, processo calcio-dipendente, stimolato da agenti β-adrenergici e colinergici, e inibito da agen-

**Tabella 22.XIII**

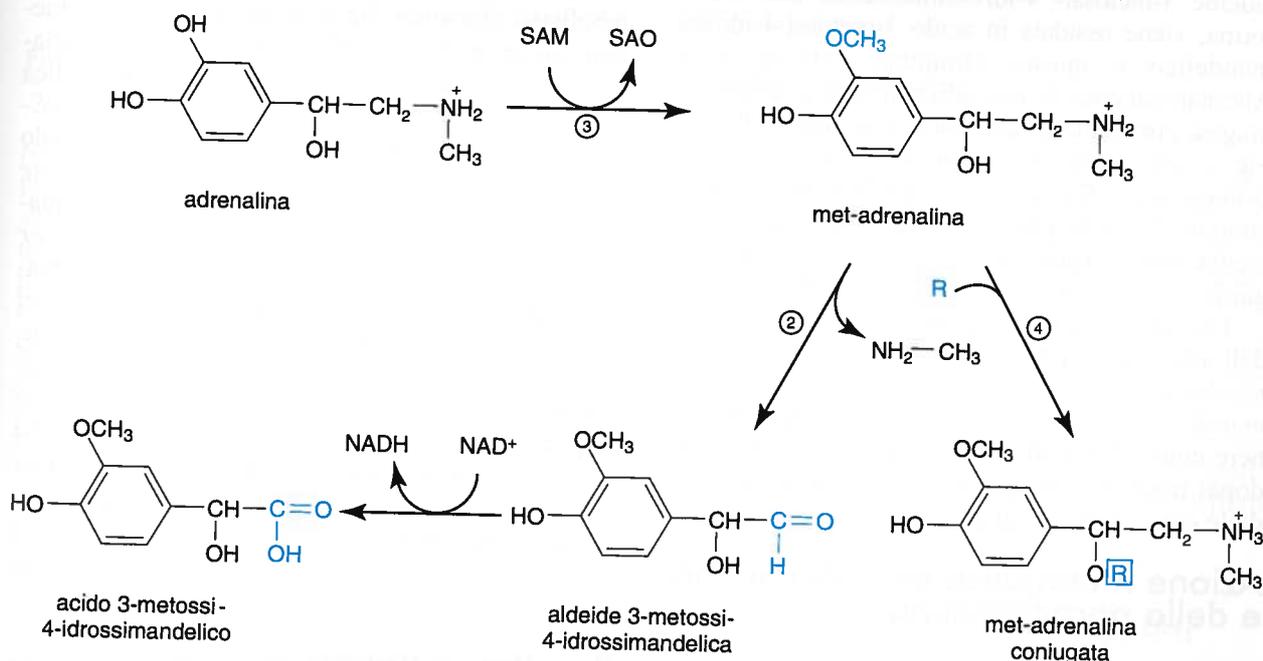
Composizione delle matrici dei granuli cromaffini.

Componente	Concentrazione
Catecolammine	600 mM
ATP	130 mM
Nucleotidi totali	180 mM
$Ca^{2+}$	18 mM
$Mg^{2+}$	5 mM
Ascorbato	24 mM
Proteine*	200 mg/ml
pH	5.5

\*La principale proteina è la cromogranina A, proteina acida con PM circa 77.00 Da.

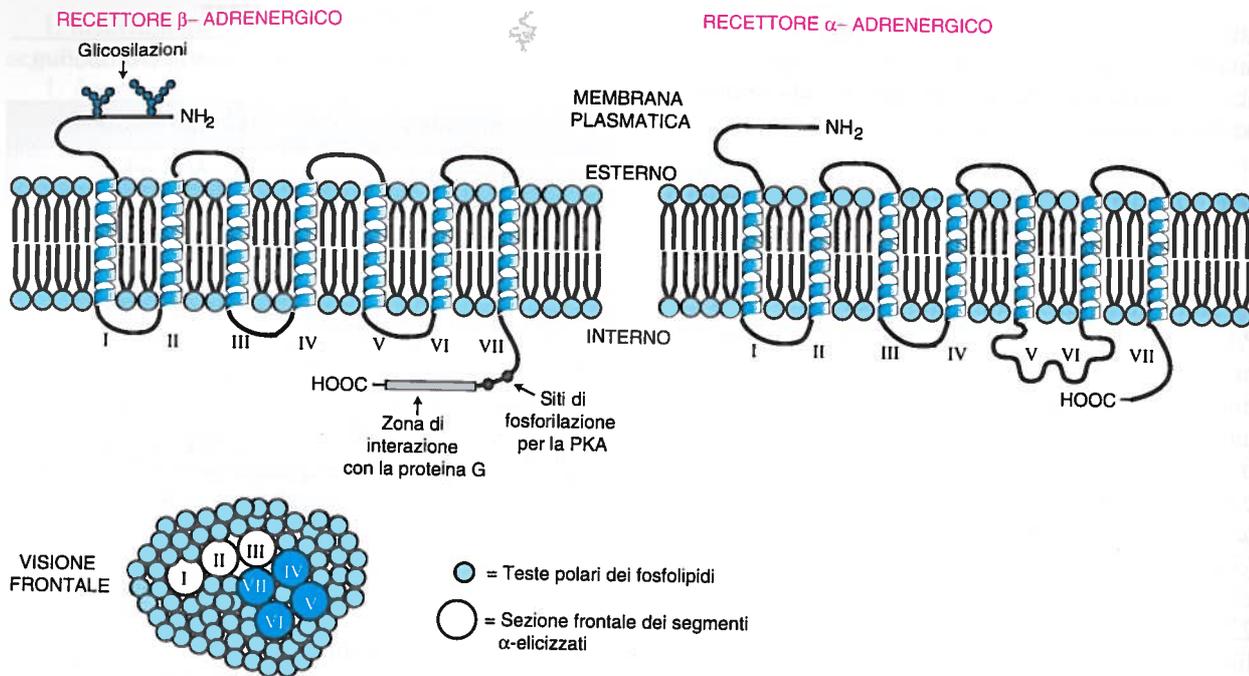
ti α-adrenergici. I granuli cromaffini, con diametro di 60-200 nμ, contengono (vedi Tabella 22.XIII) oltre alle catecolammine, ATP, altri nucleotidi, ioni ( $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ) ascorbato e proteine (la principale delle quali è la *cromogranina A*), ed hanno un pH acido (5.5) (Tabella 22.XIII)

Noradrenalina, adrenalina e le catecolammine in genere vengono inattivate in un processo di O-metilazione, catalizzato dalla *catecol-O-metiltransferasi*, che utilizza ancora la SAM come donatore di metili (Fig. 22.26). La met-adrenalina, così si chia-



**Figura 22.26 Catabolismo della adrenalina**

(1) = Catecol-O-metiltransferasi; (2) = monoammina ossidasi (MAO); (3) = aldeide 3-metossi-4-idrossimandelica deidrogenasi; (4) = coniugazione. SAM = S-adenosilmetionina; SAO = S-adenosilomocisteina; R = resto di acido glucuronico o solforico.



**Figura 22.27** Rappresentazione schematica della collocazione nella membrana dei recettori  $\beta$  e  $\alpha$ -adrenergici

Del recettore  $\beta$ -adrenergico è pure presentata la visione frontale dei segmenti  $\alpha$ -elicizzati intramembrana. I segmenti IV, V, VI e VII definiscono il sito di legame con l'ormone.

ma l'adrenalina O-metilata, può essere deaminata ossidativamente, con liberazione di metilamina ( $\text{CH}_3\text{-NH}_2$ ), dalla *monoammina ossidasi (MAO)*; la aldeide 3-metossi-4-idrossimandelic che così si forma, viene ossidata in acido 3-metossi-4-idrossimandelic e questo eliminato con le urine. Alternativamente la met-adrenalina può essere coniugata con acido glucuronico o solforico (R nella Fig. 22.26) ed escreta in entrambe queste forme di coniugazione. Il processo catabolico delle catecolammine ha sede prevalentemente epatica, dove la metilazione può precedere la ossidazione, oppure seguirlo, secondo circostanze non ancora ben definite.

Un utile criterio diagnostico del metabolismo dell'adrenalina viene ricavato dalla *misura delle catecolammine totali o dell'acido 4-ossi-3-metossi-mandelic nelle urine delle 24 ore*. Bisogna però tenere conto che certi farmaci ipertensivi (es. metildopa) possono simulare un innalzamento del tasso delle catecolammine urinarie.

### Azione metabolica dell'adrenalina e della noradrenalina

L'adrenalina induce *iperglicemia per stimolazione della glicogenolisi epatica*. A differenza del glucagone che stimola solo la *fosforilasi epatica*, l'adrenalina stimola anche la *fosforilasi muscolare* e

determina conseguentemente produzione ed *accumulo di acido lattico*. La adrenalina stimola inoltre la *lipolisi* a livello del tessuto adiposo inducendo un *aumento dei NEFA plasmatici*. Sia l'effetto sul metabolismo glucidico che su quello lipidico sono mediati da aumento di cAMP, conseguente a stimolazione della adenilato ciclasi. L'azione metabolica della adrenalina (*aumento della glicemia e dei NEFA ematici*) insieme con quella sul cuore e circolo (*aumento della gittata cardiaca e della pressione arteriosa*) è intesa a predisporre l'uomo, o l'animale, all'azione in condizioni di emergenza "*fight or fly*" (*combatti o scappa*). Questi effetti dell'adrenalina dipendono dalla sua interazione con i *recettori  $\beta$ -adrenergici*. Altri effetti dell'adrenalina, dipendenti dalla sua interazione con i recettori  *$\alpha_2$ -adrenergici*, sono la *vasocostrizione (azione ipertensiva)*, la *contrazione dell'utero* e la *dilatazione della pupilla*. Anche la noradrenalina evoca gli effetti ricordati per l'adrenalina a seguito della sua interazione con  $\alpha_2$  e  $\beta$  recettori adrenergici: *l'azione della noradrenalina è però molto meno efficace di quella dell'adrenalina*.

### Recettori adrenergici

Le membrane delle cellule bersaglio delle catecolammine sono dotate di due tipi di *recettori*: *recet-*

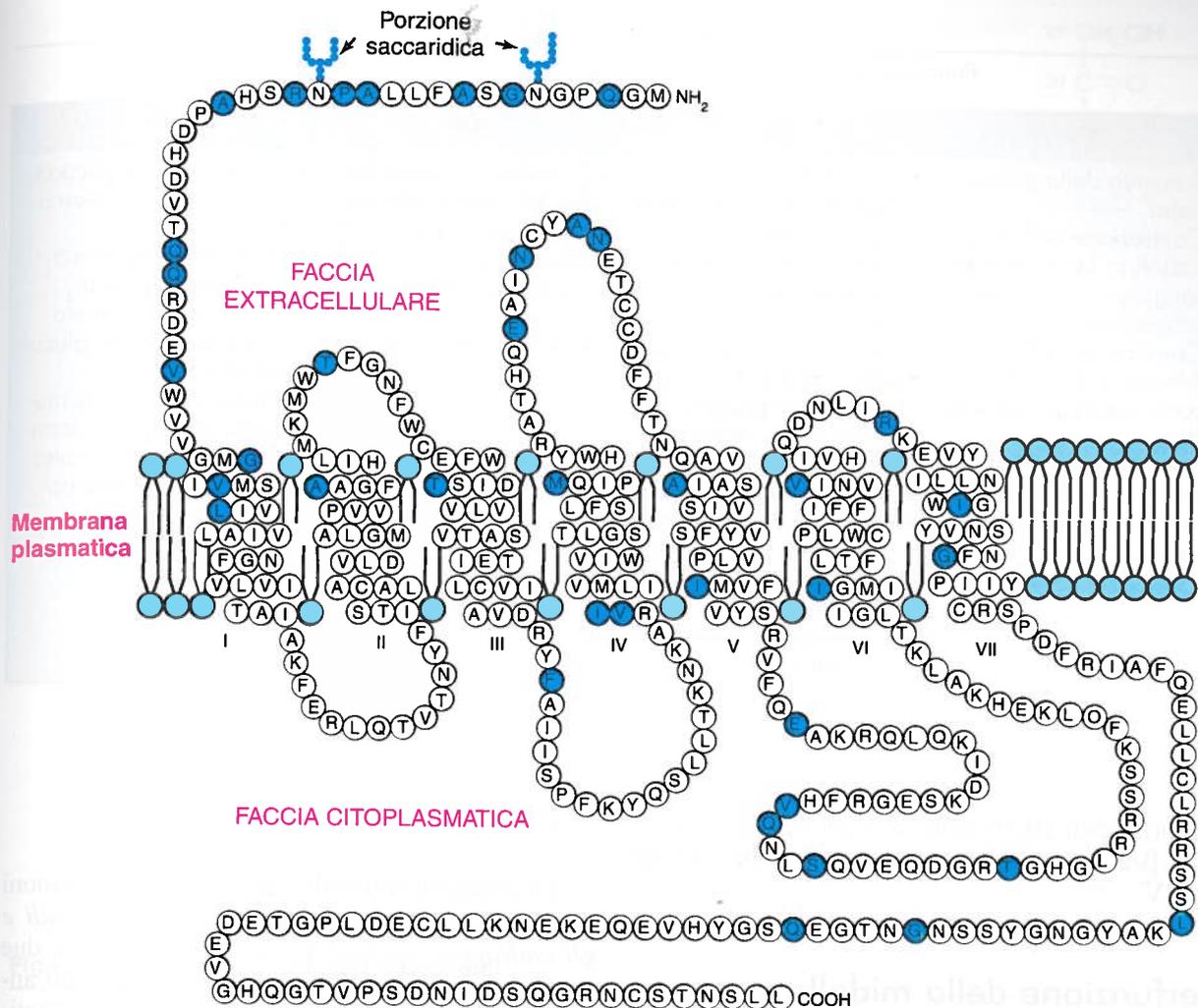


Figura 22.28 Sequenza aminoacidica del recettore  $\beta_2$ -adrenergico umano

tori adrenergici  $\alpha$  e  $\beta$  (vedi Fig. 22.27) con sottotipi  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e  $\beta_1$  e  $\beta_2$ . L'adrenalina si lega a recettori sia  $\alpha$  sia  $\beta$ , la noradrenalina a recettori  $\alpha$ . La sequenza aminoacidica del  $\beta_2$ -recettore umano è riportata nella Fig. 22.28. A seconda che si leghino con l'uno o con l'altro tipo, le catecolammine evocano effetti diversi. *I recettori  $\beta$ -adrenergici e  $\alpha_2$  adrenergici hanno come secondo messaggero il cAMP; i recettori  $\alpha_1$ -adrenergici IP<sub>3</sub> e Ca<sup>2+</sup>.* Da notare che il legame dell'ormone catecolaminico con recettori  $\beta$ -adrenergici porta ad attivazione dell'adenilato ciclasi, mentre il legame con i recettori  $\alpha_2$ -adrenergici ad inibizione dello stesso enzima, avendosi quindi nel primo caso aumento e nel secondo diminuzione del cAMP. I recettori  $\beta$ -adrenergici sono disattivati dalla fosforilazione che avviene nella porzione C-terminale della molecola ed è operata da una proteina chinasi A e da un recettore  $\beta$ -adrenergico chinasi. I siti di fosforilazione della proteina chinasi A sono vicini al segmento che

media l'accoppiamento con la proteina G: la fosforilazione impedisce quest'interazione. Esistono farmaci molto usati in medicina, che bloccano questi recettori prevenendo la risposta di determinate catecolammine. Il più comune è il *propranololo, un  $\beta$ -bloccante* che blocca l'azione dell'adrenalina sulla lipolisi e sulla glicogenolisi, abolendo conseguentemente l'innalzamento dei NEFA e del glucosio nel sangue. Un  *$\alpha$ -bloccante è invece la fentolamina*, che non blocca l'azione dell'adrenalina sulla lipolisi e sulla glicogenolisi, ma abolisce molti effetti delle catecolammine a livello vasale.

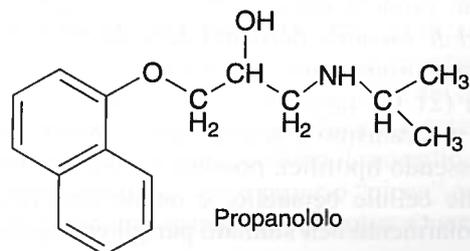


Tabella 22.XIV

Principali effetti della attivazione dei recettori  $\alpha$ , e  $\beta$ -adrenergici.

$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento della glicogenolisi</li> <li>• Contrazione della muscolatura liscia dei vasi sanguigni e del tratto urogenitale</li> <li>• Contrazione dell'iride</li> <li>• Rilassamento della muscolatura liscia dell'intestino</li> <li>• Stimolazione della secrezione (acqua e potassio) delle ghiandole salivari</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrazione della muscolatura liscia di alcuni letti vascolari</li> <li>• Diminuzione della motilità gastrica</li> <li>• Diminuzione della lipolisi del tessuto adiposo</li> <li>• Diminuzione della aggregazione piastrinica</li> <li>• Diminuzione della secrezione insulinica</li> </ul> <p><b>Da parte di un sottotipo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrazione di arteriole della pelle e di mucose</li> <li>• Contrazione dello sfintere vescicale</li> <li>• Stimolazione della eiaculazione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimolazione della lipolisi del tessuto adiposo</li> <li>• Diminuzione della motilità intestinale</li> <li>• Aumento della frequenza e della forza della contrazione miocardica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento della glicogenolisi epatica e muscolare</li> <li>• Aumento della gluconeogenesi epatica</li> <li>• Aumento della liberazione di insulina, glucagone e renina</li> <li>• Rilassamento della muscolatura liscia di bronchi, vasi ematici, tratto urogenitale, tratto gastrointestinale</li> </ul>

I principali effetti della attivazione dei recettori  $\alpha$ - e  $\beta$ -adrenergici sono elencati nella Tabella 22.XIV.

## Iperfunzione della midollare

Si verifica nella iperplasia del tessuto cromaffine della midollare, nota come *feocromocitoma*. Questa condizione patologica è caratterizzata da *ipertensione, iperglicemia e glicosuria, aumento dei NEFA ematici ed aumento urinario dell'acido 3-metossi-4-ossimandelico*. Nel pazienti con feocromocitoma il contenuto di adrenalina e noradrenalina del plasma è fino a 500 volte più elevato del normale.

## ORMONI STEROIDEI

Con questa denominazione vengono indicati gli ormoni, prodotti dalla *corteccia surrenale* e dalle *ghiandole sessuali*, derivanti dal colesterolo e comprendenti *progestinici, glucocorticoidi, mineralcorticoidi* (21 C), *androgeni* (19 C) ed *estrogeni* (18 C). Il meccanismo d'azione degli ormoni steroidei che, essendo lipofili, possono facilmente penetrare nelle cellule bersaglio, è quello trascrizionale, particolarmente ben studiato per gli estrogeni.

## ORMONI CORTICOSTEROIDI

La corteccia surrenale elabora tre tipi di ormoni steroidei: *i mineral corticoidi, i glucocorticoidi e gli androgeni, escluso il testosterone*. I primi due gruppi sono tipici della corteccia surrenale, gli androgeni sono elaborati anche ed in maggior quantità dalle ghiandole sessuali.

### Chimica

Gli ormoni corticosteroidi, *cortisolo, corticosterone* e *aldosterone* (Fig. 22.29) hanno le seguenti caratteristiche chimiche: catena laterale in C<sub>17</sub>, con 2 C, due ossidrilici in 11  $\beta$  e 21 ed un doppio legame fra i C 4 e 5. Il cortisolo contiene un terzo ossidrilico ( $\alpha$ ) in 17; l'aldosterone un gruppo aldeico in C<sub>18</sub> (ex metile); questo gruppo aldeidico, idratato, può eliminare una molecola di acqua con l'ossidrilico in 11 formando un semiacetale.

### Azione

**Mineral corticoidi.** Nell'uomo il principale mineral corticoide è l'*aldosterone*, in altri animali è l'11-deossicorticosterone. L'aldosterone, elaborato dalla zona glomerulosa della corteccia surrenale,

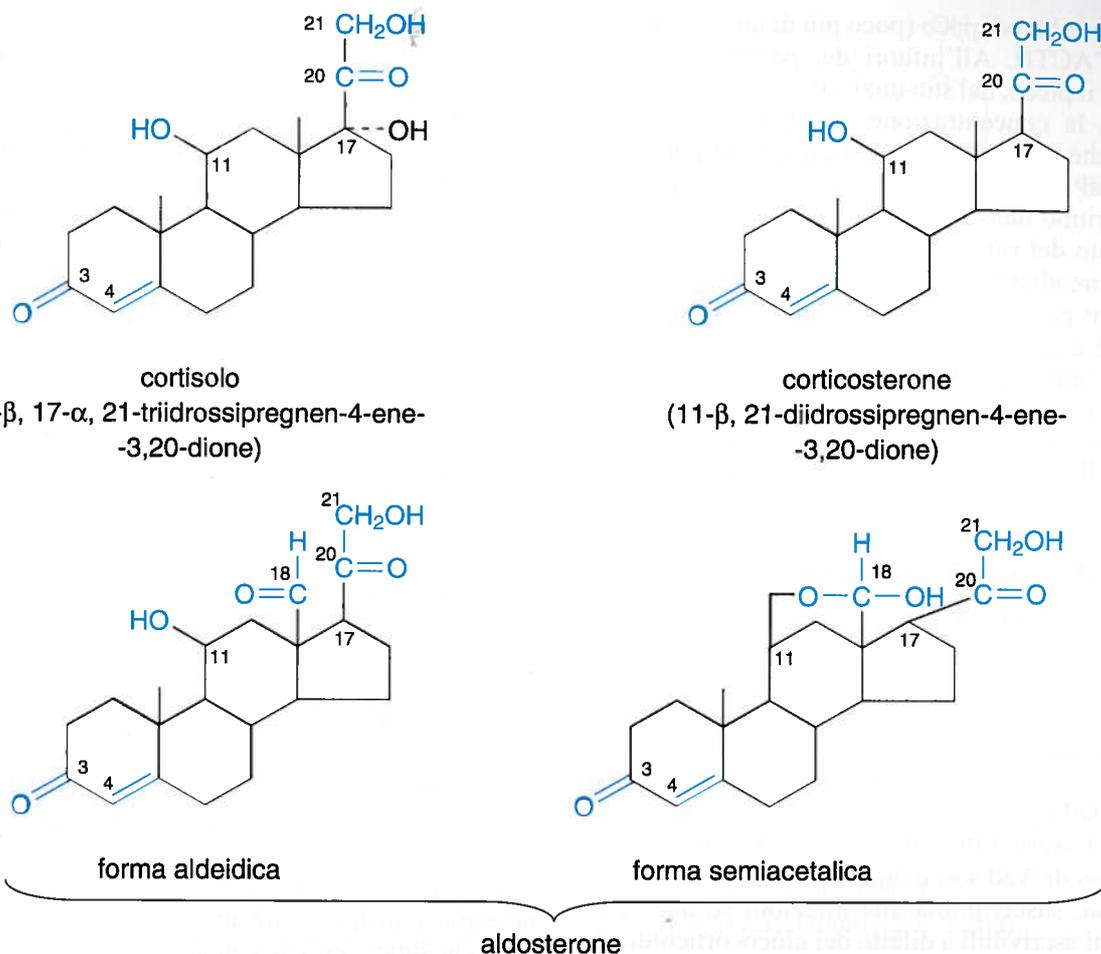


Figura 22.29 I principali corticosteroidi

stimola il riassorbimento dei  $\text{Na}^+$  e dei  $\text{Cl}^-$  (trasporto per simporto) da parte dei tubuli renali. Il riassorbimento di questi ioni è accompagnato da riassorbimento di acqua; la pressione osmotica del sangue ne rimane imm modificata, ma il volume del sangue viene aumentato e con esso la pressione.

Una deficienza di aldosterone comporta un'abnorme eliminazione dei  $\text{Na}^+$  nelle urine, una diminuzione del volume ematico ed un'aumentata concentrazione del sangue. L'aldosterone agisce inducendo una *più intensa trascrizione del mRNA*, che sovrintende alla sintesi della proteina che facilita il trasporto dei  $\text{Na}^+$  nei tubuli renali.

**Glucocorticoidi.** Cortisolo e corticosterone (meno attivo) sono denominati glucocorticoidi perché inducono *aumento della glicemia* per stimolazione della gluconeogenesi epatica sostenuta dagli amminoacidi, che si liberano per un *accentuato catabolismo proteico*, soprattutto a livello dei muscoli scheletrici. La *stimolazione della gluconeogenesi*, oltre

che ad aumentata disponibilità di amminoacidi, è ascrivibile all'*induzione* degli enzimi chiave che la catalizzano: *piruvato carbossilasi*, *PEP carbossichinasi*, *fruttosio-1,6-bisfosfatasi* e *glucosio-6-fosfatasi*. I glucocorticoidi stimolano anche la lipolisi, producendo aumento dei NEFA e dei corpi chetonici ematici. I glucocorticoidi esplicano infine una rilevante *azione anti-immunitaria*, per cui trovano largo impiego in terapia come antiinfiammatori.

La loro sintesi dal colesterolo, che ha luogo nella zona fascicolata della corteccia, è *stimolata dall'ACTH*. A loro volta i glucocorticoidi presenti nel sangue inibiscono con meccanismo "feed back" la secrezione di ACTH da parte dell'ipofisi anteriore. Il cortisolo presenta uno dei ritmi circadiani più marcati presenti in natura. La gran parte del cortisolo immesso in circolo nella giornata è formato nelle poche ore (2-3) che precedono il risveglio mattutino, costituendo un vero e proprio "picco" con apice circa 30 minuti prima del risveglio. Questo pic-

co è preceduto di poco (poco più di un'ora) da quello dell'ACTH. All'infuori del periodo cui corrisponde il picco, dal suo inizio alla sua estinzione (6-7 ore), la concentrazione ematica di cortisolo è pressoché nulla. Il ritmo circadiano del cortisolo è legato al ritmo riposo-attività lavorativa, piuttosto che al ritmo luce-oscurità. Infatti a seguito di cambiamento del ritmo dell'attività lavorativa anche il ritmo circadiano del cortisolo si modifica (di solito dopo un paio di settimane) adeguandosi al nuovo ritmo. I glucocorticoidi sono trasportati nel sangue da una specifica globulina, la *transcortina*, glicoproteina di PM 50.000, biosintetizzata dal fegato e simile a quella addetta al trasporto degli ormoni tiroidei. Il cortisolo è di solito eliminato come tale nelle urine.

## Malattie da difetto dei corticosteroidi

**Morbo di Addison.** Questa malattia, dovuta ad ipofunzione della corteccia surrenale, si manifesta con alterato bilancio idrico-salino, consistente in *perdita di Na<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup> e ritenzione di K<sup>+</sup>*, con diminuzione della pressione ematica e della temperatura (sintomi ascrivibili e difetto dei mineralcorticoidi). Il morbo di Addison è anche caratterizzato da *ipoglicemia*, suscettibilità alle infezioni ed allo stress (sintomi ascrivibili a difetto dei glucocorticoidi). La pigmentazione bronzina specie in corrispondenza del dorso delle mani, del viso e del collo è dovuta all'eccesso di ACTH e degli altri ormoni ipofisari, responsabili della pigmentazione, la cui secrezione non è più controllata con meccanismo "feed back" dai corticosteroidi.

**Morbo di Cushing.** Questa malattia deriva da ipersecrezione di tutti gli ormoni corticosteroidi per iperplasia o neoplasia della corteccia surrenale. Il morbo di Cushing si manifesta con *alterazione dell'intero metabolismo, decalcificazione delle ossa, deposizione di adipe sul viso* (faccia da luna), collo e tronco. I maschi diventano impotenti e le donne amenorroiche e maschiline. Il Cushing è quasi sempre accompagnato da *diabete* e da *insulino resistenza*, l'uno e l'altra attribuibili ad eccesso di glucocorticoidi.

## ORMONI SESSUALI

### Gli androgeni

Gli androgeni sono steroidi a 19 C. I due princi-

pali sono l'*androstenedione*, che si forma anche nella corteccia surrenale ed il *testosterone*, che si forma solo nelle gonadi (testicoli ed ovaie) e che è anche il precursore degli estrogeni (Fig. 22.30). Il *testosterone* viene secreto in larga misura dai testicoli, dove viene sintetizzato nelle *cellule interstiziali (cellule di Leydig)* per riduzione reversibile dell'androstenedione. A livello degli organi bersaglio (prostata, vescicole seminali ed organi secondari maschili) non agisce come tale, ma dopo sua riduzione in *5 $\alpha$ -diidrotestosterone* ad opera di una *5-reduttasi*. Quest'ultimo androgeno si forma nel reticolo endoplasmatico degli organi bersaglio, ma a differenza del testosterone, non può essere convertito negli estrogeni e neppure esercitare azione "feed back" sulla ipofisi anteriore, dove il *testosterone inibisce la secrezione del LH (ICSH)*, l'ormone che ne stimola la sintesi e la secrezione. Il diidrotestosterone esplica quindi pura azione "androgenica".

La funzione principale del testosterone è quella di *incrementare la sintesi proteica* attivando i sistemi di trascrizione genica a livello dei tessuti bersaglio: *prostata e vescicole seminali*. È con questo meccanismo che il testosterone induce il normale sviluppo degli organi maschili addetti alla riproduzione ed i caratteri sessuali secondari (timbro della voce, sviluppo dei peli e dei muscoli). Il testosterone esplica anche azione anabolica generale, stimolando la sintesi proteica anche al di fuori della sfera sessuale, per esempio a livello dei muscoli. Per questo il testosterone viene usato in medicina sportiva (*ma il suo impiego è ufficialmente proibito*) per incrementare le masse muscolari. Il testosterone è trasportato per il 75% da una  *$\beta$ -globulina ("sex hormone binding protein")*, prodotta dalle cellule del Sertoli (nel testicolo), in risposta all'azione degli ormoni LH e FSH. La forma legata dell'ormone non è attiva. Le cellule del Sertoli producono un ormone, l'*inibina*, eterodimero di unità  $\alpha$  e  $\beta$ , legate con ponti disolfuro. L'inibina è liberata dallo stimolo della FSH, ed esercita un effetto inibitorio ("feed back") sul rilascio di FSH.

Il principale catabolita degli androgeni è l'*androstosterone*, pure dotato di attività androgena, che si forma nel fegato e che viene *eliminato con la bile e le urine in forma di glucuronide*.

### Gli estrogeni

Gli estrogeni sono steroidi atipici a 18 C. Differiscono dagli altri ormoni steroidei per la *natura aromatica* (benzenoide) dell'anello A e per non possedere il metile angolare in C-10. Il principale

O'

HO'

Fig

(1)

estr

ova

test

attiv

nell

nei

dior

I

pro

sint

to il

nel

stos

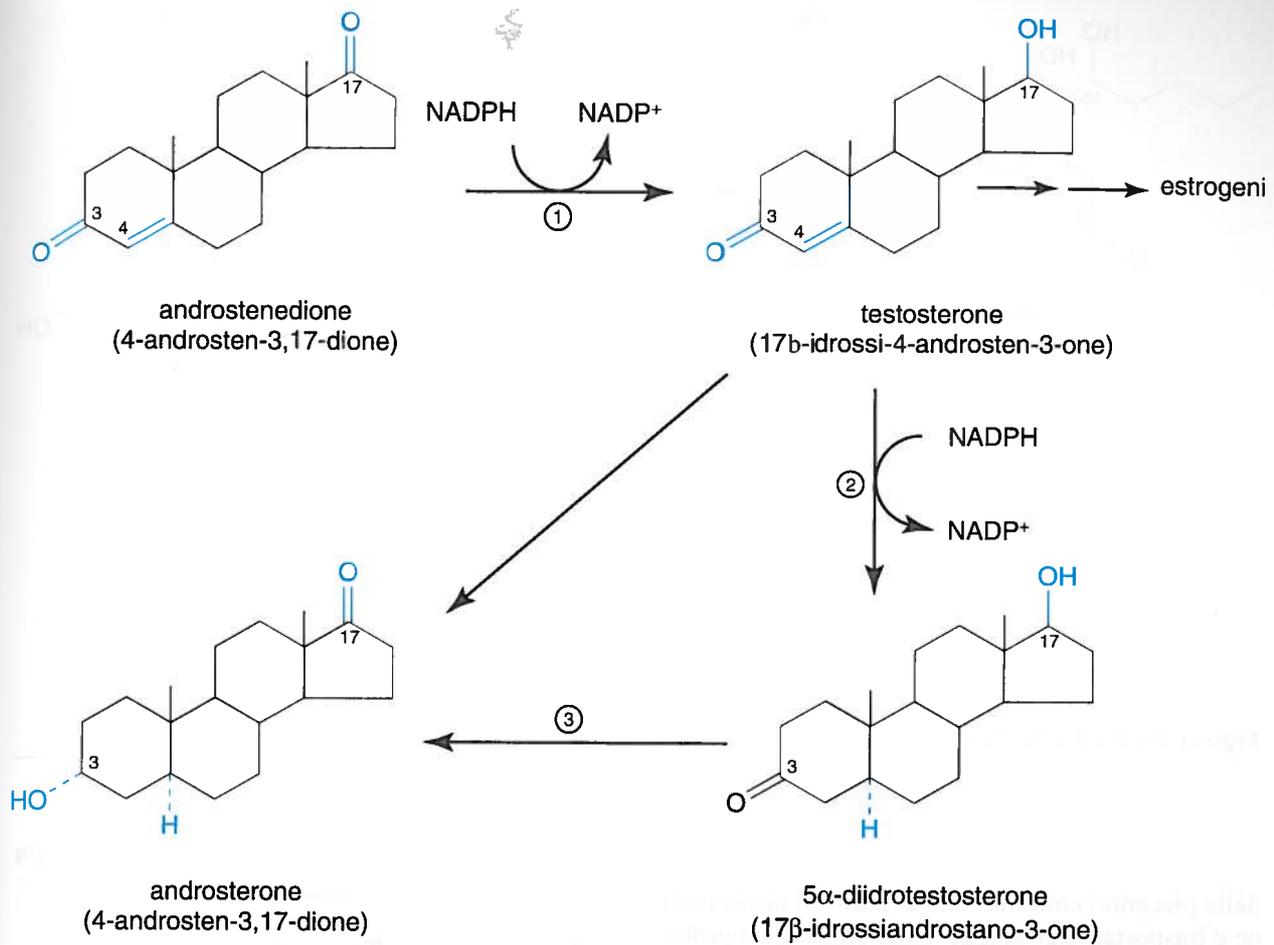
(

min

ne è

già

sag



**Figura 22.30 I principali androgeni**

(1) = 17-β-olo-deidrogenasi; (2) = 5 α-riduttasi; (3) = 3-idrossisteroide deidrogenasi.

estrogeno è il **3, 17-β-estradiolo** che si forma nelle ovaie, ed in piccola quantità anche nei testicoli, dal testosterone (Fig. 22.31). Altro estrogeno, dotato di attività 10 volte inferiore, è l'**estrone** che si forma nella ghiandola corticosurrenale, nella placenta e nei testicoli, oltre che nelle ovaie, dall'androstenedione (Fig. 22.31).

Estrone ed estradiolo sono interconvertibili in un processo enzimatico redox. Gli estrogeni vengono sintetizzati nei **follicoli ovarici**, il cui sviluppo è sotto il controllo del FSH ipofisario e sono trasportati nel sangue dalla stessa proteina che trasporta il testosterone.

Gli estrogeni inducono i **caratteri sessuali femminili** e durante il ciclo mestruale la loro produzione è predominante nella prima fase del ciclo. Come già si è detto, gli estrogeni entrano nelle cellule bersaglio (particolarmente utero) per diffusione e si le-

gano ad un recettore che li veicola nel nucleo. Poiché androgeni ed estrogeni sono presenti, ma in quantità diverse, sia nei maschi come nelle femmine, mascolinità e femminilità derivano da un loro giusto equilibrio nei due sessi.

## Il progesterone

Il progesterone, che nella corteccia surrenale è l'intermedio da cui derivano gli ormoni corticosteroidi (vedi oltre steroidogenesi, viene sintetizzato in grande quantità nel **corpo luteo ovarico in seguito a stimolo del LH ipofisario**. Ormone predominante nella seconda fase del ciclo mestruale, **agisce essenzialmente a livello dell'utero per prepararvi l'impianto dell'uovo e la gestazione**. In caso di gravidanza la secrezione del progesterone (sostenuta

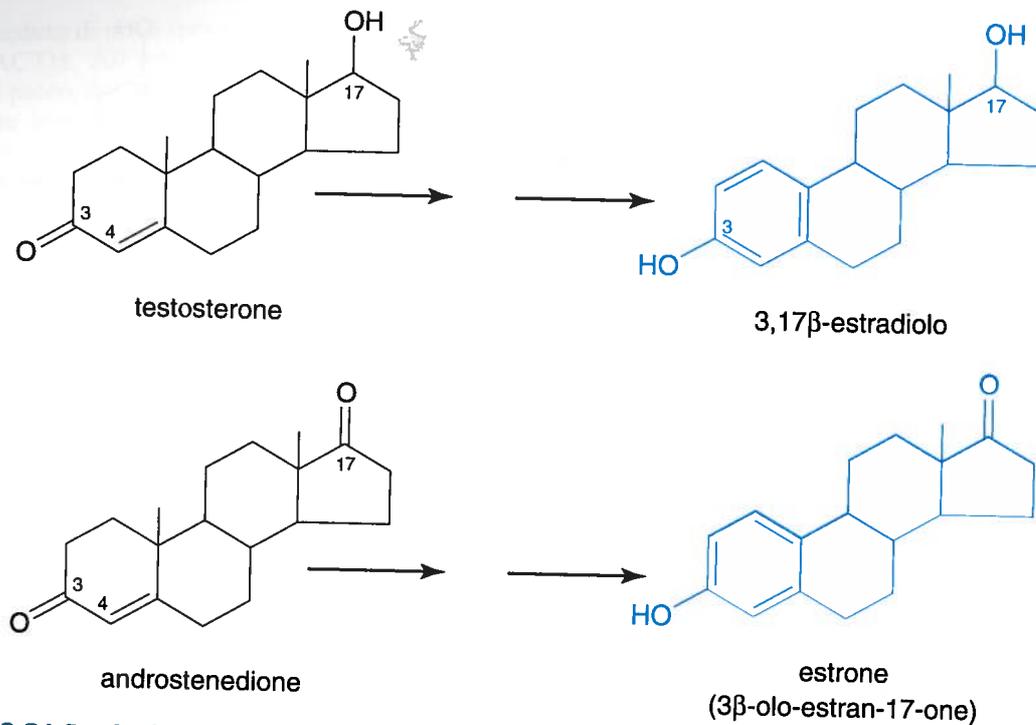


Figura 22.31 I principali estrogeni

dalla placenta) continua fino al parto. Il progesterone è trasportato nel sangue dalla stessa glicoproteina addetta al trasporto dei corticosteroidi. Captato dal fegato il progesterone va incontro a modificazioni, che lo inattivano e predispongono alla eliminazione urinaria. Il principale metabolita del progesterone presente nelle urine è il *pregnandiolo 20-glucuronide*.

La somministrazione di progesterone durante determinati periodi del ciclo mestruale inibisce la normale ovulazione: su questa azione si basa il suo uso come contraccettivo; il progesterone inibisce infatti l'ovulazione.

## Sintesi degli ormoni steroidei

Tutti gli ormoni steroidei (progestinici, androgeni, estrogeni, glucocorticoidi e mineralcorticoidi) derivano dal colesterolo tramite il *pregnenolone* (Fig. 22.32). La reazione predominante della steroidogenesi è la idrossilazione, cioè la introduzione di gruppi -OH in corrispondenza dei vari carboni della catena laterale e del ciclopentanoperidrofenantrene. Gli enzimi catalizzanti queste reazioni sono le *monoossigenasi* od *ossigenasi* miste che utilizzano NADPH e O<sub>2</sub>:

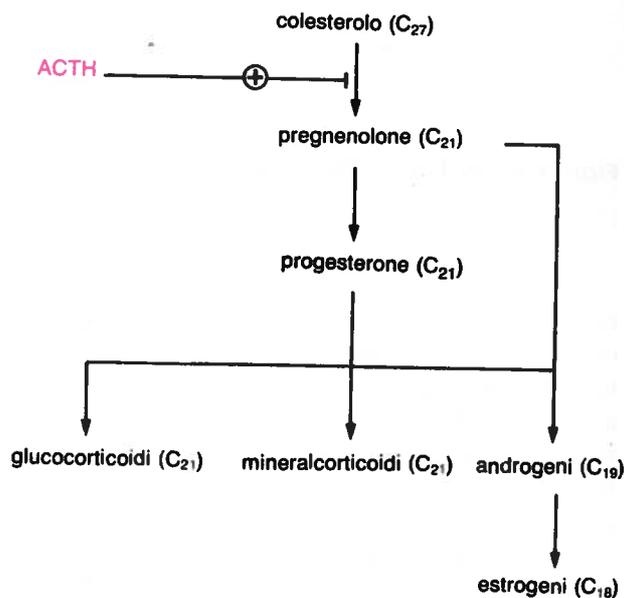
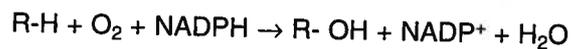


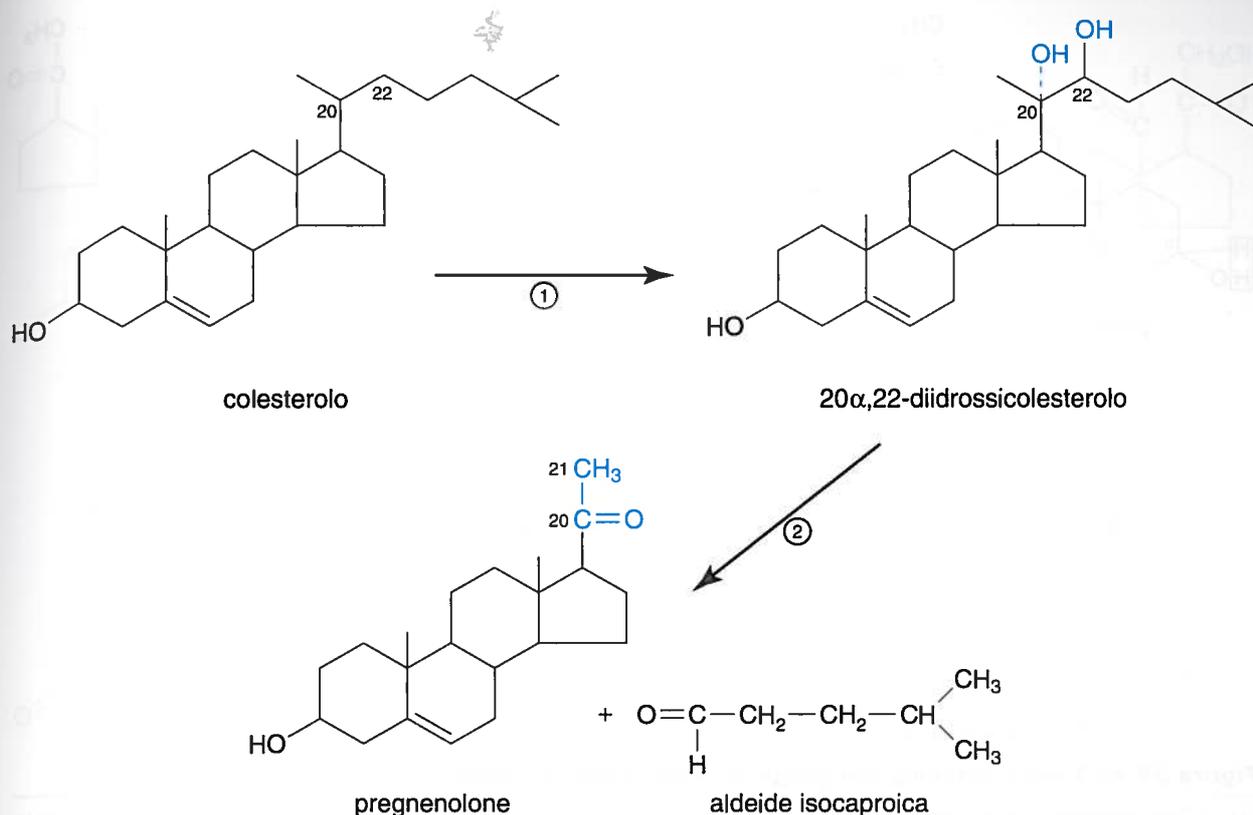
Figura 22.32 Schema della steroidogenesi



Dei due atomi dell'O<sub>2</sub> uno va a costituire l'idrossile, l'altro a formare una molecola di acqua insieme con gli elettroni e protoni ceduti dal NADPH.

HC

Fig  
(1)L'è  
dei  
sul  
ele  
le  
tes  
ter  
ele  
pro  
te  
stazic  
na  
si  
dei  
ass  
la  
ve  
cA



**Figura 22.33 Trasformazione del colesterolo in pregnenolone**

(1) = 20α, 22 monoossigenasi; (2) = desmolasi.

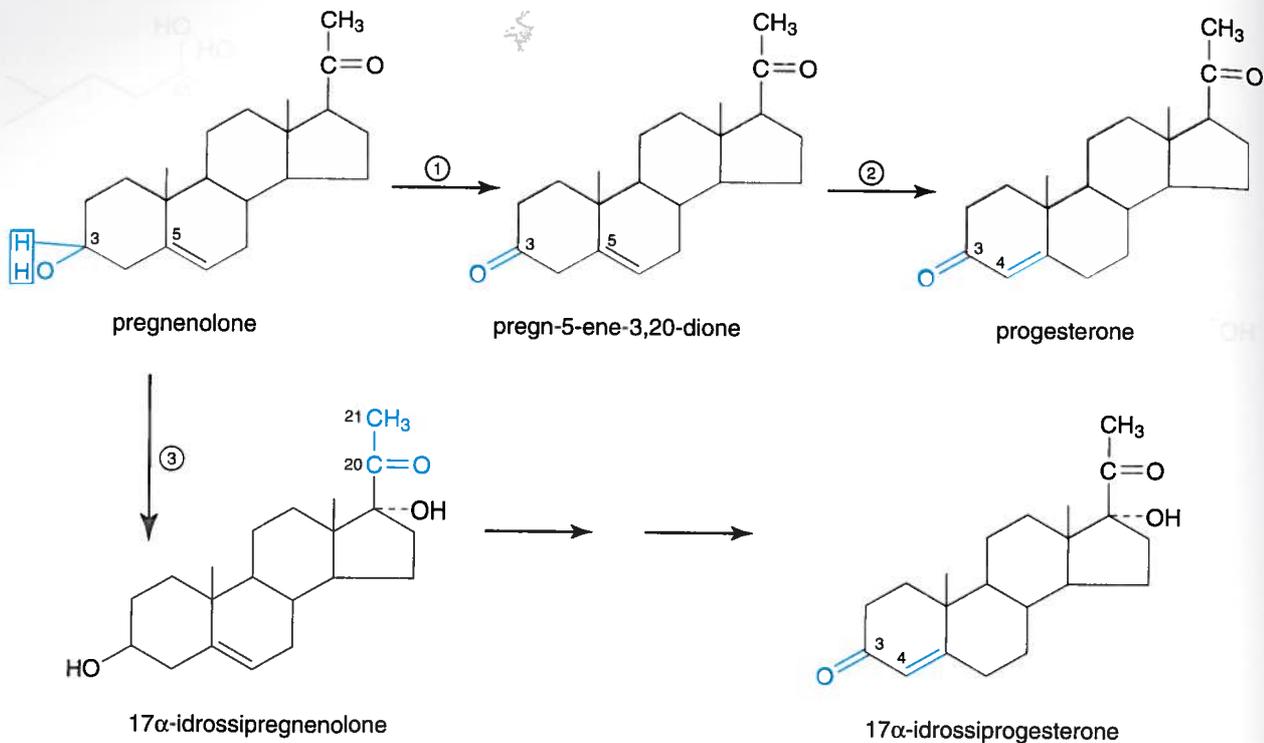
L'attivazione dell' $\text{O}_2$ , preliminare allo svolgimento della reazione, avviene per trasporto di elettroni sull'ossigeno tramite una catena trasportatrice di elettroni, di cui sono molto ricchi i mitocondri delle cellule della corteccia surrenalica come pure del testicolo e dell'ovaio e che ha come componente terminale il *citocromo P<sub>450</sub>*. Più particolarmente gli elettroni vengono ceduti dal NADPH ad una flavoproteina che li trasmette ad una *proteina contenente centri Fe-S, denominata adrenodoxina e da questa al citocromo P<sub>450</sub>*.

NADPH → Flavoproteina →  
Adrenodoxina → Citocromo P<sub>450</sub>

**Formazione del pregnenolone.** La trasformazione del colesterolo in pregnenolone implica innanzitutto la disponibilità del colesterolo, formatosi a livello citosolubile, all'interno di mitocondri delle cellule steroidogenetiche. Questo trasporto è assicurato da una "*proteina regolatrice neutra della steroidogenesi (STAR)*" di PM 50.000, che diventa attiva e quindi operativa per fosforilazione cAMP dipendente. L'ACTH nella corteccia surre-

nalica e l'LH nelle cellule ovariche e del Leydig, sono responsabili dell'elevazione del livello di cAMP e quindi dell'innescare del processo che consiste nella idrossilazione successiva del C-20 e del C-22, catalizzata da specifiche *monoossigenasi*. Si forma il *20α, 22-diidrossicolesterolo*, che dalla *colesterolo desmolasi*, un enzima mitocondriale contenente eme, viene successivamente demolito in pregnenolone ed aldeide isocaproica (Fig. 22.33). Anche questi enzimi sono indotti dall'ACTH nella corteccia surrenalica e dall'LH nei testicoli e nell'ovaio.

**Sintesi del progesterone.** La trasformazione del pregnenolone in progesterone avviene in due tappe: nella prima l'ossidazione in 3 viene ossidato a cheto gruppo dalla *3 β-olo-deidrogenasi*; nella seconda il doppio legame delta<sup>5</sup> viene trasferito in delta<sup>4</sup> dalla *delta4,5 isomerasi* (Fig. 22.34). Entrambe queste reazioni hanno sede citosolica. Una via alternativa, operativa nella zona fasciolata della corteccia surrenalica, consiste nella idrossilazione in C-17 del pregnenolone, ad opera di una idrossilasi residente nel reticolo endoplasmatico, cui fanno seguito le



**Figura 22.34 Trasformazione del pregnenolone in progesterone**

(1) = Pregnenolone 3  $\beta$ -olodeidrogenasi; (2) = pregnen-3-ene-3,20-dione  $\Delta^{4,5}$  isomerasi; (3) = pregnenolone-17-idrossilasi.

reazioni catalizzate dalla 3  $\beta$ -olodeidrogenasi e  $\Delta^4$ -isomerasi.

Mentre la sintesi del pregnenolone ha luogo prevalentemente nella corteccia surrenale, quella del progesterone è molto attiva anche nel corpo luteo, nella placenta e nei testicoli.

**Sintesi dei corticosteroidi.** Nella zona glomerulare della corteccia surrenale il progesterone viene trasformato in corticosterone per idrossilazione dei carboni 11 e 21. La successiva ossidazione del metile angolare in 18 produce aldosterone che entra in circolo nella forma ciclizzata fra il C-11 e C-18. Invece nella zona fasciolata interviene dapprima la 17-idrossilasi, con formazione di 17-idrossipregnenolone, e quindi la 3  $\beta$ -olodeidrogenasi e la  $\Delta^{4,5}$  isomerasi e le idrossilasi in C-11 e C-21 con formazione finale di cortisolo. La 17-idrossilasi è sotto stretta regolazione dell'ACTH e del cAMP. È per questo motivo che la formazione di cortisolo è molto più dipendente dalla presenza di ACTH che quella dei mineralcorticoidi. Le 17- e 22-idrossilasi hanno sede citoplasmatica, mentre le 11- e 18-idrossilasi hanno sede mitocondriale (Fig. 22.35).

**Sintesi degli androgeni.** Gli androgeni, ormoni

steroidi costituiti da 19 C, possono formarsi sia dal pregnenolone sia dal progesterone. Il primo processo, che ha luogo nei testicoli, nelle surrenali, nelle ovaie e nella placenta, consiste nella idrossilazione del carbonio 17 del pregnenolone con formazione di 17  $\alpha$ -idrossipregnenolone; il successivo distacco dei C-20 e C-21 produce il diidroepiandrosterone, che, per ossidazione del C-3, forma androstenedione ed infine, per riduzione del C-17, testosterone (Fig. 22.36). Gli enzimi coinvolti sono tutti a sede citoplasmatica. È da notare che il testosterone viene metabolizzato a livello dei tessuti bersaglio a diidrotestosterone (DHT) per azione di una *5 $\alpha$ -riduttasi NADPH-dipendente*. Il DHT è molto più attivo del testosterone.

L'altra via sintetica, più attiva nelle gonadi che nella corteccia surrenale, inizia dal progesterone che viene  $\alpha$ -idrossilato in C-17 e successivamente decurtato della catena laterale (C-20 e C-21); si forma l'androstenedione e, per riduzione del cheto gruppo in 17, il testosterone (Fig. 22.37).

**Sintesi degli estrogeni.** Gli estrogeni, costituiti da 18-C, si formano dal testosterone e dall'androstenedione principalmente nelle ovaie. Dal testosterone deriva il 17  $\beta$ -estradiolo - che è il più attivo -, per azione di una *aromatasi* e di una *17-reduttasi*;

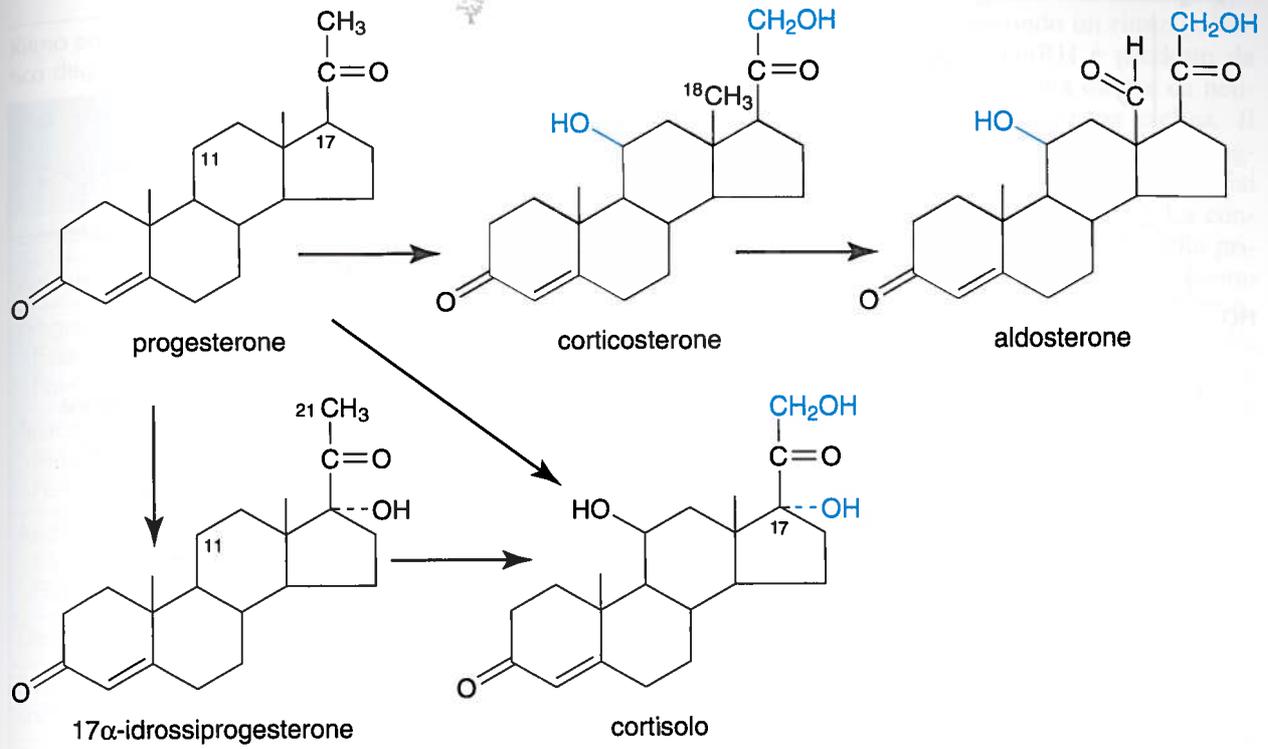


Fig. 22.35 Sintesi dei corticosteroidi

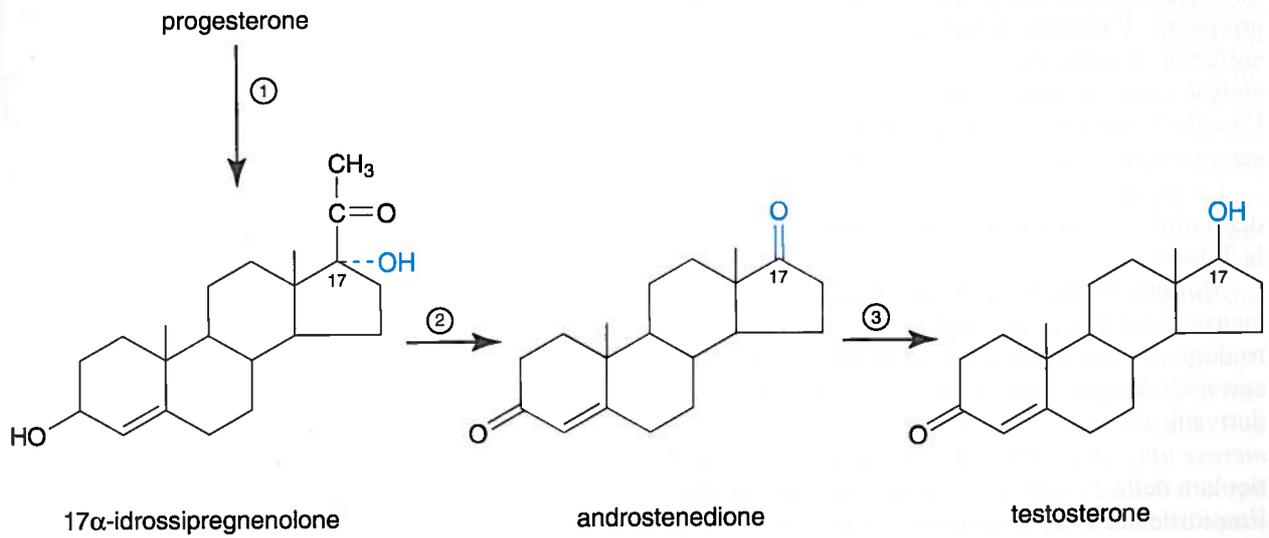
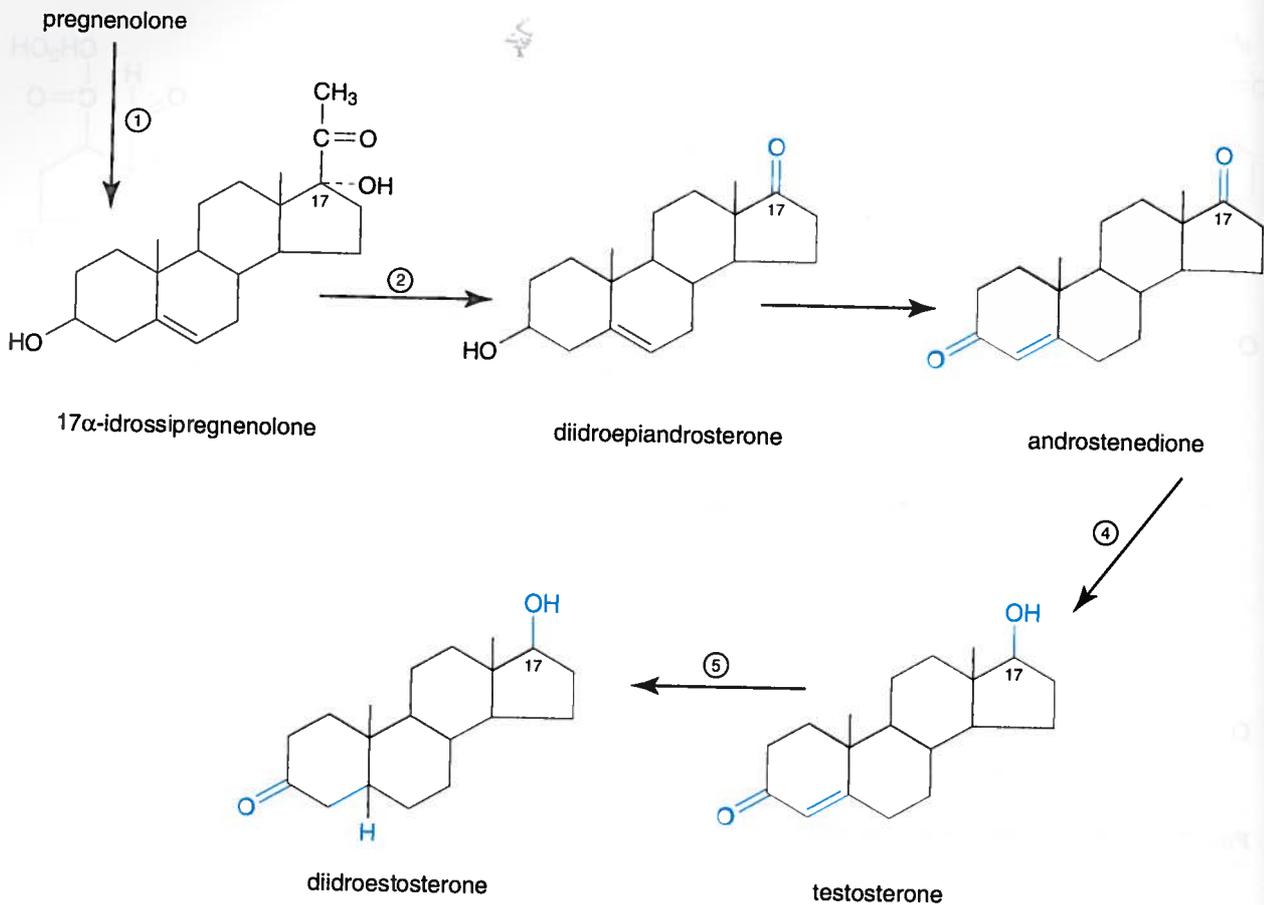


Figura 22.36 Sintesi degli androgeni dal progesterone

(1) = Progesterone 17 α-idrossilasi; (2) = desmolasi; (3) = androstenedione riduttasi.



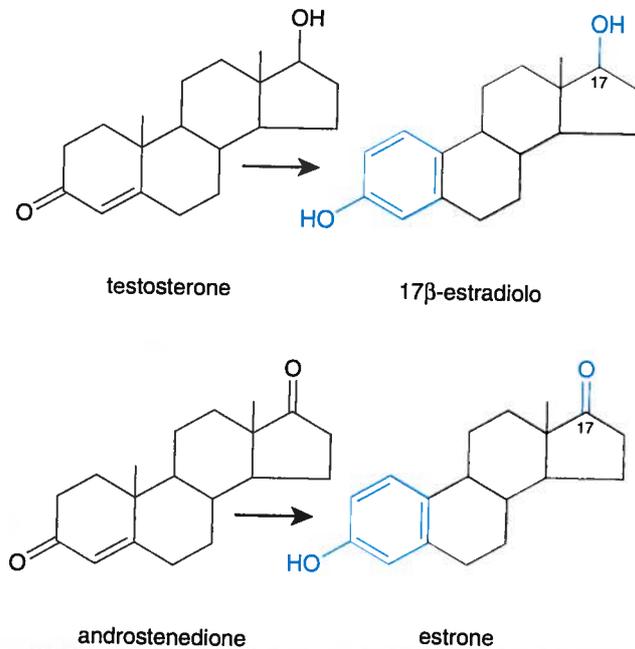
**Figura 22.37 Sintesi degli androgeni dal pregnenolone**

(1) = pregnenolone-17-idrossilasi; (2) = desmolasi; (3) = diidroepiandrosterone deidrogenasi; (4) = androstenedione-reduktasi; (5) = testosterone-reduktasi.

dall'androstenedione l'estrone, per azione della aromatasi. L'estrone si forma anche nella corteccia surrenale e nella placenta (Fig. 22.38). In questa sintesi viene perduto il metile angolare in C-10 e l'anello A assume la configurazione benzenoide, a seguito delle reazioni catalizzate dall'aromatasi.

La produzione e la concentrazione plasmatica degli ormoni steroidei nell'uomo sono riportate nella Tabella 22.XV.

**Malattie da difetti della steroidogenesi.** La deficienza congenita di uno degli enzimi adibiti alla steroidogenesi causa malattie più o meno gravi delle surrenali. Le più comuni fra queste sono quelle che derivano da *deficienza ereditaria di una delle numerose idrossilasi* che sono state descritte ed in particolare della *21-idrossilasi*, l'enzima che introduce l'ossidrilile sul C-21 formando i glucocorticoidi ed i mineralcorticoidi. *La diminuita produzione di glucocorticoidi implica, per mancata inibizione "feedback", una accentuata secrezione di ACTH.* Ne consegue ipertrofia delle surrenali (iperplasia congenita surrenalica), iperproduzione di pregnenolone



**Figura 22.38 Sintesi degli estrogeni**

Tabella 22.XV

Ritmo produttivo giornaliero e concentrazione plasmatica degli ormoni steroidei.

	Produzione giornaliera (mg/die)	Concentrazione plasmatica (ng/ml)
Cortisolo	15.000	160,50 (**)
Aldosterone	100	0,07
Progesterone		
Fase proliferativa (*)	4.200	0,3-1,5
Fase secretoria (*)	42.000	3-20
Testosterone		
Maschi	7.000	7
Femmine	200	0,3
Androstenedione		
Maschi	2.000	1,2
Femmine	4.000	1,6
Deidroepiandrosterone	5.000	5
Deidroepiandrosterone solfato	15.000	1,00
Estradiolo		0,06
Fase proliferativa (*)	40	0,2
Fase secretoria (*)	200	
Estrone		0,06
Fase proliferativa (*)	60	0,1
Fase secretoria (*)	120	

\* Ciclo mestruale  
\*\* Ciclo nictemerale (notte/giorno)

e progesterone e di androgeni. L'espressione più tipica della iperplasia surrenalica congenita nelle femmine è il virilismo. Nei maschi si ha sessualità precoce e maturazione anticipata delle ossa che comporta una statura più bassa della norma.

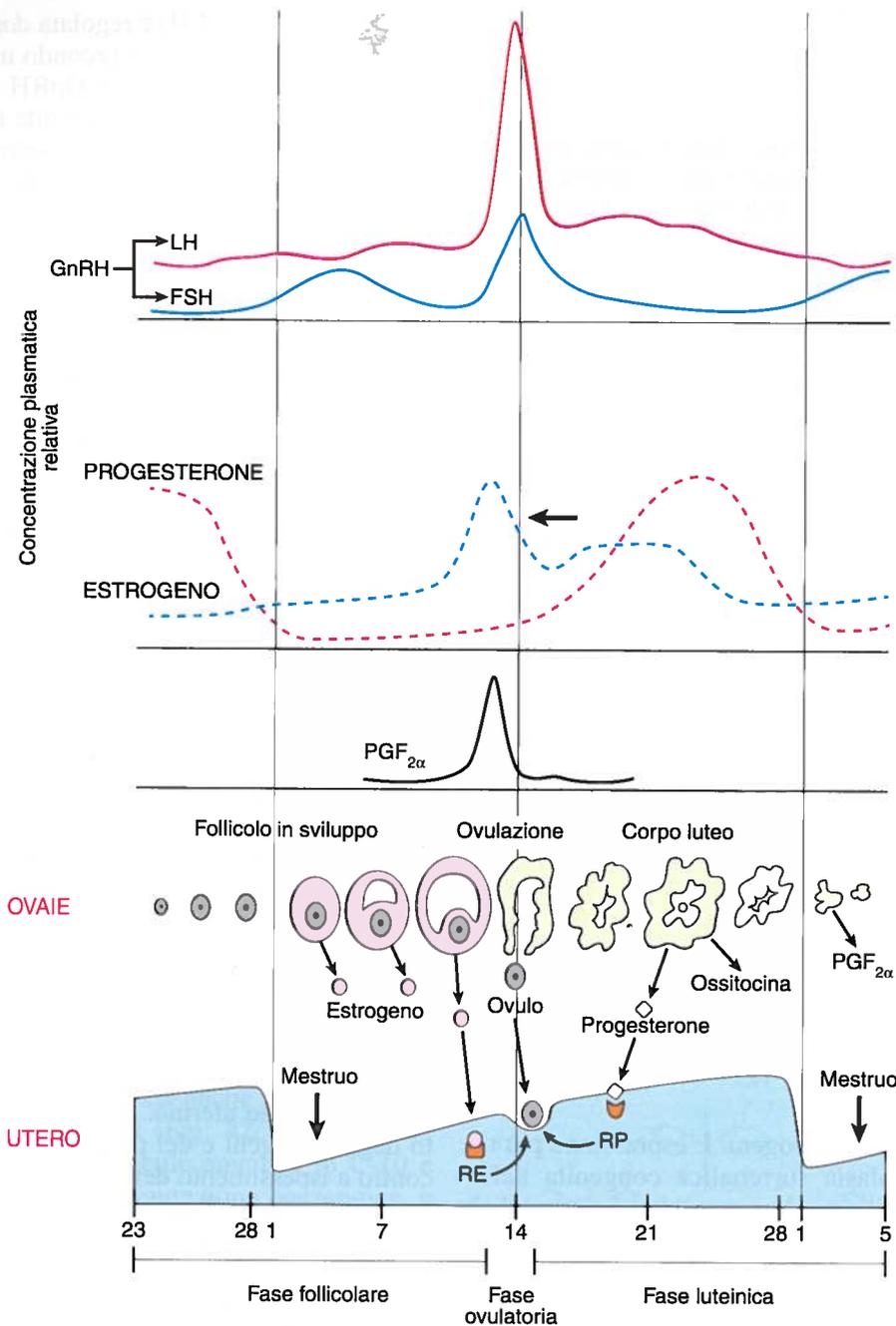
Buona parte dei pazienti affetti da *deficienza della 21-idrossilasi*, come conseguenza di un deficit di aldosterone, *eliminano con le urine un eccesso di Na<sup>+</sup>* e possono andare incontro a disidratazione ed *ipotensione* più o meno gravi. La terapia consiste nella somministrazione di glucocorticoidi, che, sopprimendo la ipersecrezione di ACTH, contribuiscono a normalizzare la situazione. Ai pazienti che eliminano un eccesso di sodio con le urine vanno anche somministrati i mineralcorticoidi.

## Il ciclo mestruale

Nelle donne fertili la produzione di ormoni go-

nadotropici (FSH e LH) è regolata *dall'ormone ipotalamico GnRH (o GnRF)* secondo un ritmo pulsatorio mensile (28 giorni). Il GnRH è prodotto da cellule neuroendocrine, a loro volta dirette da neuroni adrenergici ad azione cronotropa ciclica. Il GnRH attraverso il circolo portale ipofisario raggiunge i recettori competenti a livello dell'ipofisi anteriore e induce il rilascio di FSH e LH. La concentrazione di FSH aumenta rapidamente nella prima settimana del ciclo con conseguente aumento della sintesi e della secrezione di estrogeni (3,17 β-estradiolo), che promuovono lo sviluppo, fino alla maturazione, del follicolo contenente l'ovulo. La più elevata concentrazione di FSH si raggiunge con l'ovulazione (fuoriuscita dell'ovulo dal follicolo maturo), che avviene a metà ciclo. Il "picco" degli estrogeni si raggiunge uno-due giorni prima dell'ovulazione. L'ovulazione è innescata dalle altissime concentrazioni di LH che si raggiungono proprio a metà ciclo e dall'incremento della prostaglandina PGF<sub>2α</sub>, la cui secrezione raggiunge il picco massimo qualche giorno prima dell'ovulazione, parallelamente a quello degli estrogeni. Avvenuta l'ovulazione il follicolo rotto va incontro al processo di differenziamento a corpo luteo. Questo processo è promosso dal progesterone (che raggiunge la più elevata concentrazione fra la 3° e la 4° settimana del ciclo), a sua volta secreto su stimolo del LH. Anche l'ossitocina e la PGF<sub>2α</sub> concorrono a sostenere lo sviluppo del corpo luteo. L'elevata concentrazione di estrogeni, che si raggiunge intorno all'ovulazione e nella 3° settimana del ciclo, prima del raggiungimento dei livelli più alti di progesterone, induce l'espressione dei recettori del progesterone nell'endometrio uterino. Sotto lo stimolo combinato degli estrogeni e del progesterone l'utero va incontro a ispessimento della parete, vascolarizzazione ed incremento di attività secretoria che è prepede all'impianto dell'ovulo se fecondato. Se non avviene la fecondazione verso la 4° settimana del ciclo i livelli di LH e di progesterone, come pure quelli di FSH ed estrogeni, si riducono e, terminato il ciclo, inizia il flusso mestruale. Le prime due settimane del ciclo ne costituiscono la "*fase follicolare*", e le seconde due settimane la "*fase luteinica*". Gli eventi molecolari che caratterizzano il ciclo mestruale sono schematicamente riportati nella Fig. 22.39.

Se avviene la fecondazione (Fig. 22.40) il corpo luteo mantiene e sviluppa il proprio trofismo, e produce estrogeni e progesterone che agevolano l'impianto dell'ovulo fecondato (verso il 21° giorno dall'ultima mestruazione), stimolano lo sviluppo dei trofoblasti e innescano il processo di formazione della placenta, la quale diventa attiva intorno al-



**Figura 22.39 Ciclo ovarico**

Il contenuto di LH (ormone luteinizzante), FSH (ormone follicolo stimolante), estrogeni (3,17-β estradiolo), progesterone e prostaglandina PGF, nel plasma è indicato come concentrazione relativa, in cui il valore più basso è quello basale e il valore più alto quello massimale. ↓ = mestruo; RE = recettore del 3,17-β estradiolo; RP = recettore del progesterone; ← = la caduta di estrogeno rallenta il trasporto dell'ovulo lungo la tuba di Falloppio per facilitare la fecondazione dell'ovulo; ● = estrogeno; ◆ = progesterone.

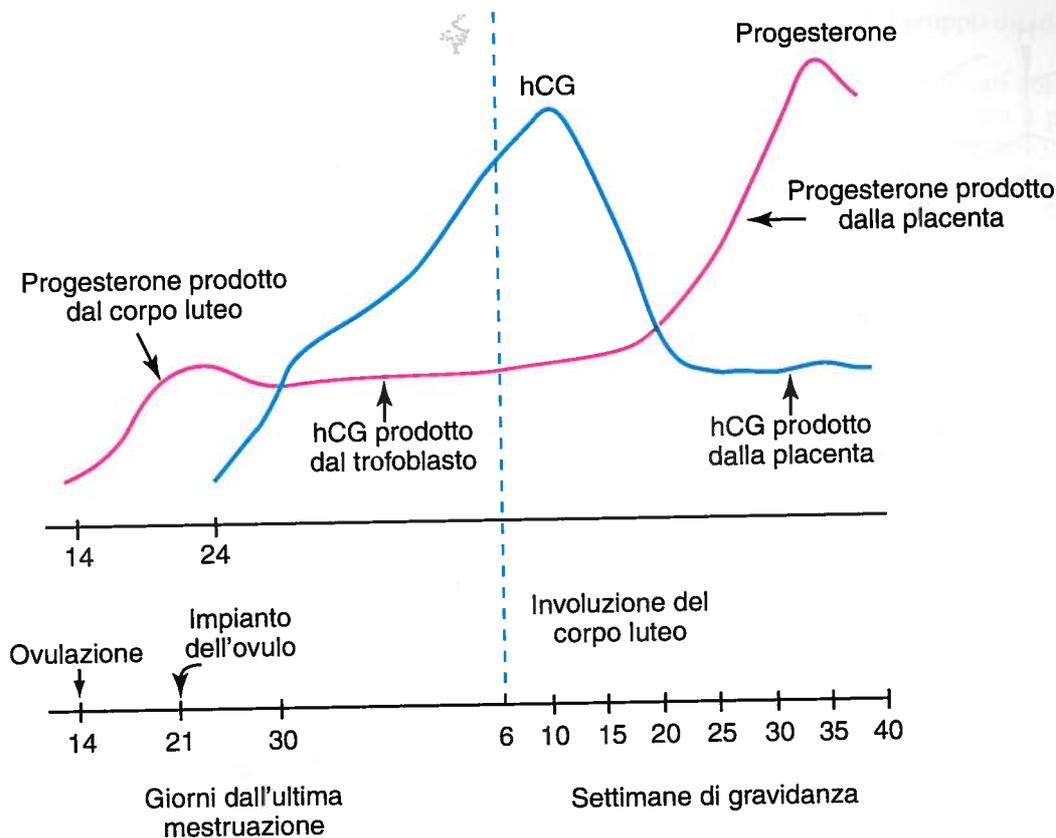
la 6<sup>o</sup> settimana dall'inizio della gravidanza. Questo processo è secondato dal progesterone la cui sintesi e secrezione è stimolata dalla gonadotropina corionica (nCG), prodotta dai trofoblasti, e, successivamente, dalla stessa placenta. Anche il progesterone è prodotto dalla placenta.

### Ormoni placentari

La placenta produce un ormone polipeptidico, *la somatomammotropina corionica o lattogeno placentare o gonadotropina corionica (CG)*, e due ormoni steroidei, l'estradiolo e il progesterone. La go-

**Figura**

nado teina blastro α unità tropi omol lung; entra dato, ha at ne de rico stim rolo di az indu lisce cont parte zion



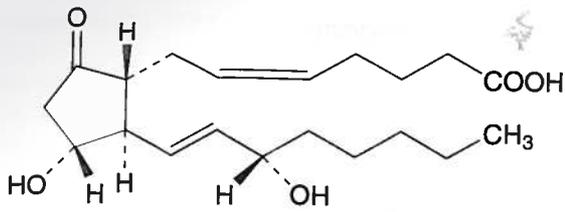
**Figura 22.40** Effetto della fertilizzazione dell'ovulo sulla secrezione di progesterone e gonadotropina corionica umana (hCG)

La gonadotropina corionica umana (hCG) è una glicoproteina biosintetizzata dalle cellule del sincizio-trofoblasto della placenta. Possiede la struttura di dimero  $\alpha/\beta$  caratteristica delle gonadotropine. La subunità  $\alpha$  ha la stessa struttura di quella delle gonadotropine ipofisarie, e la subunità  $\beta$  ha una marcata omologia di sequenza con la  $\beta$  dell'LH ma ne è più lunga di 24 residui nella porzione C terminale (in entrambi gli ormoni il carbossile terminale è ammidato, vedi Fig. 22.16). La gonadotropina corionica ha attività lattogenica e luteotropica, con promozione dei processi di crescita e differenziamento (a carico del feto), inibizione dell'accumulo di glucosio, stimolazione del rilascio di acidi grassi e del glicero dal tessuto adiposo e aumento della ritenzione di azoto e calcio. Gli ormoni steroidei concorrono a indurre uno stato di resistenza all'insulina. Si stabilisce pertanto un assetto metabolico di risposta alla continua sottrazione di glucosio e amminoacidi da parte del feto, con ingresso più precoce nella condizione del digiuno, durante il periodo postprandiale.

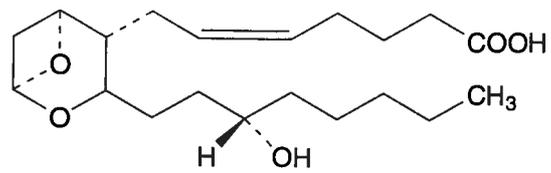
## EICOSANOIDI E DOCOSANOIDI

### Eicosanoidi: Prostaglandine, Prostacicline, Trombossani, Leucotrieni, Lipossine, Resolvine

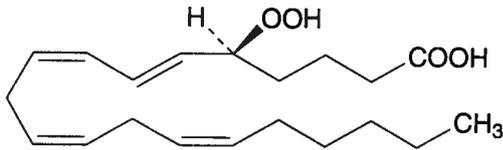
Con il termine "eicosanoidi" si intendono i derivati di acidi grassi a 20 atomi di C, a loro volta provenienti dagli acidi grassi essenziali particolarmente dall'*acido arachidonico*, ma anche dall'*acido eicosapentanoico (EPA)*. Essi comprendono diverse classi di sostanze: *le prostaglandine, le prostacicline, i trombossani, i leucotrieni, le lipossine e le resolvine*. Gli eicosanoidi sono considerati a tutti gli effetti *ormoni locali o tissutali*. Originariamente scoperti nella secrezione prostatica (dove il nome di prostaglandine), gli eicosanoidi vengono in realtà sintetizzati da quasi tutti i tessuti, nell'ambito dei quali esplicano la loro azione o in modo diretto, oppure "modulando" l'azione di altri ormoni.



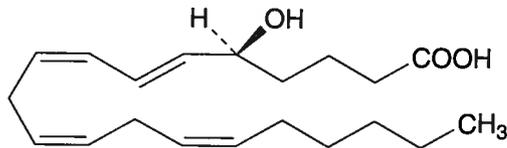
prostaglandina (PGE<sub>2</sub>)



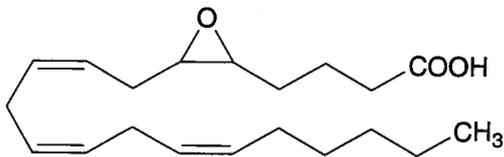
trombossano (TXA<sub>2</sub>)



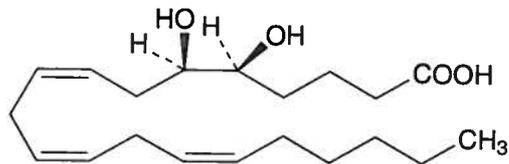
idroperossido (5-HPETE)



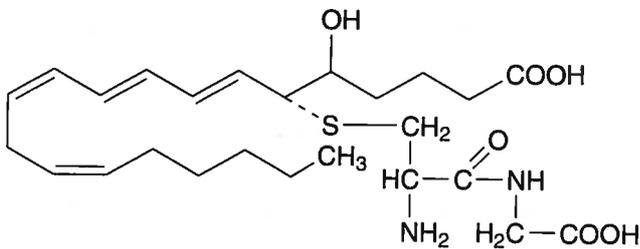
idrossido (5-HETE)



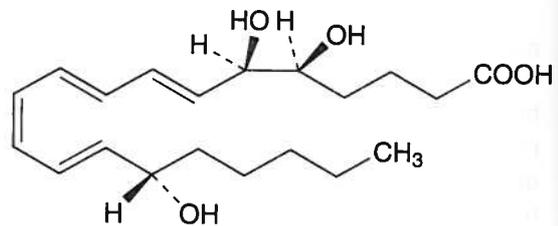
epossido (5,6-EET)



diidrossido (5,6-diHETE)



leucotriene (LTD<sub>4</sub>)



lipossina A

**Figura 22.41 Classi degli eicosanoidi: struttura chimica di un rappresentante di ciascuna classe**

## Struttura chimica dei principali eicosanoidi

Le strutture chimiche di un rappresentante di

ciascuna classe di eicosanoidi sono riportate nella Figura 22.41.

*Le prostaglandine e le prostacicline* (dette anche prostanoidi) possono considerarsi derivati dell'*acido prostanico*, un acido carbossilico a 20 C, costi-

tuit  
fati

ser  
PG  
clo



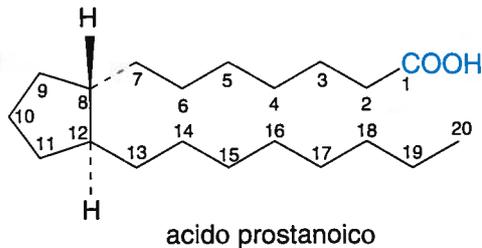
PC

<

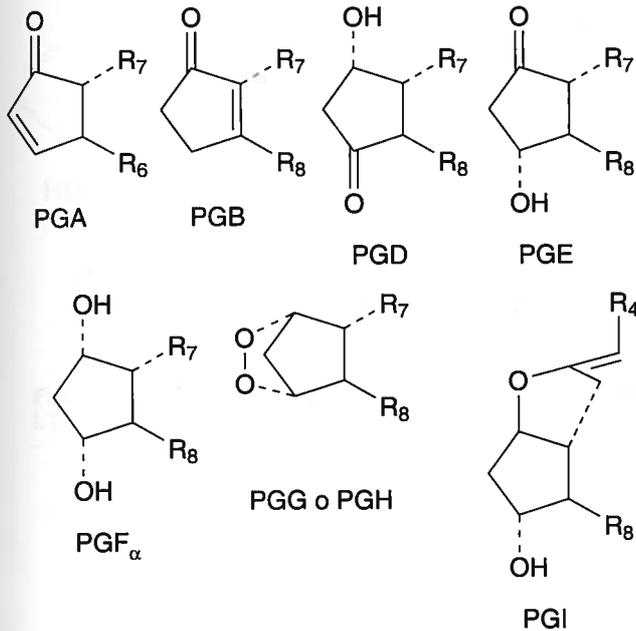
da  
os  
ter  
C<sub>1</sub>

ec  
le  
nc

tuito da un anello ciclopentano e da due catene alifatiche:

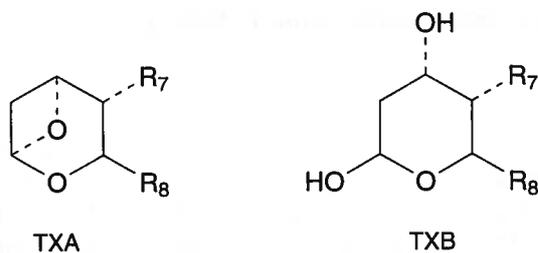


Le prostaglandine (PG) sono classificate in 8 serie, PGA, PGB, PGD, PGE, PGF, PGG/PGH e PGI, a seconda delle caratteristiche dell'anello ciclopentano:



Le PGI sono anche chiamate prostaciline.

I trombossani (TX) sono invece caratterizzati dalla presenza di un anello eterociclico contenente ossigeno e classificati in TXA e TXB. I TXA contengono un ulteriore atomo di ossigeno tra il C<sub>9</sub> e il C<sub>11</sub>:



Il numero in pedice (PGA<sub>1</sub>, PGA<sub>2</sub>, TXA<sub>1</sub>, TXA<sub>2</sub>, ecc.) indica il primo dei doppi legami presenti nelle 2 catene carboniose inserite sull'anello. Infine nelle prostaglandine PGF la lettera greca α e β si ri-

ferisce alla configurazione del gruppo ossidrilico in C-9.

Anche i leucotrieni (LT), classificati come LTA, LTB, LTC, LTD e LTE, con il numero a pedice 4 (per indicare la presenza di 4 doppi legami), e caratterizzati (alcuni) dalla presenza di resti amminoacidici, e le lipoossine (LX) hanno come precursore l'acido arachidonico. Alla famiglia degli eicosanoidi appartengono alcuni intermedi metabolici, gli idroperossidi (HPETE), idrossidi (HETE), epossidi (EET) e diidrossidi (diHETE) degli acidi grassi progenitori degli eicosanoidi.

Le strutture delle principali prostaglandine e della prostacilina (prostaglandina PG<sub>I2</sub>) sono riportate nella Fig. 22.42.

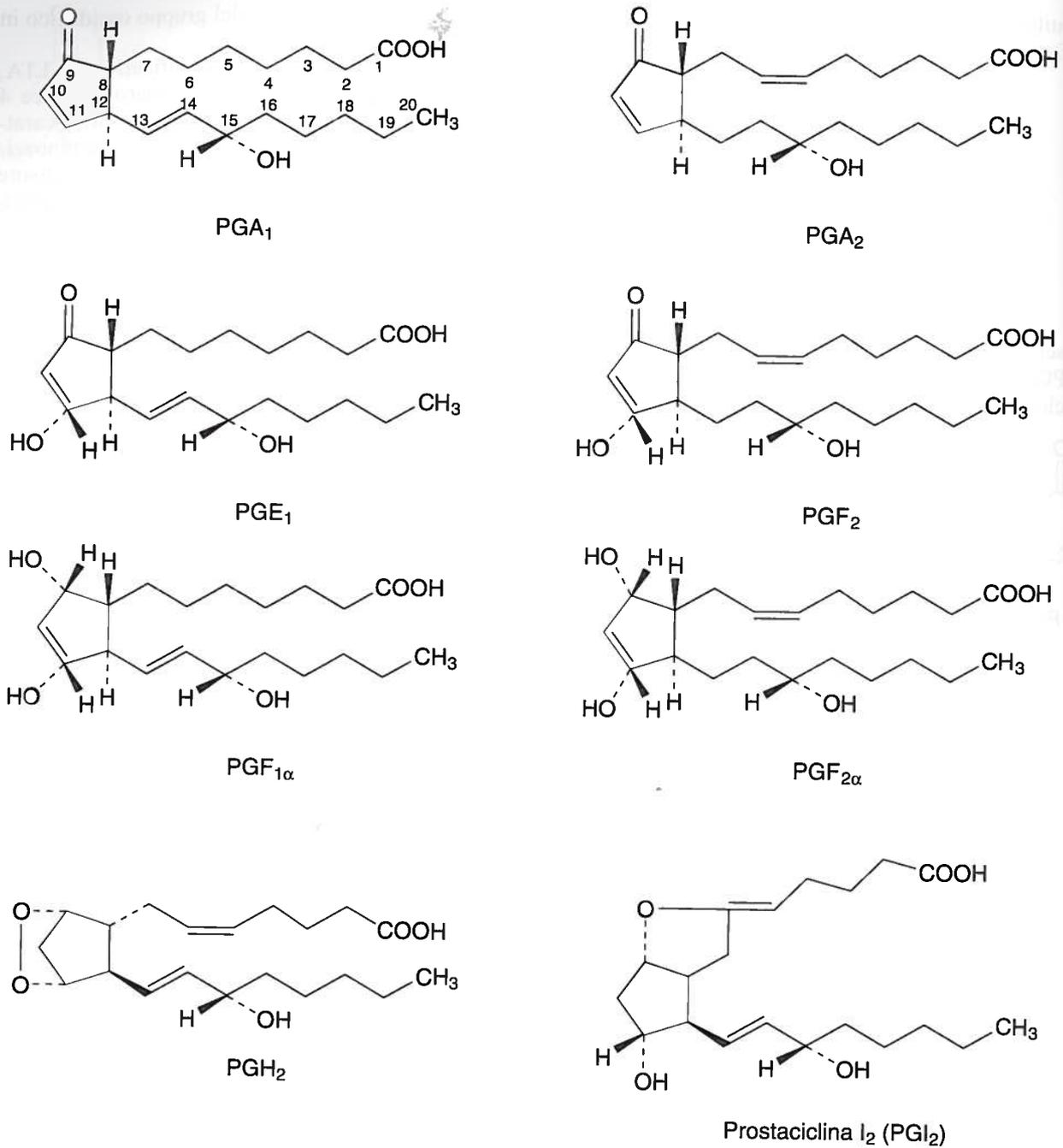
Le strutture dei principali trombossani (TXA<sub>2</sub> e TXB<sub>2</sub>) e leucotrieni (LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sono presentati nella Fig. 22.43.

## Biosintesi e catabolismo

Gli eicosanoidi sono sintetizzati a partire, in grandissima prevalenza, dall'*acido arachidonico* ma anche dall'*acido omo-γ-linolenico*, un intermedio della sintesi dell'acido arachidonico, e dall'*acido eicosapentaenoico [20:5(5, 8, 11, 14, 17)]*, contenente cinque doppi legami. Allo stato libero l'acido arachidonico è presente in tutti i tessuti in concentrazioni bassissime (10<sup>-6</sup>M), pressoché inefficaci come substrato, mentre è presente in elevate quantità nei fosfolipidi di membrana, dai quali viene liberato, come pure l'acido omo-γ-linoleico e eicosapentaenoico, per azione della *fosfolipasi A<sub>2</sub>*, enzima presente allo stato silente nelle membrane stesse ed attivato dai Ca<sup>2+</sup>. Si ritiene pertanto che il flusso di sintesi degli eicosanoidi sia innescato e regolato dall'attività della fosfolipasi A<sub>2</sub> e quindi dagli eventi che portano all'aumento della concentrazione dei Ca<sup>2+</sup>. *L'azione antinfiammatoria degli steroidi è dovuta all'azione inibitoria da essi esercitata sulla fosfolipasi A<sub>2</sub>.*

Una via minore, ma non trascurabile, della produzione di acido arachidonico e degli altri acidi polienuici progenitori degli eicosanoidi, deriva dall'azione della *fosfolipasi C* sui fosfolipidi di membrana, cui consegue quella della *diacilglicerolo lipasi* e della *monogliceride lipasi*. Anche questa via è innescata dai meccanismi di attivazione della fosfolipasi C.

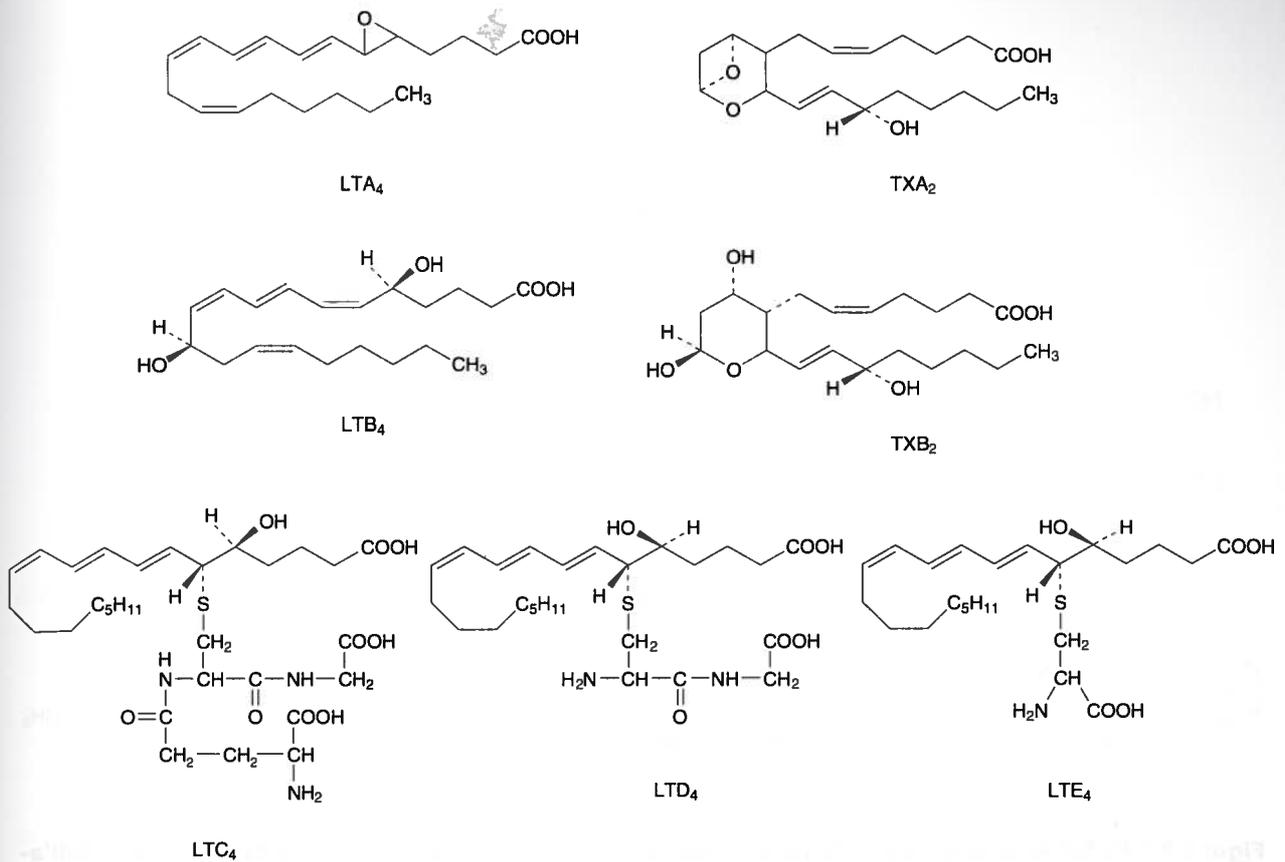
La biosintesi degli eicosanoidi è governata da due enzimi fondamentali: la *acido grasso cicloossigenasi*, che dà inizio alla formazione di prostaglandine, prostaciline e trombossani, e la *acido grasso lipoossigenasi* che conduce alla produzione di



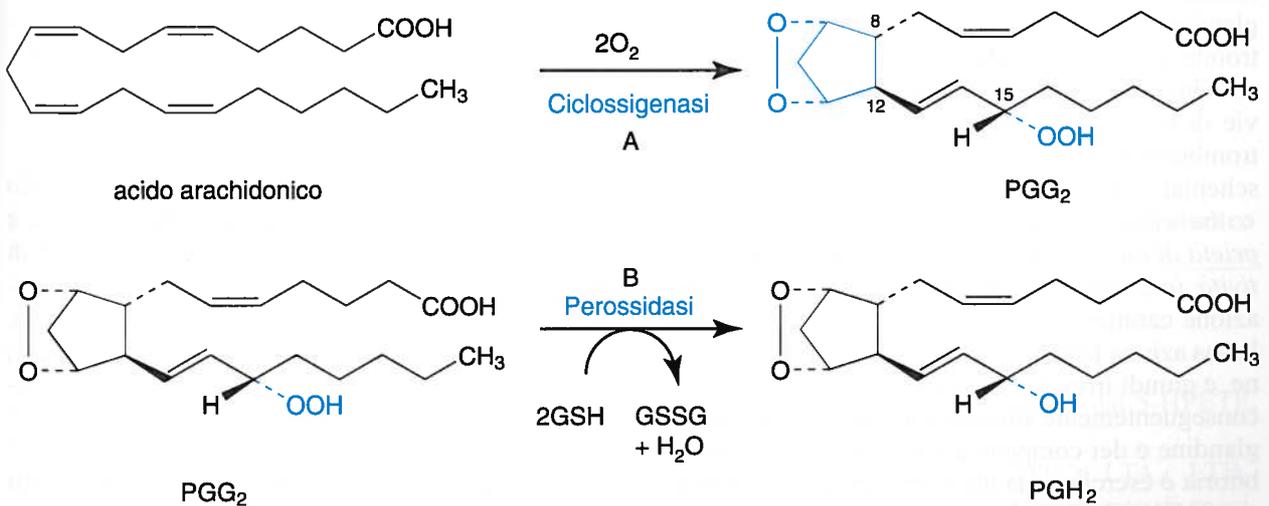
**Figura 22.42** Strutture delle principali prostaglandine e della prostaciclina  $\text{I}_2$  ( $\text{PGI}_2$ )

leucotrieni, lipossine e HETE. Una terza, minore, via biosintetica, è dovuta all'intervento del sistema ossidativo del citocromo  $\text{P}_{450}$ , che produce epossidi (diHETE e HETE). La cicloossigenasi è parte del *complesso enzimatico prostaglandina sintetasi*, legato alle membrane del reticolo endoplasmatico e del nucleo ed è costituita da un dimerico di PM 125.000, contenente il gruppo eme come cofattore. Il complesso enzimatico catalizza due reazioni con-

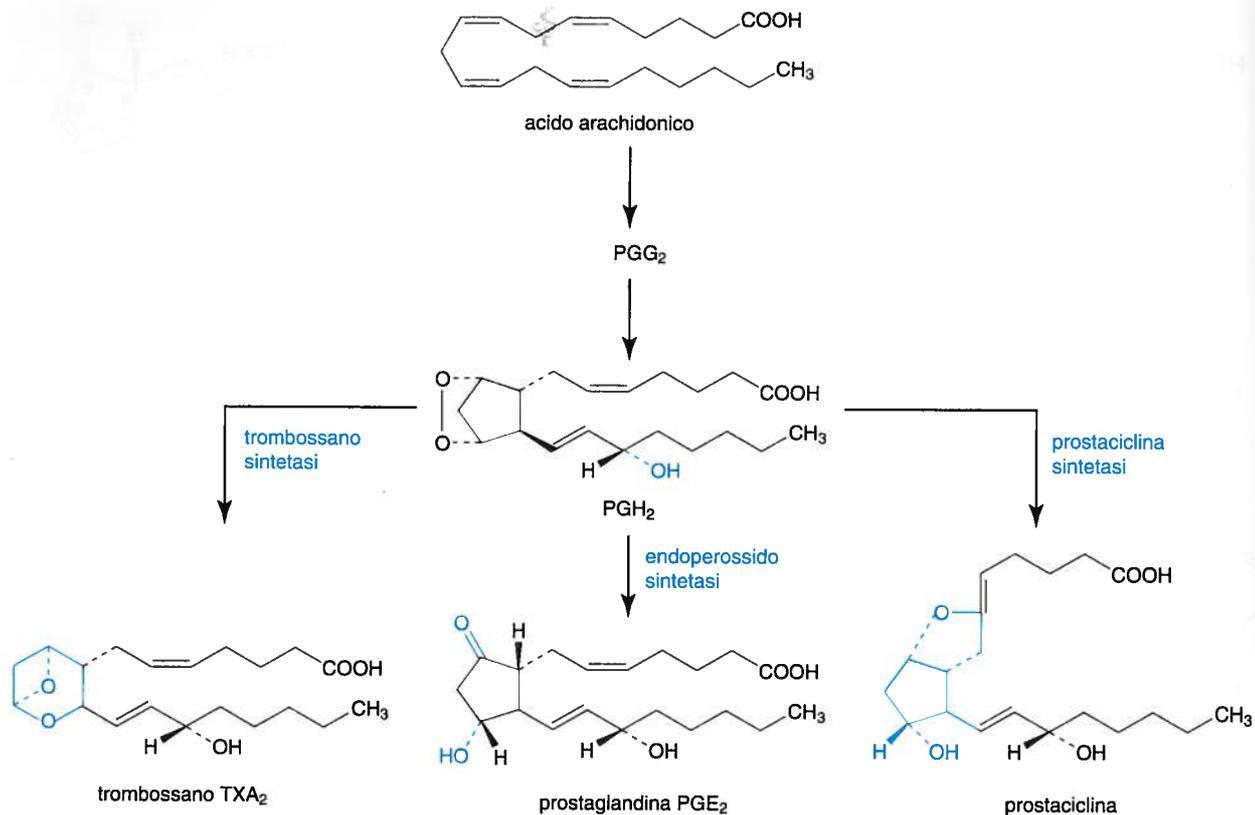
secutive (Fig. 22.43). La prima reazione, catalizzata dalla *cicloossigenasi*, consiste nella addizione di due molecole di ossigeno, una in C-9/C-11 ed una in C-15 con contemporanea formazione del legame fra C-8 e C-12. Si produce così la  $\text{PGG}_2$ . La seconda reazione, catalizzata da una *idroperossidasi glutazione dipendente*, è una idroperossidazione in C-15 che porta alla trasformazione della  $\text{PGG}_2$  in  $\text{PGH}_2$ . La parte del processo biosintetico governato



**Figura 22.43** Strutture dei principali trombossani (TXA<sub>2</sub> e TXB<sub>2</sub>) e leucotrieni (LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>)



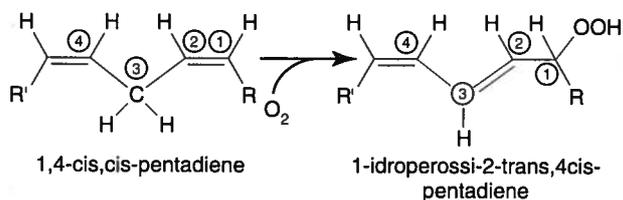
**Figura 22.44** Duplice azione della cicloossigenasi. A: azione ossigenasica; B: azione perossidasi



**Figura 22.45** Schema della via di biosintesi dei trombossani, prostaglandine e prostacicline dall'acido arachidonico

dalla prostaglandina sintetasi è comune a tutti i tessuti; le ulteriori tappe invece procedono in modo specifico nei singoli tessuti. Ad esempio, in alcuni tessuti la PGG<sub>2</sub> viene trasformata in altre prostaglandine dalle endoperossido isomerasi, in altri in trombossani dalla trombossano sintetasi, in altri ancora in prostacicline dalla prostaciclina sintetasi. Le vie di biosintesi di prostaglandine, prostacicline e trombossani a partire dall'acido arachidonico sono schematizzate nella Figura 22.45.

La *cicloossigenasi* presenta la peculiare proprietà di *auto-inattivarsi dopo 15-30 secondi di attività (enzima suicida)*, dando quindi alla propria azione carattere di discontinuità. L'aspirina esplica la sua azione farmacologica inibendo per acetilazione, e quindi irreversibilmente, la ciclo-ossigenasi e conseguentemente inibendo la sintesi delle prostaglandine e dei composti affini. Analoga azione inibitoria è esercitata da altri farmaci antiinfiammatori, quali l'indometacina e l'ibuprofene, che però sono inibitori reversibili. Esempi di prostaglandine derivate dall'acido omo- $\gamma$ -linolenico e dall'acido eicosapentaenoico, con intervento iniziale della cicloossigenasi, sono riportate nella Fig. 22.46.

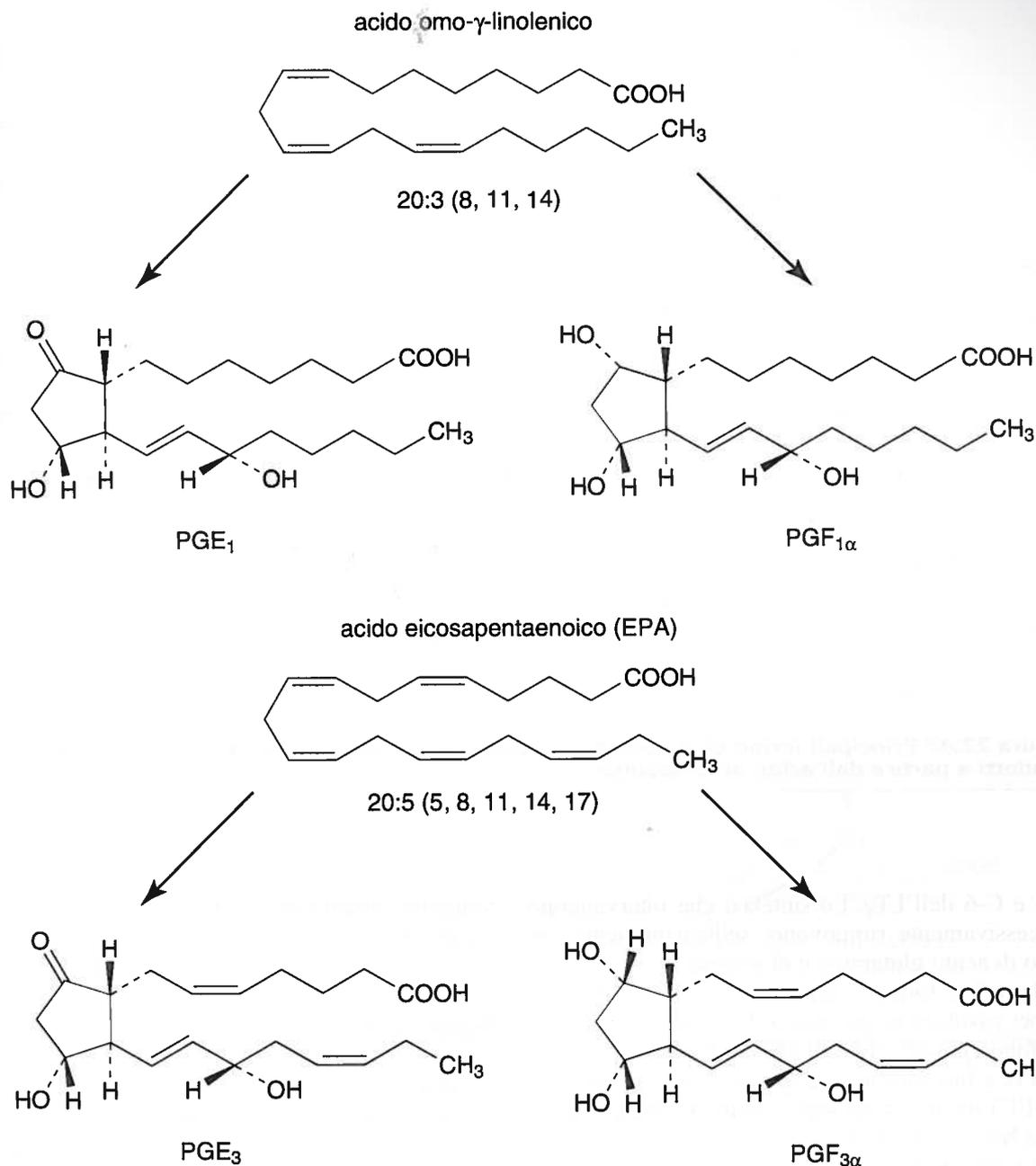


La *lipoossigenasi*, che pure è attiva sull'acido arachidonico liberato dai fosfolipidi di membrana, è un enzima citosolubile che catalizza l'aggiunta di una molecola di ossigeno a livello di un doppio legame con formazione di un gruppo idroperossido. Ne consegue un riarrangiamento intramolecolare, con spostamento del doppio legame e cambiamento di configurazione da cis a trans:

Nelle cellule animali sono presenti tre principali forme di lipoossigenasi, la *5-lipoossigenasi*, *12-lipoossigenasi*, e *15-lipoossigenasi* a seconda dell'atomo di C dell'acido arachidonico e livello del quale è inserito l'O<sub>2</sub> (Fig. 22.47). A seconda delle cellule può essere espressa l'una e l'altra delle lipoos-

**Figura**  
**e ac**

siger  
li e l  
gli e  
epite  
le ce  
lari l  
12-li  
L



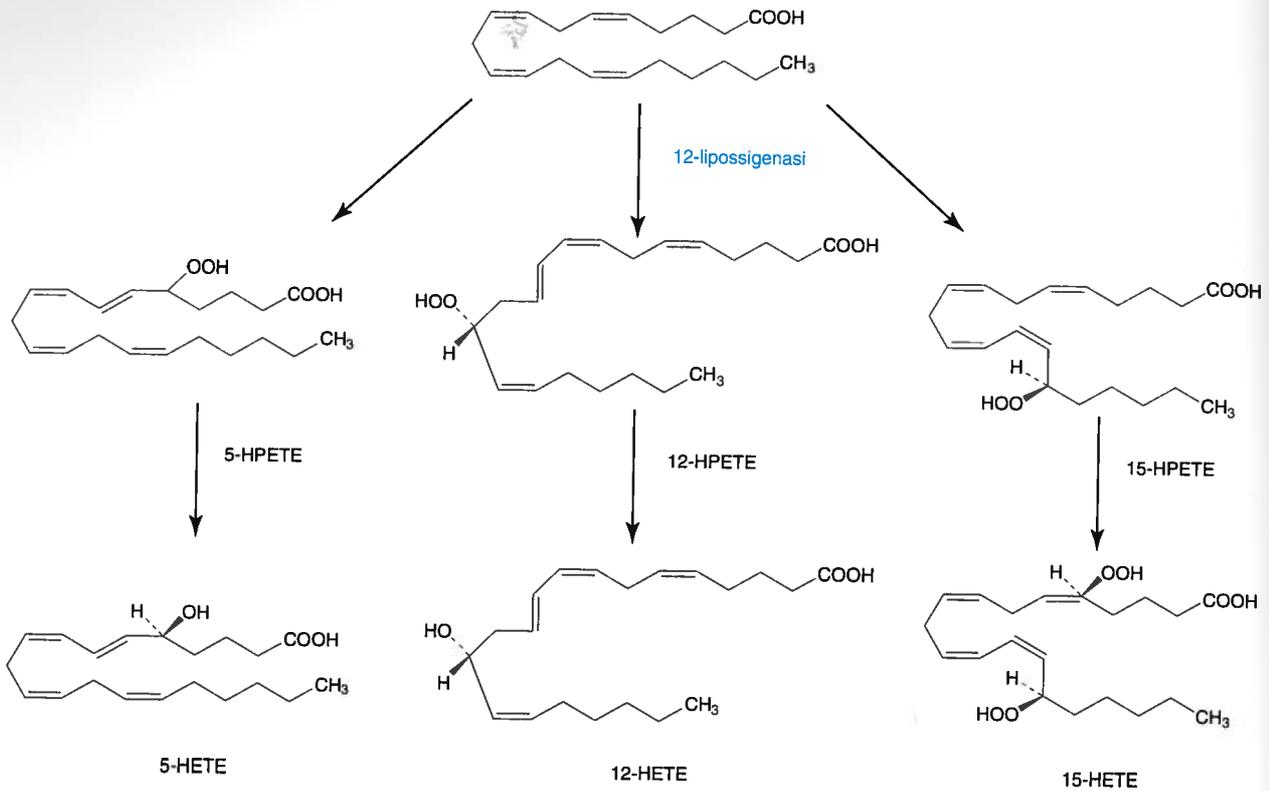
**Figura 22.46** Schema della biosintesi di alcune prostaglandine a partire da acido omo- $\gamma$ -linolenico e acido eicosapentaenoico

sigenasi. Per esempio i leucociti neutrofili e basofili e le mastcellule sono ricchi di 5-lipoossigenasi; gli eosinofili, i reticolociti, i linfociti e le cellule epiteliali tracheali di 15-lipoossigenasi; le piastrine, le cellule delle isole pancreatiche, le cellule muscolari lisce dei vasi e le cellule glomerulari renali di 12-lipoossigenasi.

Le tappe principali della biosintesi dei leucotrie-

ni e della lipossina LXA<sub>4</sub>, a partire dal 5-HPETE, sono illustrate nella Figura 22.48.

La conversione del 5-HPETE a LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub>, richiede l'intervento di specifiche sintetasi. Tra queste, particolare rilevanza ha la *LTC<sub>4</sub> sintetasi* che inserisce un resto di glutazione ridotto (attraverso il gruppo sulfidrilico del resto cisteinico) sul C-6 rompendo il ponte epossidico tra



**Figura 22.47** Principali forme di lipoossigenasi presenti nei tessuti animali ed eicosanoidi da esse prodotti a partire dall'acido arachidonico

C-5 e C-6 dell'LT<sub>4</sub>. Le sintetasi che intervengono successivamente rimuovono, sequenzialmente, un resto di acido glutamico e di glicina.

I prodotti formati a partire dall'acido arachidonico per ossidazione promossa dal citocromo P<sub>450</sub> includono epossidi (EE) di HETE e alcune forme di HETE, a funzione ancora ignota, con eccezione del 5,6-EET di cui è stata segnalata un'azione inibitoria sulla Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasi.

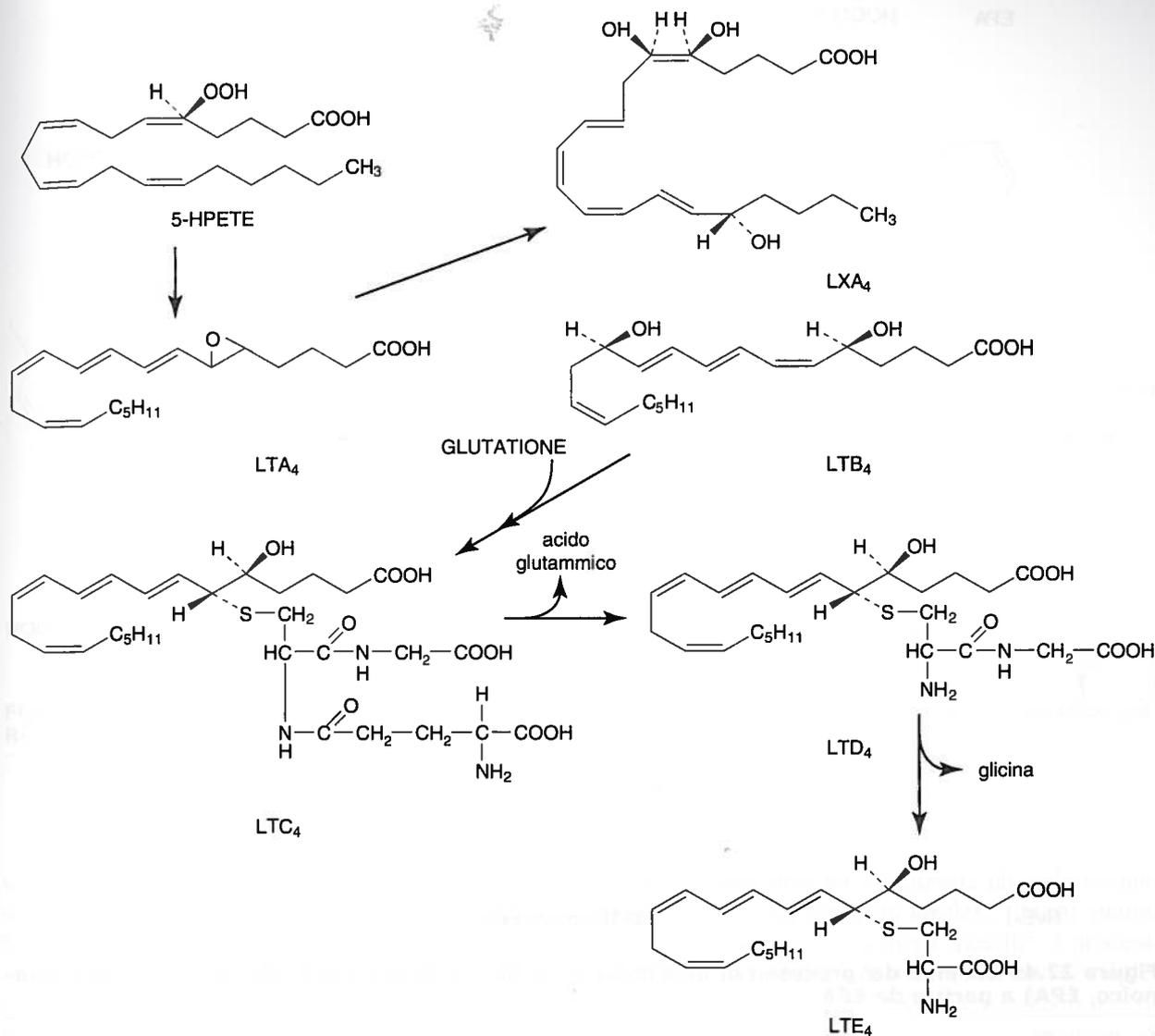
La biosintesi della *resolvina RvE1 (resolvina della serie "E" da EPA)*, a partire dall'acido eicosapentaenoico (Fig. 22.49) prevede prima l'ossigenazione sul C5 dal carbossile per opera della lipoossigenasi-5, e quindi l'eossidazione catalizzata dalle cicloossigenasi-2 con intervento del citocromo p450. Si forma il *5-epossi-18-HEPE*, che viene idrolizzato enzimaticamente a *RvE1*. Questa resolvina viene biosintetizzata dai neutrofilo-polimorfonucleati

Gli eicosanoidi hanno *vita molto breve* in quanto vengono inattivati in situ (attraverso processi riduttivi a livello dei doppi legami) oppure, una volta in circolo, nel tessuto polmonare. *Il catabolismo polmonare degli eicosanoidi è così rapido* che vi

vengono completamente demoliti dopo un solo passaggio attraverso il letto polmonare.

## Funzione

**Prostaglandine.** Esplicano una notevole varietà di azioni anche a concentrazioni molto basse (nano molari). Innanzitutto esse sono i mediatori naturali dell'infiammazione e sono coinvolte nella regolazione della temperatura corporea: i pirogeni attivano i processi di biosintesi delle prostaglandine, in particolare le PGF<sub>2</sub>, a livello ipotalamico, producendo ipertermia. Un secondo "target" delle prostaglandine è la muscolatura liscia, la cui contrazione può essere stimolata o inibita. Le PGE e le PGA, ad esempio, determinano vasodilatazione e broncodilatazione, le PGF vasocostrizione e broncocostrizione. *La PGF<sub>2</sub> e la PGE<sub>2</sub> inibiscono la mobilità ed il tono dell'utero non gravido, mentre stimolano la contrazione dell'utero gravido*, tanto da essere utilizzate in luogo della ossitocina nell'induzione del travaglio. Molte azioni delle prostaglandine sono mediate dal sistema adenilato ciclasa/cAMP/protei-



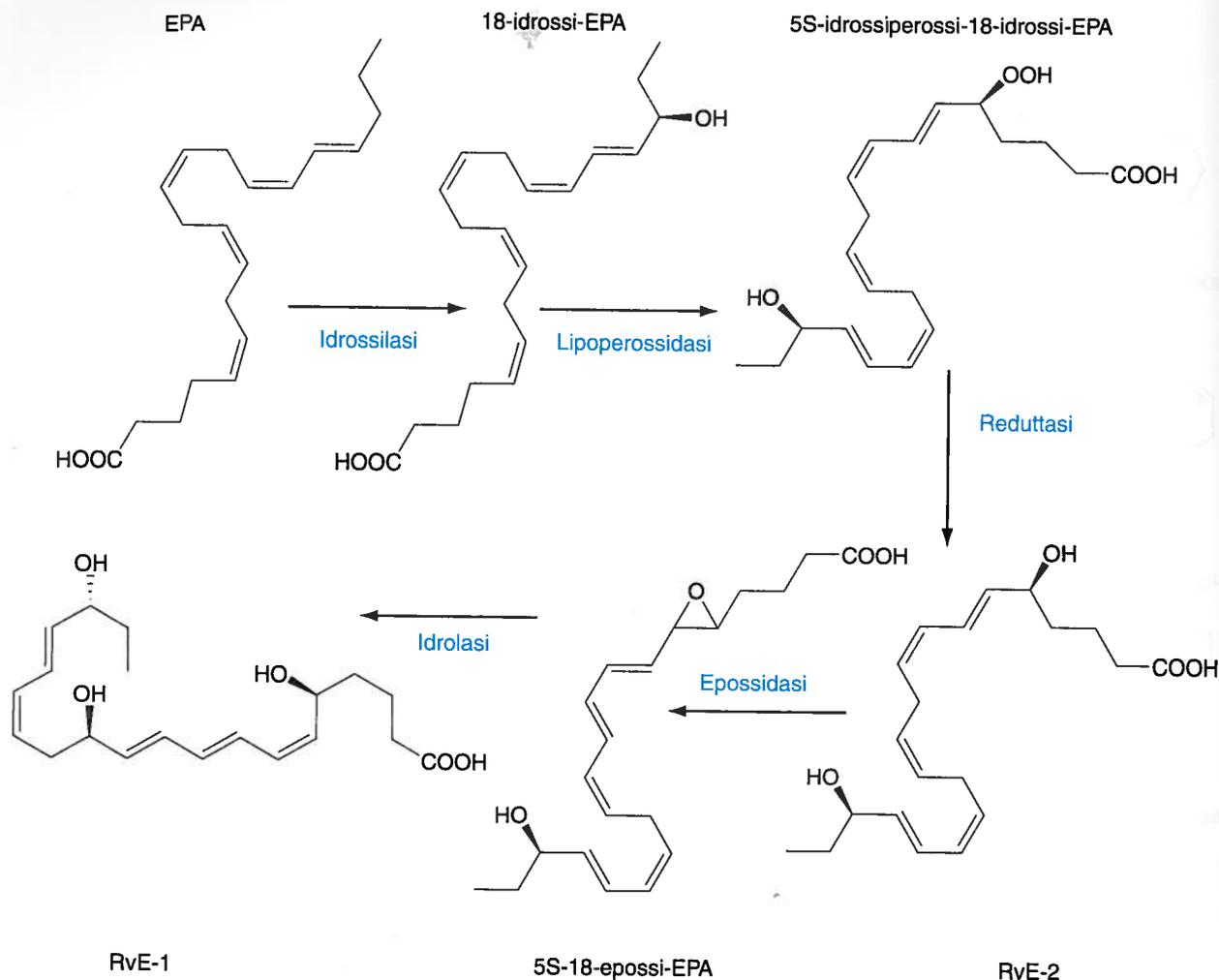
**Figura 22.48** Schema del processo di biosintesi dei leucotrieni e della lipossina LXA4 a partire dal 5-HPETE

ne chinasi A in senso sia attivatorio che inibitorio. È probabile un intervento diretto a livello delle proteine G implicate nel processo con azione modulatrice ("up" e "down") sulle subunità  $G_i$  e  $G_s$ .

*In molti tessuti le prostaglandine agiscono modulando l'azione degli ormoni sulla adenilato ciclasi, a volte amplificandone l'effetto, come nel caso del TSH sulla tiroide o dell'ACTH sulle ghiandole surrenali, a volte riducendolo (freno metabolico), come nel caso dell'adrenalina sul tessuto adiposo. A livello del sistema nervoso le prostaglandine possono modificare l'azione dei neurotrasmettitori.* Le PGE<sub>2</sub>, ad esempio, che vengono rilasciate nelle sinapsi del sistema neurovegetativo simpatico per stimolazione del nervo, inibiscono il rilascio

della noradrenalina nella stessa sinapsi e quindi la sua azione.

**Trombossani e prostacicline.** *Trombossani e prostacicline agiscono in modo antagonistico su alcune funzioni.* I trombossani (particolarmente il TXA<sub>2</sub>), sintetizzati nelle piastrine, hanno azione vasoconstrictrice, specie sul distretto coronarico, fortemente aggregante le piastrine, ed ipertensiva. Per contro le prostacicline, quali la PGI<sub>2</sub> e la PGI<sub>3</sub>, prodotte dalle pareti dei vasi, hanno azione vasodilatante, antiaggregante ed ipotensiva. Da un giusto bilancio di queste azioni antagoniste deriva la condizione di normalità fisiologica.



**Figura 22.49** Schema del processo di biosintesi di resolvine della serie E (da acido eicosapentaenoico, EPA) a partire da EPA

Rv: resolvina.

**Leucotrieni e lipossine.** Formatisi abbondantemente nei globuli bianchi (dove il nome) i leucotrieni facilitano la chemotassi, i processi infiammatori e le reazioni allergiche. L' $LTC_4$  e  $LTD_4$  sono i componenti attivi della *sostanza dell'anafilassi a lenta reattività (SRS-A)*. Essi hanno un'azione vasocostrittiva bronchiolare 1000 volte superiore a quella esercitata dall'istamina. I leucotrieni facilitano il rilascio di liquido da parte dei piccoli vasi sanguigni ed hanno effetto costrittore sulle arterie coronariche. L' $LTB_4$  esercita spiccata azione chemotassica di neutrofili ed eosinofili nelle sedi di infiammazione.

Le lipossine esercitano azione vasocostrittiva e hanno un ruolo immunodepressivo. La lipossina A stimola la chemotassi e la formazione dell'anione superossido nei leucociti neutrofili in corso di fagocitosi, e causa contrazioni della muscolatura liscia dei vasi. Si ritiene che queste azioni siano correlate

con la sua capacità di attivare la proteina chinasi C. Ciò spiega la patogenesi dell'asma allergica indotta da determinati allergeni (pollini) o altri agenti. Questi agirebbero stimolando a livello polmonare la formazione di leucotrieni.

**Resolvine.** Le resolvine svolgono un ruolo attivo nel risolvere lo stato infiammatorio facilitando il riassorbimento degli essudati, promuovendo la rimozione di leucociti apoptotici ed esercitando azione antibatterica.

## DOCOSANOIDI: RESOLVINE, PROTETTINE E NEUROPROTETTINE

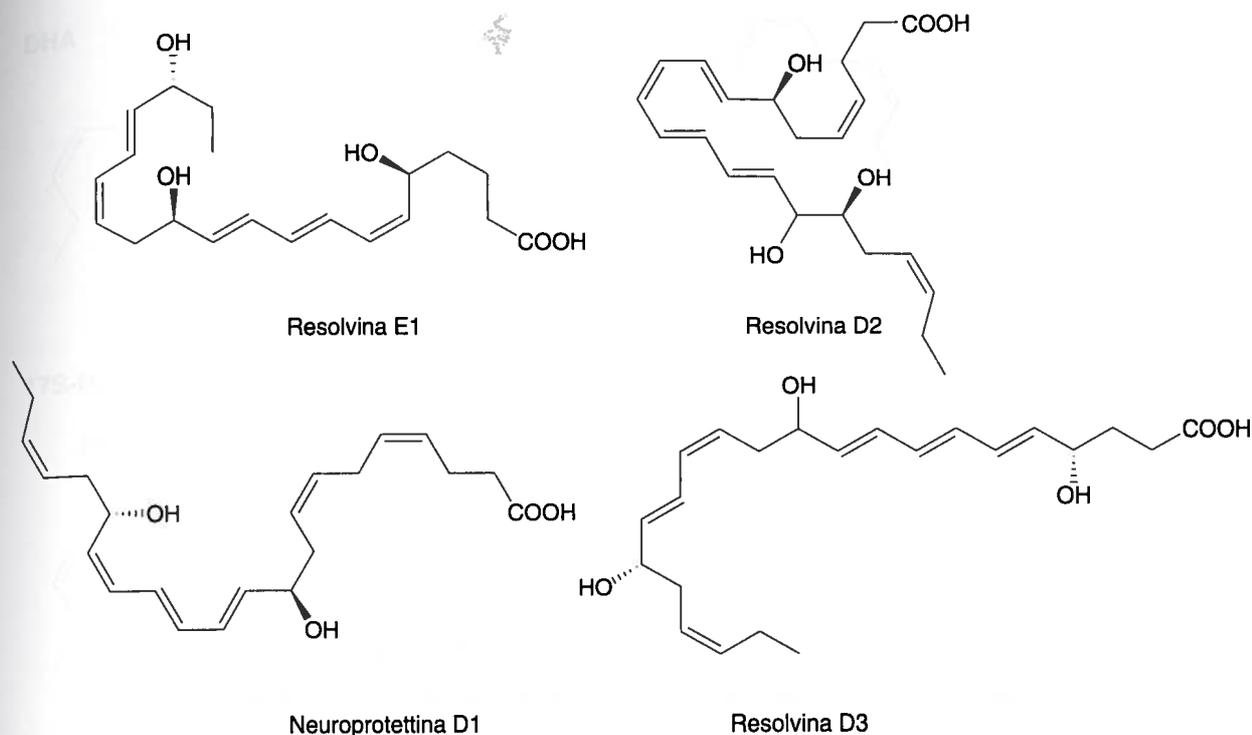
Con il termine *docosanoidi* si intendono i deri-

Fig  
Res

vati  
so e  
tene  
nei  
azic  
mol  
tivi  
resc  
mer  
tanc  
effe

doc  
cia:  
tine  
Mc  
no  
ni s  
sti

DE  
que  
cal  
DI  
me



**Figura 22.50** Struttura di alcuni docosanoidi: Resolvina E1 (derivata dall'EPA), Resolvina D2, Resolvina D3 e Neuroprotettina D1, queste tre derivate dal DHA

vati dell'acido docosaesaenoico (DHA), acido grasso essenziale a 22 atomi di C, della serie  $\omega$ -3, contenente 6 doppi legami. Il DHA viene incorporato nei fosfolipidi, dai quali può essere liberato per azione della fosfolipasi A<sub>2</sub> a seguito di precise stimolazioni, ed essere trasformato in composti bioattivi identificati molto recentemente: si tratta delle *resolvine*, *protettine* e *neuroprotettine*, particolarmente efficaci nel promuovere la risoluzione spontanea dello stato infiammatorio e nel contrastare gli effetti della ipossia e dello stress ossidativo.

**Struttura chimica e metabolismo dei principali docosanoidi.** La struttura chimica di componenti di ciascuna famiglia di docosanoidi (resolvine, protettine e neuroprotettine) è riportata nella Fig. 22.50. Molto importanti, ai fini delle attività bioattive, sono le sequenze dei doppi legami e le configurazioni steriche, per cui solo alcuni isomeri sono provvisti di attività.

La biosintesi di alcune resolvine, a partire da DHA è illustrata schematicamente nella Fig. 22.51; quella di protettine, in particolare la protettina a localizzazione nel tessuto nervoso (*neuroprotettina D1*) nella Fig. 22.52. Le reazioni di sintesi fondamentali sono: ossigenazione, catalizzate da lipo-

ssigenasi; epossidazioni, catalizzate da ciclo-ossigenasi; idrolisi, catalizzate da idrolasi. Questi enzimi sono substrato e stero-isomero specifici. I processi di inattivazione dei docosanoidi, ancora incompletamente noti, prevedono comunque riduzioni a livello dei doppi legami, e frammentazioni.

## Funzione

Come già accennato sopra le resolvine svolgono un ruolo antiinfiammatorio consistente nello stimolare la spontanea tendenza alla risoluzione dello stato infiammatorio una volta rimossa la causa che lo ha procurato. Pertanto esse promuovono: l'assunzione e la degradazione di neutrofilii apoptotici dal sito infiammatorio da parte dei macrofagi; l'arresto della migrazione transendoteliale dei neutrofilii; l'inibizione della trascrizione indotta dai fattori proinfiammatori TNF- $\beta$  e IN-1 $\alpha$ ; il riassorbimento dell'essudato infiammatorio; la riduzione della vasoostruzione e neo-vascularizzazione dell'occhio. Le protettine inibiscono l'espressione di geni proinfiammatori, incentivano l'espressione delle proteine anti-apoptotiche della famiglia Bcl-2, Bcl-xl

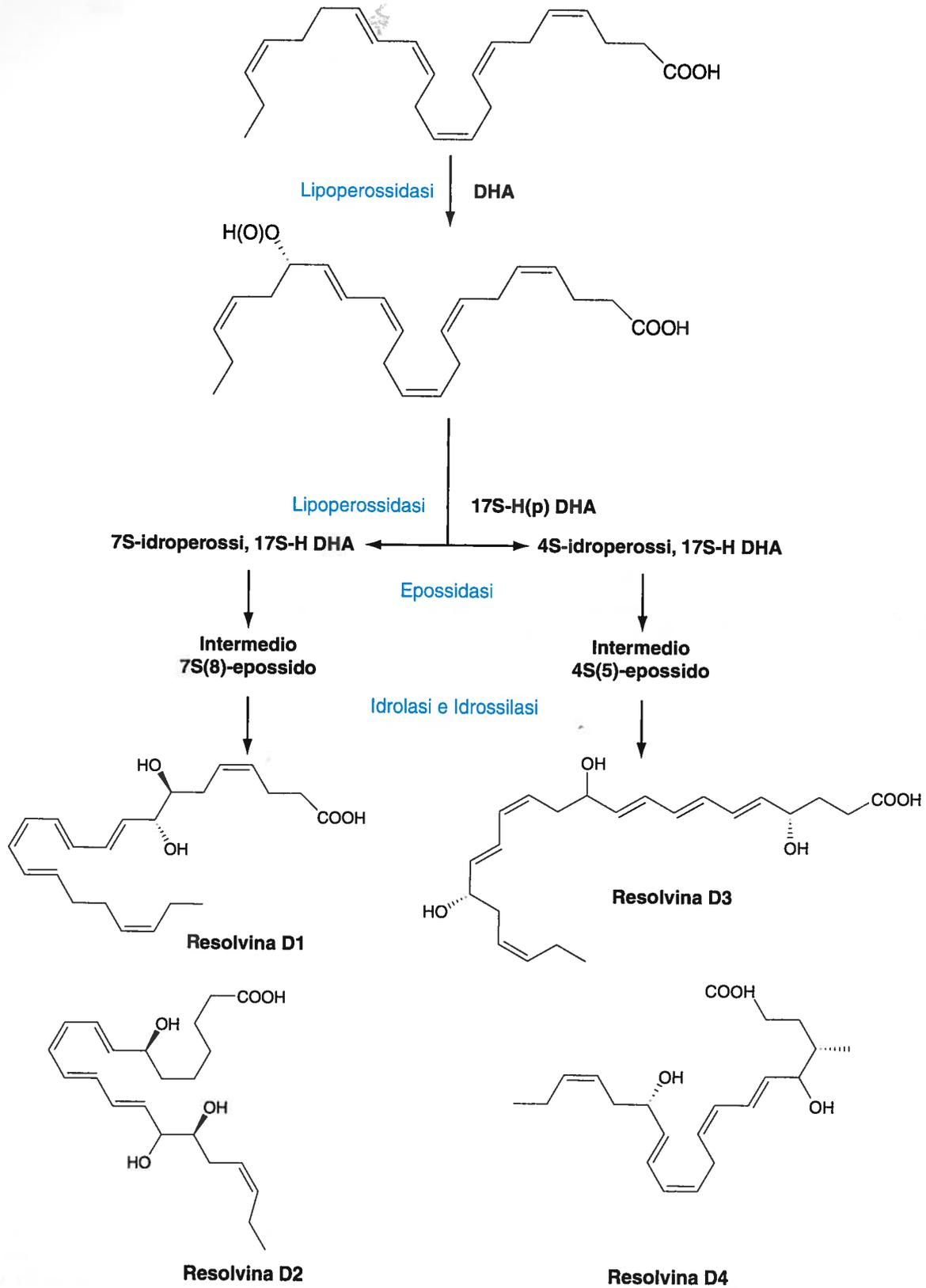
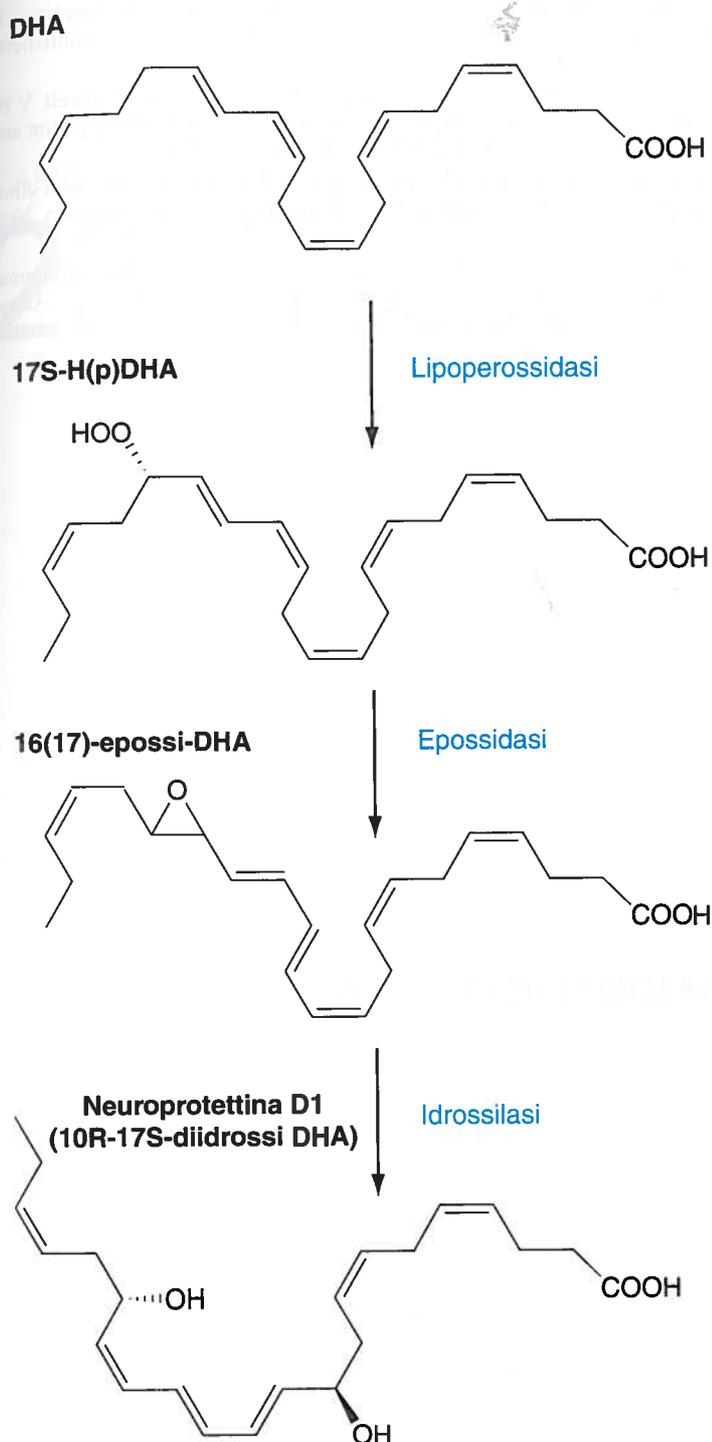


Figura 22.51 Schema del processo di biosintesi di alcune resolvine della serie D (da acido docosaesaenoico, DHA) a partire da DHA

DF  
17  
16  
e in  
ins  
Bl  
I.



**Figura 22.52 Schema del processo di biosintesi di protettine: la neuroprotettina D1**

e incrementano le capacità di difesa cellulare contro insulti da ipossia e da stress ossidativo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Samuelson B., (1981) - Prostaglandins, Thromboxanes and Leukotrienes: formation and biological role. Harvey Lectures 7S.
2. Williams R.H., (1981) - Textbook of Endocrinology. WB Saunders, Philadelphia.
3. Miller W.L. (1988) - Molecular biology of steroid hormone biosynthesis. Endocr. Rev. 9: 295.
4. Baulieu E.E. e Kelly P.A. (1990) - Hormones: from molecules to disease. Herman Chapman and Hall, New York, London.
5. Funder J.W. (1990) - Target tissue specificity of mineral corticoids. Trends Endocr. Met. 1 : 145.

6. Montgomery R, Conway T.W., Spector A.A. (1990) - *Biochemistry: a case oriented approach*. Fifth Edition. C.V.Mosby Company, St. Louis.
7. Caron M.G., Lefkowitz R.J. (1993) - Catecholamine receptors: structure, function and regulation. *Recent Progr. Horm. Res.* 48: 277.
8. Tsai M.J., O'Malley B.W. (1994) - Molecular mechanism of action of steroid/thyroid receptor super family members. *Annu. Rev. Biochem.* 63: 451.
9. Goetzel E.J., An S., e Smith W.L. (1995) - Specificity of expression and effects of eicosanoid mediators in normal physiology and human diseases. *FASEB J.* 9: 1051.
10. Garrett R.H. e Grisham C.M. (1999) - *Biochemistry*, II Edition, Saunders Harcourt Brace College Publishers, Orlando.
11. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. (2000) - *Harper's Biochemistry*, 25th Edition, Appleton and Lange/McGraw-Hill Publishers, New York.
12. Devlin T. M. (2002) - *Textbook of Biochemistry with clinical correlations*. Vth Edition, Wiley - Liss Publication, New York.
13. Serhan C.N., Yacoubian S. e Yang R. (2008) Anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediators. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 3: 279