

SISTEMA ENDOCRINO-generalità

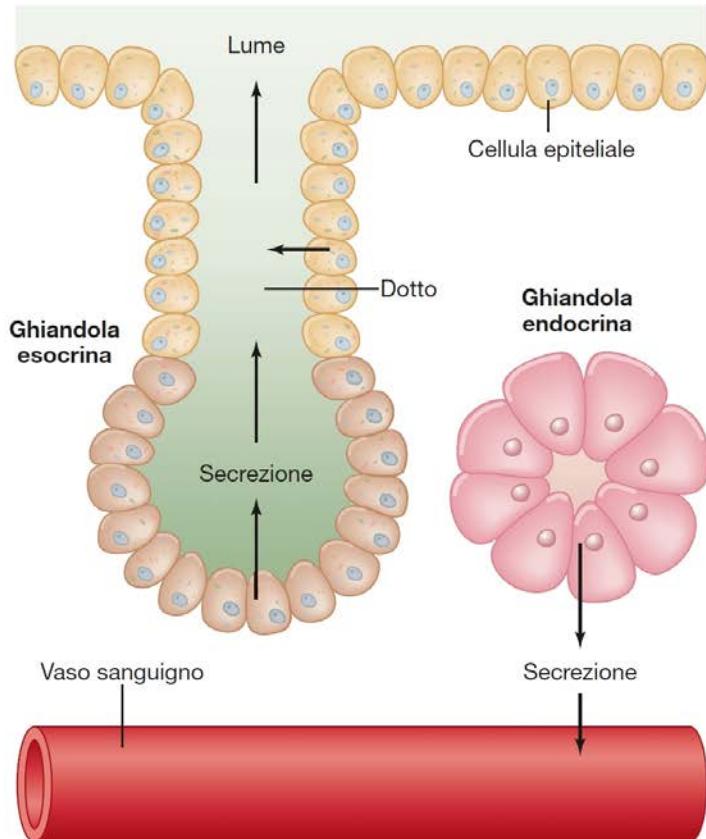
Il sistema endocrino è costituito da **ghiandole endocrine e cellule specializzate** (rene, fegato, cuore, stomaco) nel rilascio di **ORMONI** nel circolo sanguigno

ORMONE: composto secreto e trasportato dal sangue capace di legarsi a recettori localizzati su cellule distanti dal sito di rilascio dell'ormone stesso

La selettività è garantita dal recettore (di membrana o intracellulare) sulla cellula bersaglio

La risposta all'ormone include:
regolazione dello sviluppo e crescita corporea, riproduzione,
metabolismo, omeostasi del glucosio ed elettroliti, risposta allo stress..

GHIANDOLE ENDOCRINE/ESOCRINE



Ghiandola esocrina: riversa il prodotto all'interno di un dotto, tramite cui il secreto può fuoriuscire dal corpo (sudore) oppure essere riversato in un altro organo (ad esempio intestino).

Ghiandola endocrina: priva di dotti, costituita da cellule epiteliali ad attività secretoria; rilascia gli ormoni nell'interstizio e di qui diffondono nel sangue.

Ghiandole endocrine: pancreas, tiroide e paratiroidi, surrene, timo, gonadi, ipofisi, epifisi.

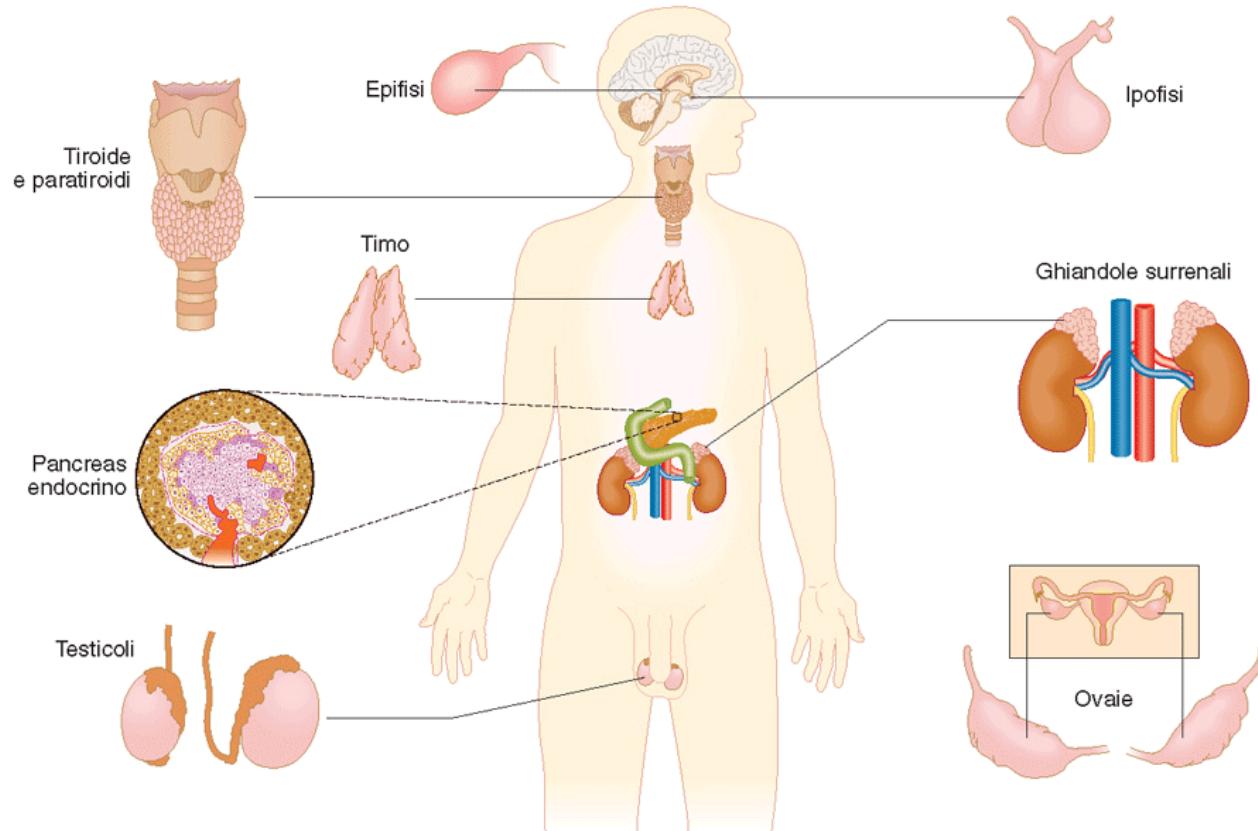


Figura 20.1 Localizzazione anatomica delle principali ghiandole endocrine.

Organi/tessuti	Ormoni/neuropeptidi	Tessuti e cellule endocrine che rilasciano ormoni
Ghiandole endocrine classiche		
Adenoipofisi	LH, FSH, ACTH, TSH, STH, prolattina	Ghiandola pineale Melatonina
Tiroide	Tiroxina (T_4), triiodotironina (T_3)	Ipotalamo a) <i>releasing- e inhibiting-hormones</i> (GnRH, GHRH, CRH, TRH, somatostatina)
Paratiroide	Paratormone (PTH)	b) vasopressina/adiuretina (ADH), ossitocina (vengono secreti nella neuroipofisi)
Isole di Langerhans (pancreas)	Insulina, glucagone, somatostatina, polipeptide pancreatico	Altre regioni del SNC Tutti i neuropeptidi (Tab. 16.4)
Corticale del surrene	Mineralcorticoidi, glucocorticoidi, androgeni	Cellule C della tiroide Calcitonina
Midollare del surrene	Adrenalina, noradrenalina, encefalina	Epitelio polmonare Quasi tutti i neuropeptidi (Tab. 16.4)
Ovaio	Estrogeni, gestageni, inibina, relaxina, activina, follicolostatina	Atri cardiaci Atriopeptina = peptide atriale natriuretico (ANP)
Testicolo	Androgeni, inibina	Fegato Angiotensinogeno*, IGF I, IGF II ("somatomedine")
Placenta	hCG, hPL, progesterone, estrogeni	Apparato gastrointestinale Gastrina, colecistochina, secretina, GIP, VIP, motilina, somatostatina, encefaline, tachichinine, grelina, PYY
		Rene Renina**, eritropoietina, calcitriolo
		Adipociti Leptina
		Sistema immunitario Ormoni del timo, citochine
		"Ormoni tissutali" Eicosanoidi, istamina, serotonina, o mediatori bradichinina

CLASSIFICAZIONE DEGLI ORMONI

- **ORMONI AMINICI** (idrosolubili): adrenalina e noradrenalina (prodotte dalla midollare del surrene), dopamina (prodotta dall'ipotalamo), ormoni tiroidei (ghiandola tiroidea)
- **ORMONI PEPTIDICI** (idrosolubili), inizialmente sintetizzati nei ribosomi (preproormoni)
- **ORMONI STEROIDEI** (liposolubili): prodotti dalla corteccia surrenale (ormoni corticosurrenalici), ormoni prodotti dalle gonadi, dalla placenta (durante la gravidanza), metaboliti vitamina D (1,25-diidrossivitamina D), derivati dal metabolismo del colesterolo

ORMONI AMINICI

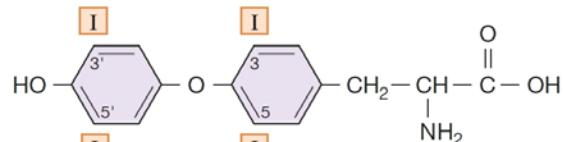
Sono derivati da modificazioni di aminoacidi

Precursore: TIROSINA

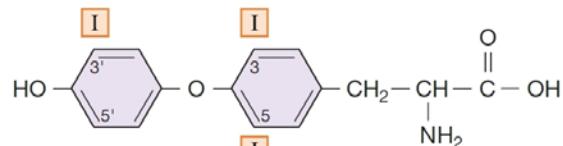
- Ormoni **tiroidei** (prodotti dalla tiroide) **T3, T4**
- **Catecolamine** (adrenalina e noradrenalina) prodotte dalla ghiandola surrenale
- **Dopamina** (prodotta dall'ipotalamo)

Precursore: TRIPTOFANO

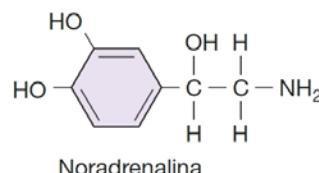
- **melatonina**



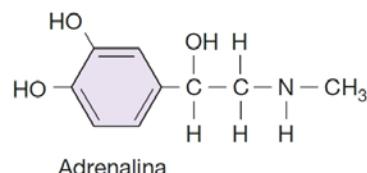
3, 5, 3', 5'- Triiodotironina (tiroxina, T₄)



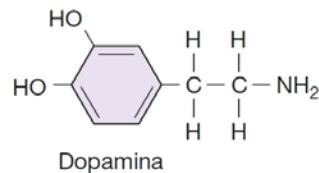
3, 5, 3'- Triiodotironina (T₃)



Noradrenalina



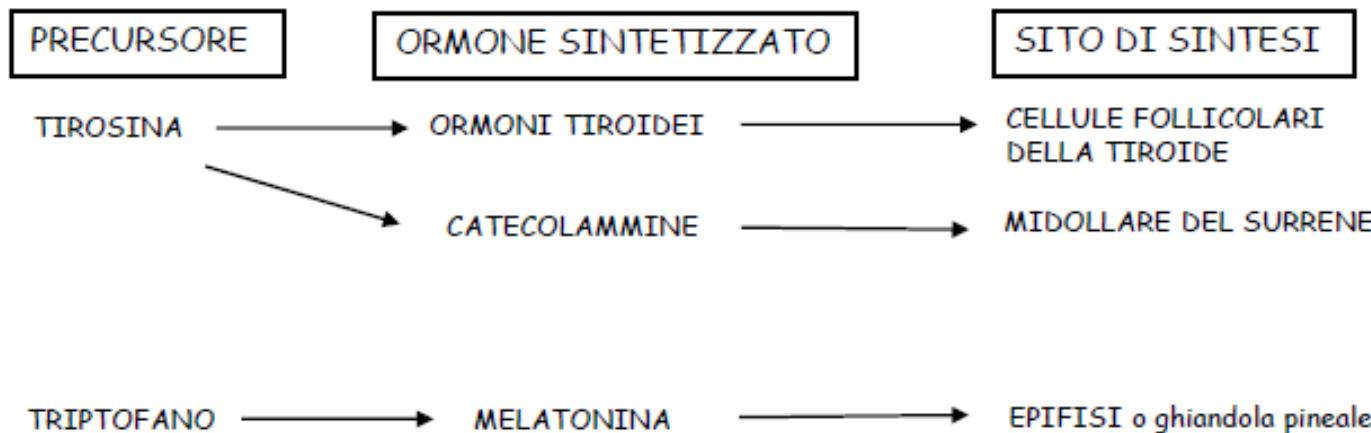
Adrenalina



Dopamina

Figura 11.2 Strutture chimiche degli ormoni aminici: tiroxina e triiodotironina (ormoni tiroidei), noradrenalina, adrenalina e dopamina (catecolamine). I due ormoni tiroidei variano per un solo atomo di iodio, una differenza indicata dalle abbreviazioni T₃ e T₄. Le posizioni degli atomi di carbonio negli anelli di T₃ e T₄ sono numerate; ciò fornisce le basi per il nome completo di T₃ e di T₄, come mostrato nella figura. T₄ è il principale prodotto di secrezione della tiroide ma viene attivato nel tessuto bersaglio per formare T₃ che è molto più potente.

DOVE E COME: gli ormoni amminici derivano da modificazioni enzimatiche di precursori normalmente presenti in circolo ed è l'attività di questi enzimi il fattore limitante la produzione dell'ormone.

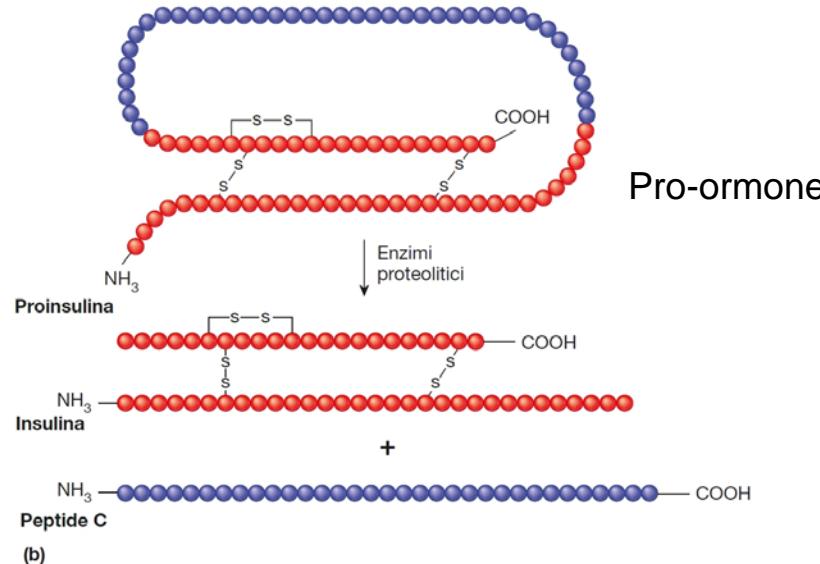
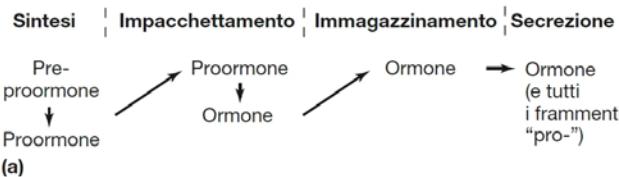
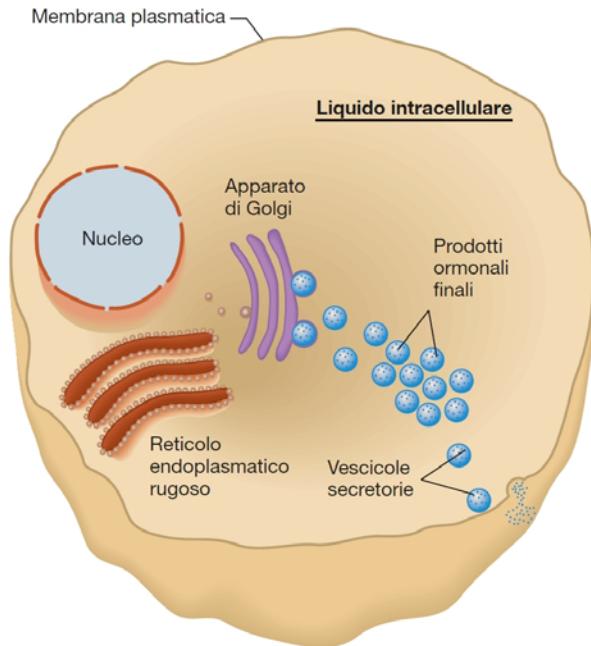


NOTA BENE: gli ormoni amminici sono mantenuti in deposito all'interno della cellula e sono liberati in risposta ad uno stimolo appropriato

+

Lo stimolo oltre ad indurre la liberazione induce anche la neosintesi agendo su enzimi specifici.

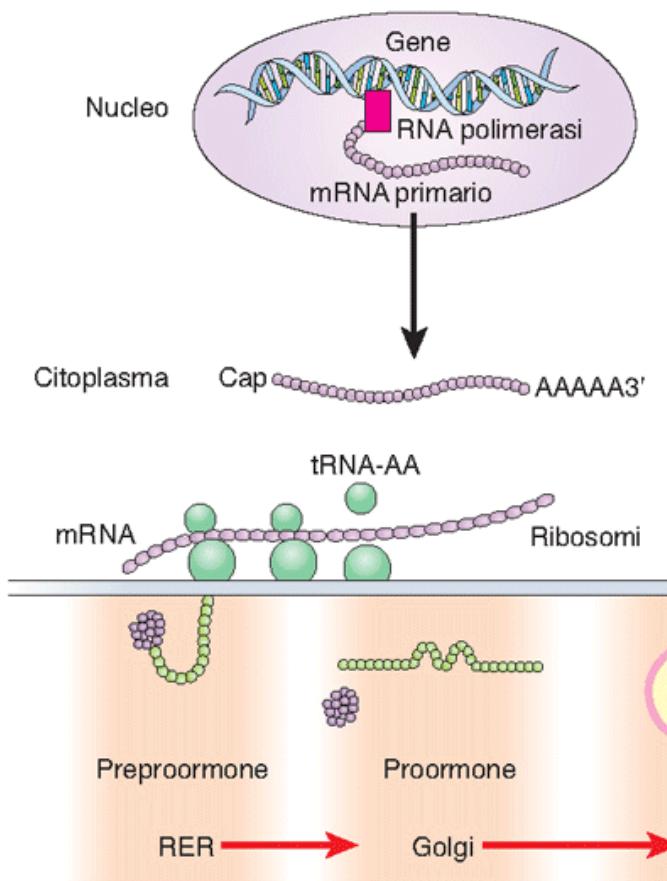
ORMONI PEPTIDICI



Hanno dimensioni variabili, che variano da pochi aminoacidi (piccoli peptidi) a grosse proteine.

Sintetizzati dai ribosomi delle cellule endocrine come **preproormoni**, subiscono un taglio proteolitico nel RE rugoso (**proormoni**); si accumulano nel Golgi (modificazione post-traduzionale) dove sono impacchettati in vescicole come ormoni, dopo aver subito un taglio (es. sintesi di insulina nel pancreas).

Il rilascio avviene per esocitosi (secrezione regolata)



- dal DNA viene sintetizzato mRNA
- Sintesi del pre-proormone dal mRNA
- Sintesi del proormone nel RE
- Proormone raccolto nei granuli dell'apparato del Golgi e scisso per formare l'ormone
- Liberazione dell'ormone per esocitosi

ORMONI STEROIDEI

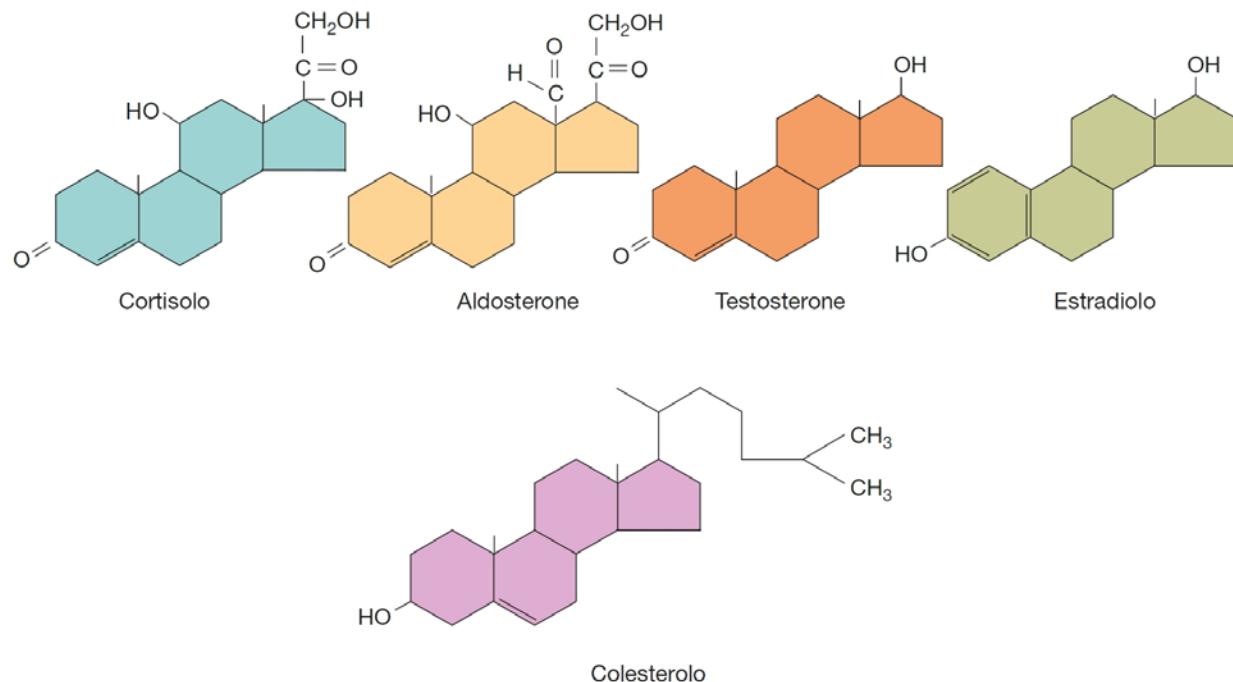
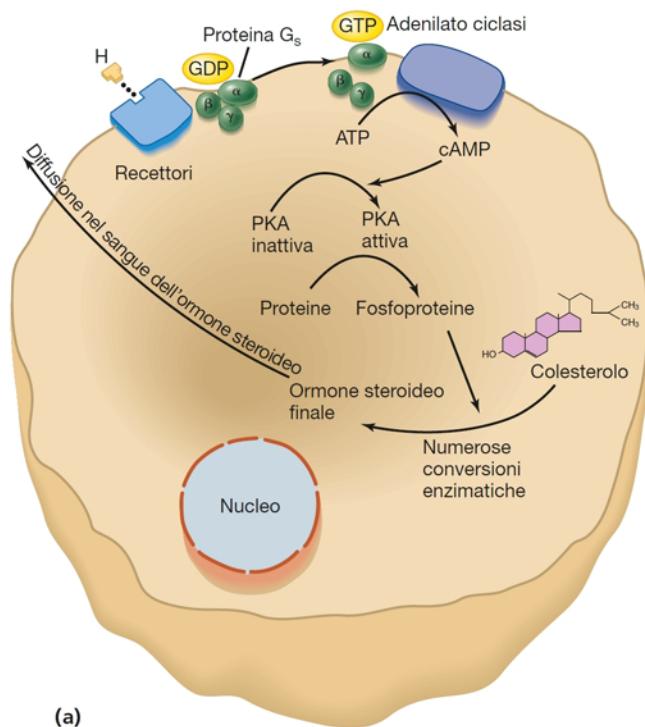


Figura 11.4 Strutture di alcuni tipici ormoni steroidei e loro similitudine con la struttura del colesterolo.

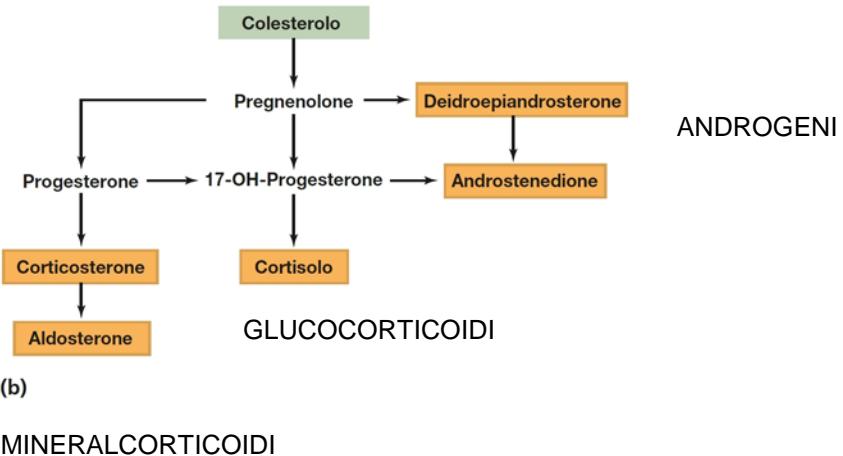
Lipofili, prodotti dalla **ghiandola surrenale**, dalle **gonadi** (testicoli ed ovaie), dalla **placenta** (gravidanza).

Anche la **VITAMINA D** è un ormone steroideo. Può essere assunta con la dieta oppure sintetizzata dalla pelle per fotobiogenesi a partire dal 7-deidrocolesterolo.

SINTESI DEGLI ORMONI STEROIDEI



(a)



La steroidogenesi ha come precuratore comune il **colesterolo**.

Gli ormoni steroidei non sono accumulati in vescicole ma diffondono attraverso la membrana plasmatica nel torrente circolatorio.

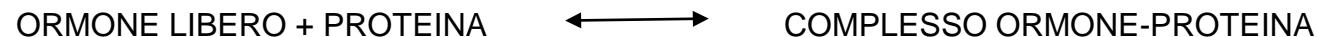
Non hanno alta solubilità nel sangue, ma si legano in modo reversibile a proteine trasportatrici, come ad esempio l'albumina.

TRASPORTO DEGLI ORMONI NEL SANGUE

La maggior parte degli ormoni peptidici e quelli catecolaminici sono idrosolubili: si trovano disolti nel plasma.

Gli ormoni steroidei e tiroidei (poco solubili), sono principalmente legati a proteine plasmatiche (in piccola concentrazione sono anche disolti nel plasma).

La forma libera è responsabile dell'interazione col recettore (diffonde attraverso i capillari e raggiunge la cellula bersaglio). Quando si trovano nella forma legata a proteine non possono interagire col recettore.



Al diminuire della concentrazione di ormone libero, si dissocia quella legato alla proteina in modo che le due frazioni siano sempre in equilibrio

METABOLISMO ED ESCREZIONE DEGLI ORMONI

Dopo che un ormone ha agito sulla cellula bersaglio, la sua concentrazione plasmatica deve essere ripristinata.



La concentrazione dell'ormone nel sangue dipende da:

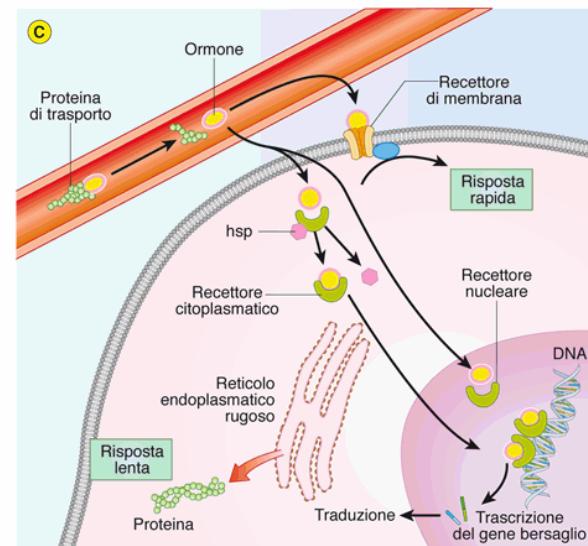
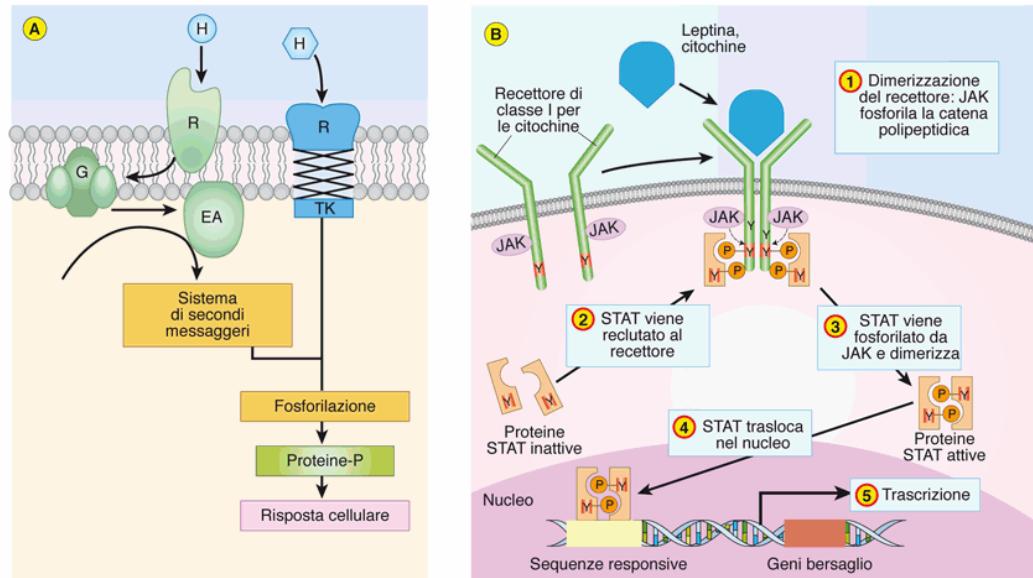
- Velocità di secrezione dalla ghiandola
- Velocità di rimozione dal sangue (clearance), per via metabolica o tramite escrezione (rene e fegato).

MECCANISMO D'AZIONE DEGLI ORMONI

I recettori per messaggeri chimici idrosolubili (ormoni peptidici e catecolamine) sono localizzati sulla membrana plasmatica delle cellule bersaglio.

I recettori per messaggeri chimici liposolubili (ormoni steroidei e tiroidei) sono proteine localizzate all'interno delle cellule bersaglio.

Ormoni proteici e catecolamine si legano ad un recettore di membrana (R), che può attivare proteine G o avere attività TK.



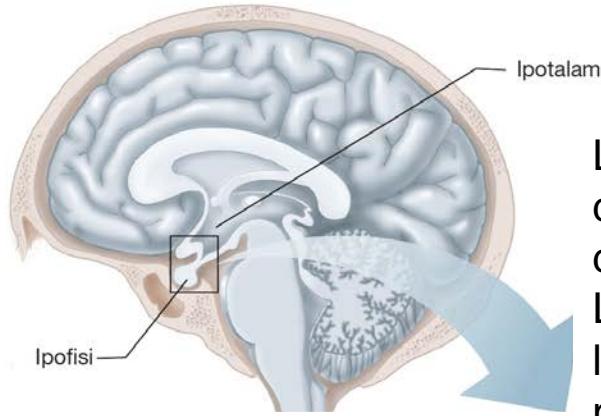
Ormoni steroidei e tiroidei si legano a recettori intracellulari o nucleari. Il legame dell'ormone al recettore causa il distacco di una proteina inattivante (hsp). A livello nucleare viene attivata la trascrizione genica.

Leptina e citochine si legano ad un recettore di membrana che dimerizza ed attiva la via di JAK (Janus kinase) e STAT (signal transducers activators transcription).

Figura 20.7 Rappresentazione schematica del meccanismo d'azione ormonale. (A) Ormoni proteici e catecolamine: il legame dell'ormone al recettore di membrana (R) attiva, a seconda del tipo di recettore, differenti vie di trasduzione del segnale. Queste possono utilizzare proteine G, enzimi amplificatori del segnale (EA) e secondi messaggeri, oppure comportare l'auto-attivazione del recettore stesso per fosforilazione su residui tirosinici (TK). In entrambi i casi si attivano per fosforilazione delle proteine cellulari che innescano la risposta cellulare. (B) Leptina e altre citochine: il legame con l'ormone causa la dimerizzazione del recettore e l'attivazione della via JAK-STAT di trasduzione del segnale intracellulari (JAK, Just Another Kinase o Janus Kinase; STAT, Signal Transducers and Activators Transcription). (C) Ormoni steroidei e tiroidei: questi ormoni si legano a recettori intracellulari che si trovano nel citoplasma o nel nucleo in forma inattiva, legati a proteine inattivanti (hsp). Il legame dell'ormone al recettore causa il distacco delle hsp, l'eventuale traslocazione nel nucleo, la dimerizzazione del recettore, il legame al DNA e l'attivazione della trascrizione genica (risposta lenta). Per gli ormoni gonadici sono stati descritti anche dei "recettori di membrana" accoppiati ad alcune chinasi proteiche responsabili di risposte rapide che non comportano la trascrizione genica.



IPOTALAMO E IPOFISI



L'**IPOFISI (ghiandola pituitaria)** si trova in una tasca dell'osso sfenoide posto alla base del cervello, poco al di sotto dell'ipotalamo.

L'ipofisi è connessa all'**IPOTALAMO** tramite l'**infundibolo**, un peduncolo che contiene fibre nervose e piccoli vasi sanguigni.

Nell'uomo l'ipofisi è costituita da 2 lobi adiacenti:

- Lobo anteriore (**adenoipofisi** o ipofisi anteriore). Deriva embriologicamente da un'invaginazione della faringe (tasca di Rathke)
- Lobo posteriore (**neuroipofisi** o ipofisi posteriore, estensione neuronale dell'ipotalamo).

Eminenza mediana:
congiunzione tra
ipotalamo ed infundibolo

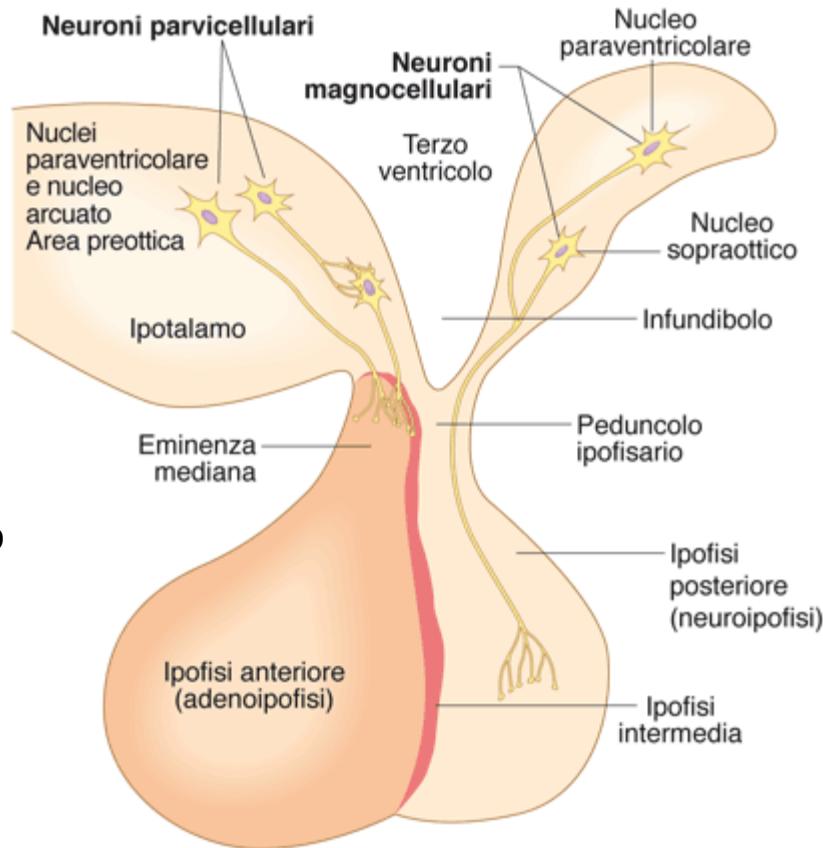


Figura 21.4 Visione schematica dell'unità ipotalamo-ipofisi e topografia dei neuroni magnocellulari e parvicellulari.

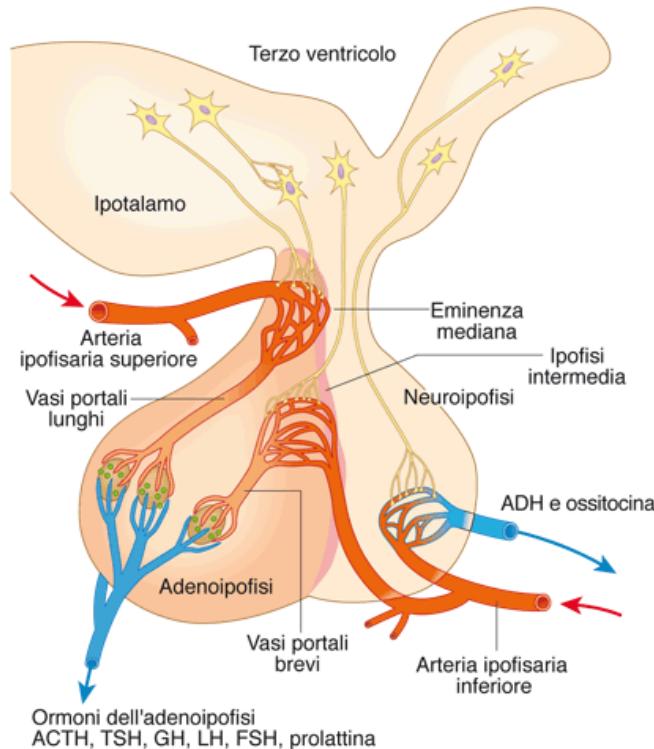
Gli assoni di due nuclei ipotalamici (sopraottico e paraventricolare), passando attraverso il peduncolo ipofisario, terminano nell'ipofisi posteriore, vicino ai capillari, dove rilasciano ormoni.

A livello dell'eminenza mediana si forma il sistema portale ipotalamo-ipofisario.

Il sistema portale comprende 2 reti di capillari:

- 1) Capillari ipotalamo-ipofisari
- 2) Capillari adenoipofisari

In questo modo gli ormoni sintetizzati nei corpi cellulari dei neuroni ipotalamici agiscono sull'ipofisi anteriore bypassando la circolazione sistemica.



ORMONI SECRETI DAI NEURONI PARVICELLULARI

I neuroni parvicellulari producono e secernono gli ormoni ipofisiotropi:

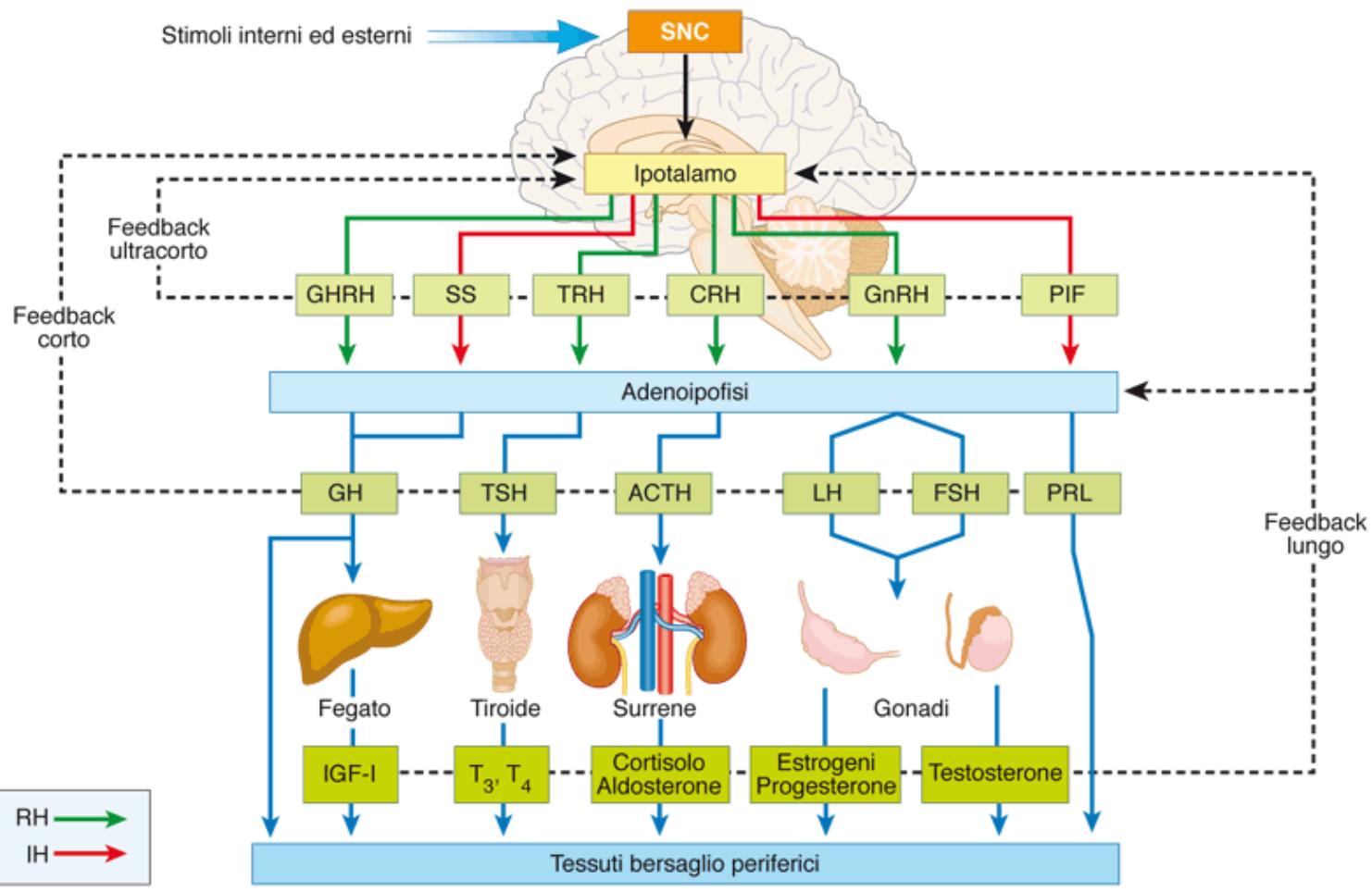
- Fattori di rilascio della tireotropina (TRH)
- Fattori di rilascio delle gonadotropine (GnRH)
- Fattori di rilascio dell'ormone della crescita, somatotropina (GHRH)
- Fattori di rilascio della corticotropina (CRH)
- Dopamina (neuroni del nucleo arcuato)

RILASCIO ORMONALE DALL'ADENOIPOFISI

L'adenoipofisi secerne almeno 8 ormoni, di cui 6 (tutti peptidici) hanno funzione nota:

- **Ormone follicolo stimolante (FSH)**
- **Ormone luteinizzante (LH)**
- **Ormone della crescita (GH)**
- **Ormone stimolante la tiroide o tireotropina (TSH)**
- **Prolattina**
- **Ormone adenocorticotropo (ACTH)**

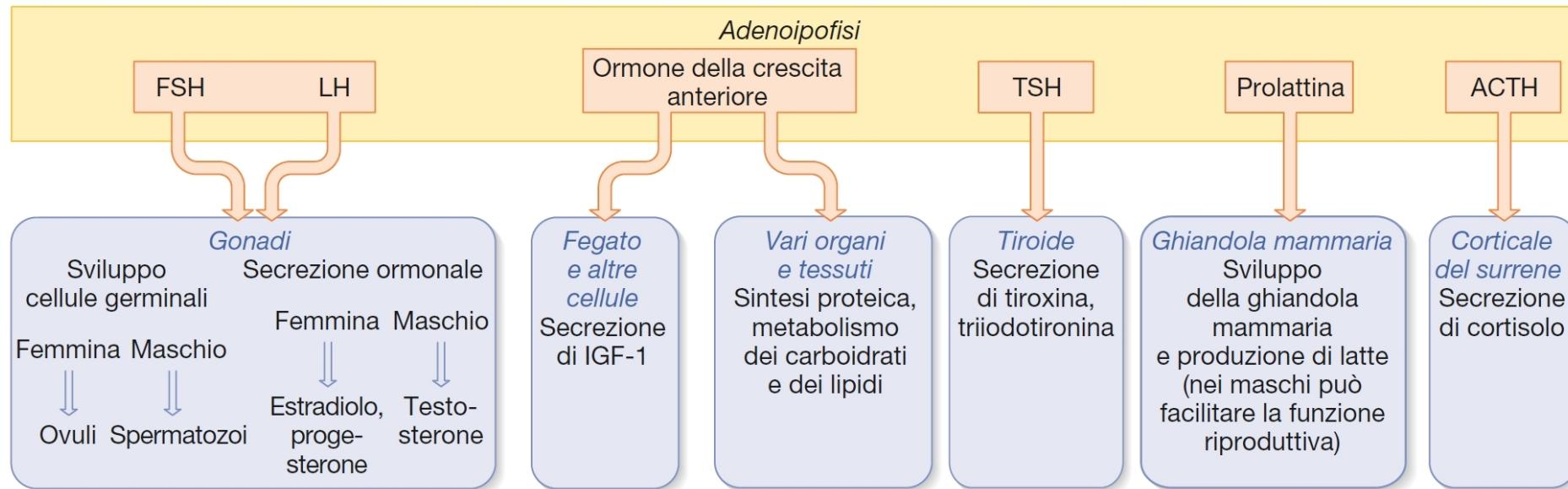
Gli altri due: beta-lipotropina (mobilizza il grasso mettendolo in circolo per fornire energia) e beta-endorfina (effetto analgesico), ruolo non chiaro.



 **Figura 21.7** Neurormoni ipofisiotropi e assi endocrini.

- Ormone follicolo stimolante (FSH)
- Ormone luteinizzante (LH)
- Ormone della crescita (GH)
- Ormone stimolante la tiroide o tireotropina (TSH)
- Prolattina PRL
- Ormone adenocorticotropo (ACTH)
- Fattori di rilascio della tireotropina (TRH)
- Fattori di rilascio delle gonadotropine (GnRH)
- Fattori di rilascio dell'ormone della crescita, somatotropina (GHRH)
- Fattori di rilascio della corticotropina (CRH)
- SS somatostatina
- PIF (dopamina): fattore inibente prolattina

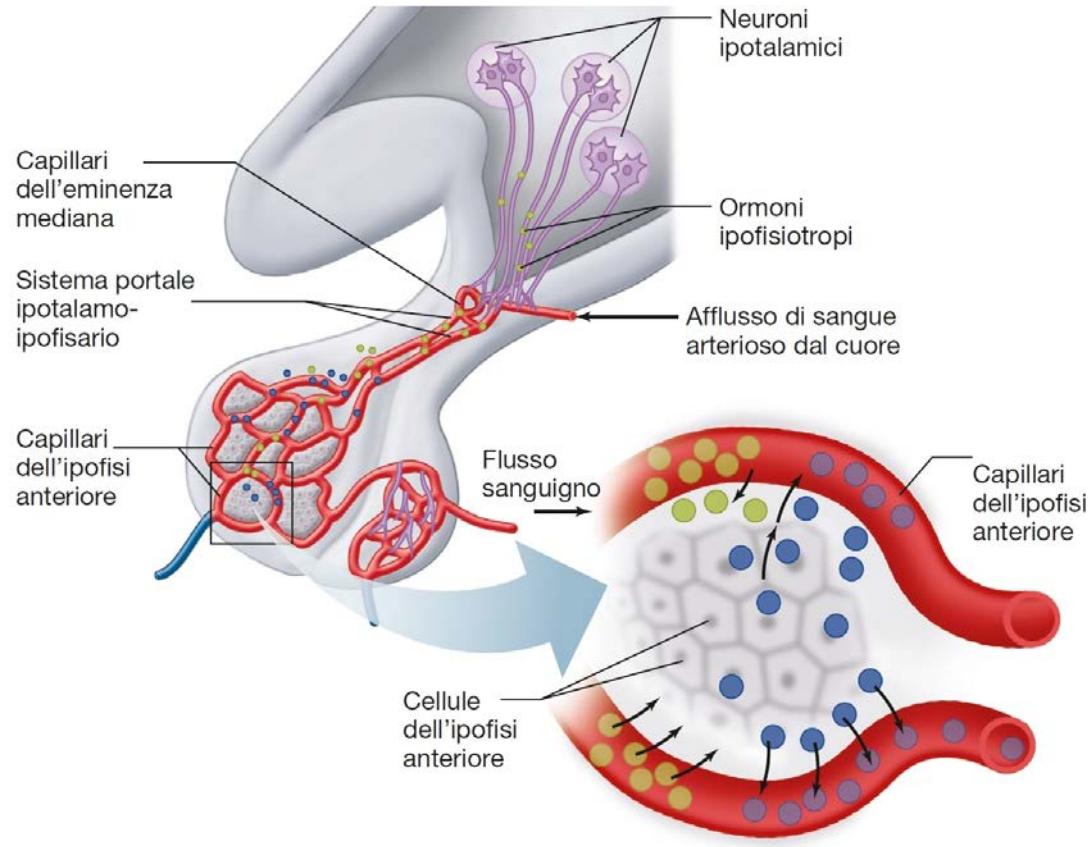
ORGANI BERSAGLIO E FUNZIONI DEI CLASSICI ORMONI ADENOIPOFISARI



- **Ormone follicolo stimolante (FSH) e Ormone luteinizzante (LH):**
stimolano le gonadi a secernere gli ormoni sessuali (estradiolo e progesterone nell'ovaio e testosterone nel testicolo), controllano la crescita e lo sviluppo dell'ovulo e degli spermatozoi.
- **Ormone della crescita (GH), o somatotropina:**
stimola il fegato a secernere un ormone peptidico che favorisce la crescita, noto come fattore di crescita insulino-simile di tipo 1 (IGF-1)
- **Ormone stimolante la tiroide o tireotropina (TSH):**
stimola la tiroide a secernere tiroxina e triiodotironina
- **Ormone adenocorticotropo (ACTH):**
stimola la corteccia del surrene a secernere cortisol
- **Prolattina:** stimola lo sviluppo della ghiandola mammaria e la produzione di latte.

La secrezione degli ormoni dell'adenoipofisi è controllata dagli ormoni ipotalamici (ipofisiotropi), che sono rilasciati dai neuroni per esocitosi nei capillari dell'eminenza mediana.

Tramite il sistema portale ipotalamo-ipofisario sono trasportati all'adenoipofisi e regolano la secrezione degli ormoni adenoipofisari.



Legenda

- Ormone ipofisiotropo
- Ormone dell'ipofisi anteriore

ORMONI IPOFISI POSTERIORE

Gli ormoni dell'ipofisi posteriore sono **sintetizzati nell'ipotalamo** (neuroni magnocellulari del nucleo sopraottico e paraventricolare), i cui assoni terminano nell' ipofisi posteriore.

Gli ormoni sono trasportati in vescicole lungo gli assoni e rilasciati per **esocitosi**.

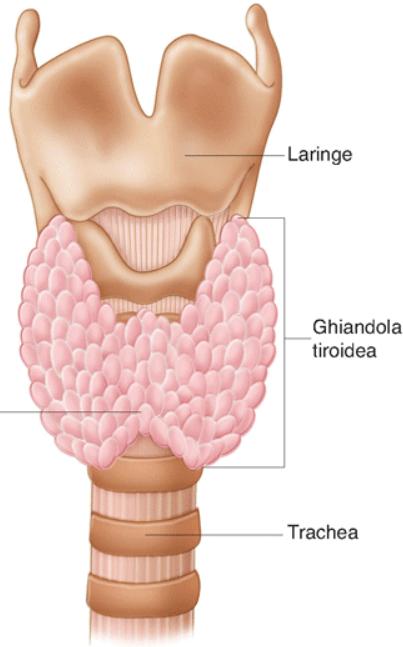
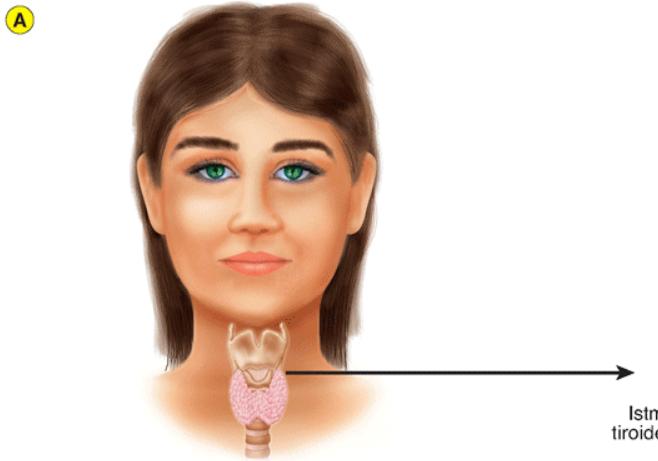
L'ormone entra nei **capillari** a livello della neuroipofisi per entrare nella circolazione.

L'ipofisi posteriore rilascia direttamente nella circolazione sistemica gli ormoni **OSSITOCINA** e **VASOPRESSINA**.

Ossitocina: stimola la contrazione del m. liscio della mammella, determinando la fuoriuscita del latte in risposta allo stimolo della suzione durante l'allattamento. Durante il travaglio stimola la contrazione della muscolatura liscia uterina.

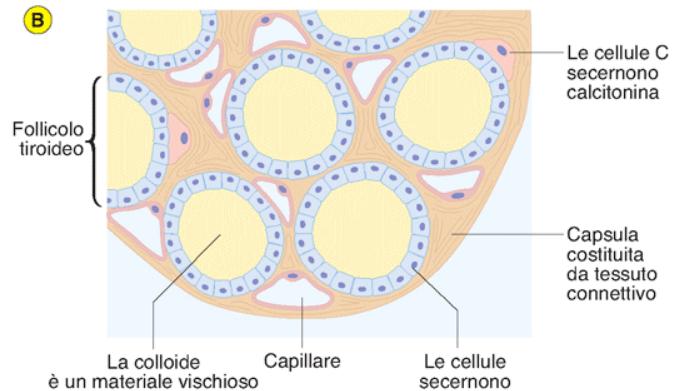
Vasopressina: provoca vasocostrizione ed aumento della pressione sanguigna, nel rene riduce l'escrezione di acqua

LA TIROIDE



La tiroide si trova nella regione anteriore del collo, in corrispondenza dei primi anelli cartilaginei della trachea. Formata da due lobi connessi da un istmo.

La ghiandola è avvolta da due strati di tessuto connettivo (capsula)



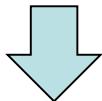
Il tessuto tiroideo è organizzato in follicoli, strutture sferiche con pareti composti da un solo strato di cellule epiteliali, tireociti.

I follicoli racchiudono il colloide, ricco di proteine, ormoni tiroidei (tireoglobulina iodurata) in attesa di essere riassorbiti dalle cellule follicolari e quindi riversati nel sangue.

Insieme alle cellule follicolari troviamo le cellule PARAFOLLICOLARI o cellule C (chiare) che non sono a contatto con il lume follicolare e secernono calcitonina in seguito ad un aumento di Ca^{2+} .

GLI ORMONI DELLA TIROIDE

Lo iodio è essenziale per la sintesi degli ormoni tiroidei.



La produzione degli ormoni tiroidei prevede la captazione degli ioduri nel sangue da parte delle cellule follicolari.

Nella ghiandola lo ioduro viene incorporato nella tireoglobulina per formare moniodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT) e successivamente T3 e T4.

La Tiroide produce:

- **TIROXINA (T4, tetraiodotironina**, generalmente convertita in T3 negli organi bersaglio dall'enzima deiodasi)
- **TRIIODOTIRONINA (T3)**
- **CALCITONINA**

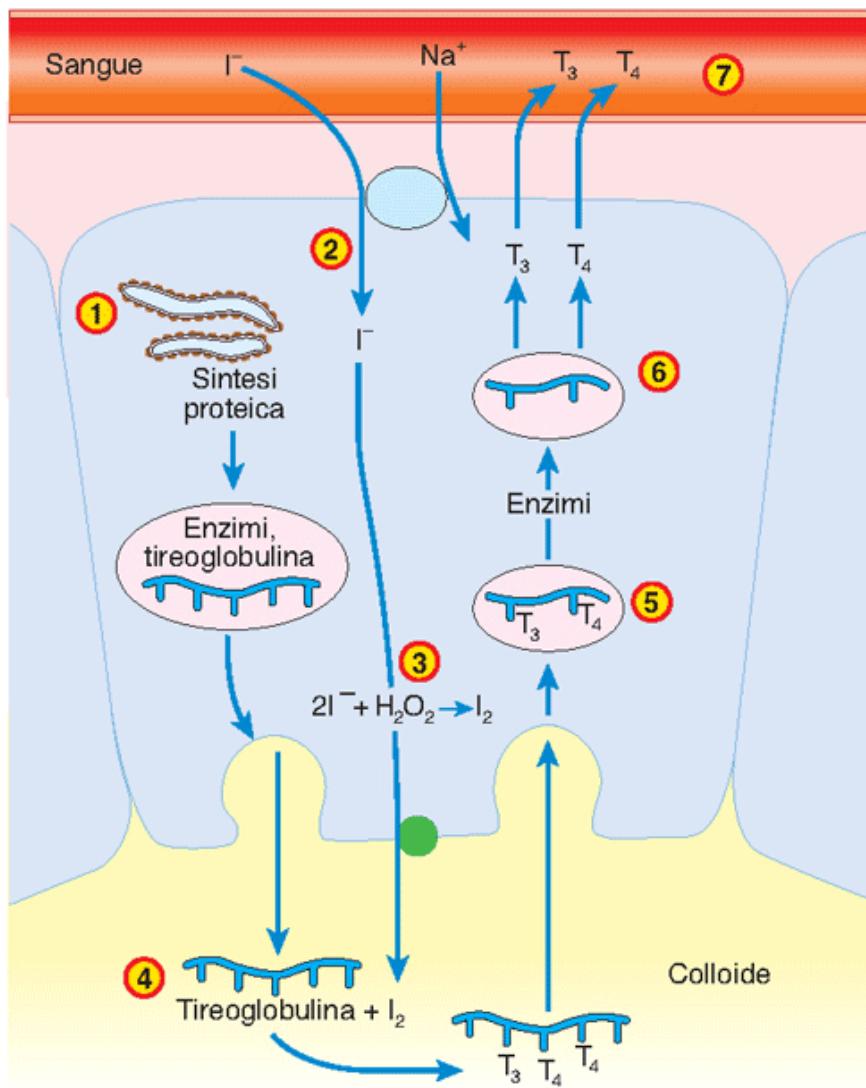


Figura 24.2 Localizzazione delle tappe della biosintesi degli ormoni tiroidei nel follicolo tiroideo: (1) sintesi della tireoglobulina (nel citoplasma della cellula follicolare) e trasporto nella colloide; (2) captazione degli ioduri dal sangue; (3) ossidazione degli ioduri; (4) organicazione dello iodio (lo iodio si fissa ai residui di tirosina a formare gli ormoni tiroidei); (5) ricaptazione della tireoglobulina iodata; (6) separazione delle molecole di T_3 e T_4 dalla tireoglobulina; (7) secrezione di T_3 e T_4 nel sangue.

Captazione dello iodio tramite cotrasporto Na/I (m. basolaterale), stimolato dal TSH (tireotropina).
M. luminale: controtrasportatore ioduro/cloro.

Iodurazione delle tirosine nella tireoglobulina, con formazione di MIT e DIT, monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT), da cui originano T_3 e T_4 .

1. Intrappolamento dello ioduro (m basolaterale)

2. Trasporto cl/ioduro (m apicale)

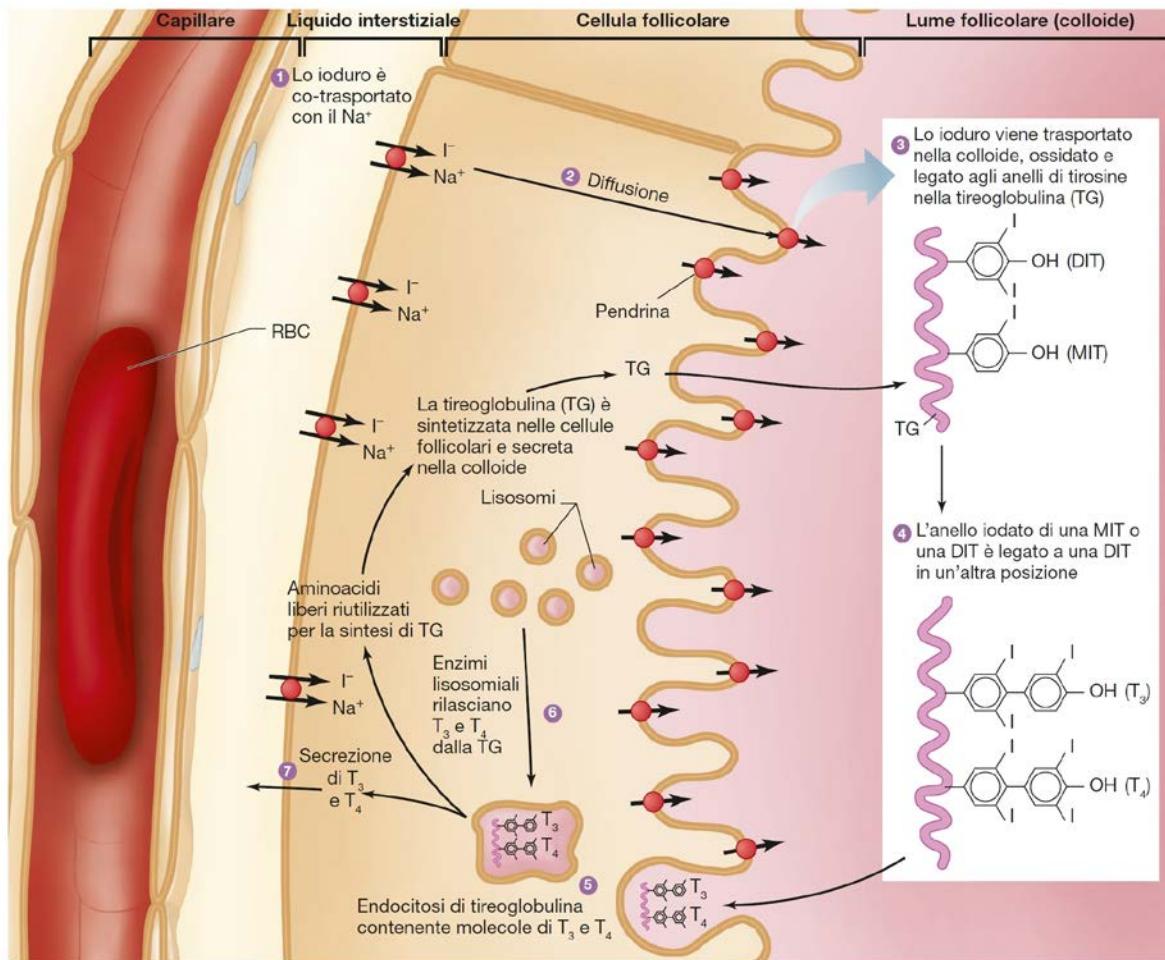


Figura 11.21 Fasi del processo di formazione di T₃ e T₄. I vari passaggi sono descritti nel testo. RBC, globulo rosso.

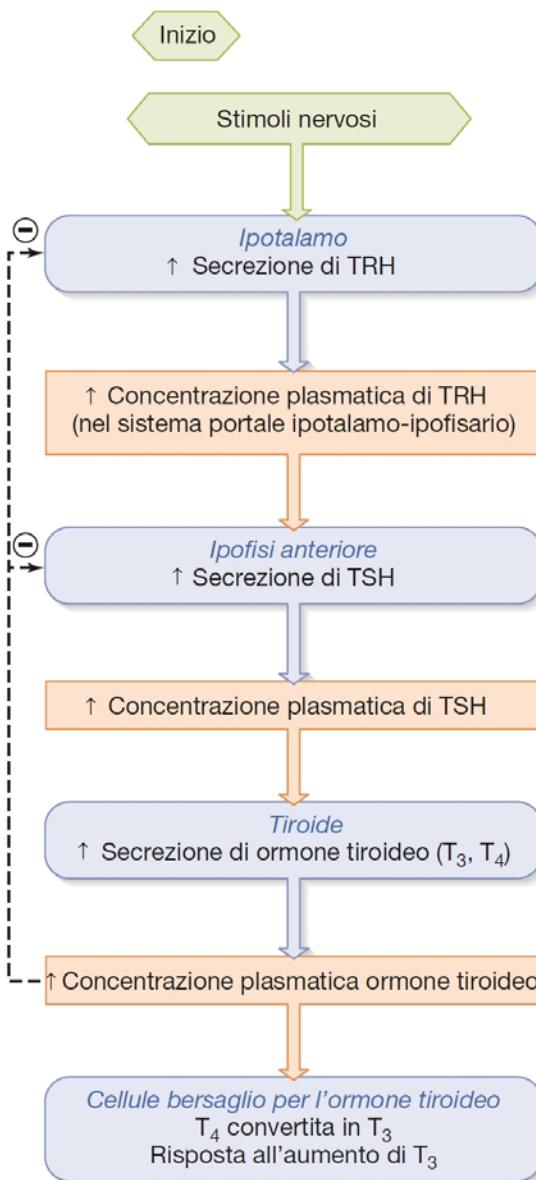
3. Nella colloide: lo ioduro ossidato a formare iodio viene legato alla tireoglobulina (perossidasi tiroidea). Lo iodio si può legare ai due residui di tirosina della tireoglobulina, formando **monoiodotirosina (MIT)** o **diiodotirosina (DIT)**.

4. l'anello fenolico di MIT o DIT si lega ad un'altra DIT, formando rispettivamente T₃ o T₄.

5. Tireoglobulina iodata viene endocitata dalle cellule epiteliali

6. Negli endosomi: la proteolisi della tireoglobulina determina il rilascio di T₃ e T₄, che poi diffondono nel sangue. Avendo bassa solubilità plasmatica, T₃ e T₄ circolano legati a proteine.

Nelle cellule bersaglio si legano a proteine intracellulari (effetto duraturo).



CONTROLLO DELLA FUNZIONE TIROIDEA

Le funzioni delle cellule epiteliali follicolari sono controllate dal TSH (tireotropina, ormone stimolante la tiroide, secreto da ipofisi anteriore) che a sua volta è stimolato dal TRH (fattore di rilascio della tireotropina, secreto dall' ipotalamo). Il TSH stimola la produzione di T₃ e T₄ e la sintesi proteica nelle cellule epiteliali follicolari.

Figura 11.22 Sequenza TRH/TSH/ormone tiroideo. T₃ e T₄ inibiscono la secrezione di TSH e TRH mediante feedback negativo, indicato con il simbolo ⊖.

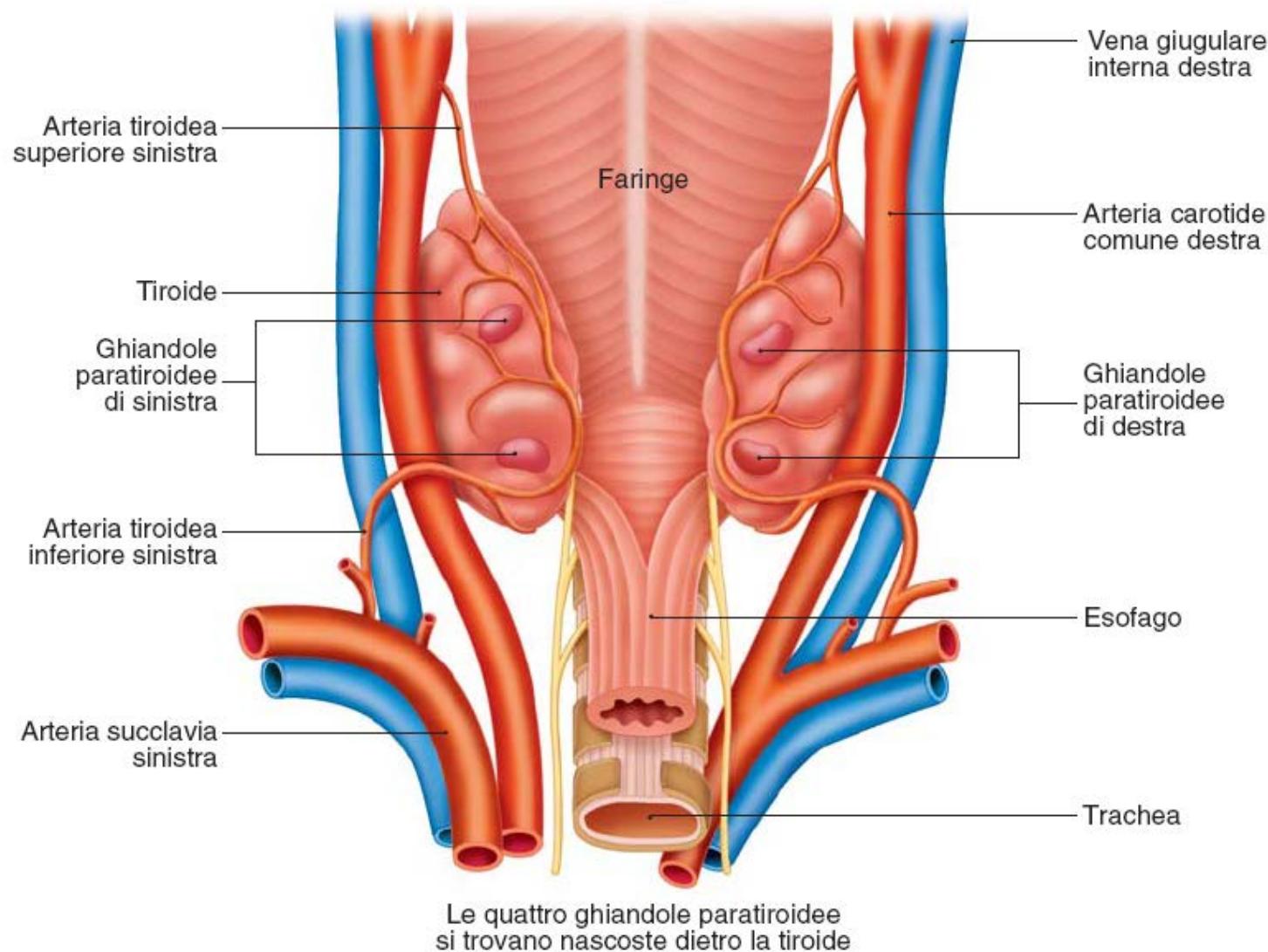
FUNZIONI DEGLI ORMONI TIROIDEI

I recettori dell'ormone tiroideo (T3) sono presenti nei nuclei della maggior parte delle cellule del nostro organismo.

T3 ha un'azione diffusa ed agisce stimolando la trascrizione genica e la sintesi proteica.

- Stimola un aumento del **metabolismo basale** (assorbimento carboidrati nell'intestino tenue e rilascio di acidi grassi dagli adipociti).
- Aumento della **termogenesi** (UCP3)
- Effetto **inotropo e cronotropo positivo** (aumento dei recettori beta-adrenergici).
- Stimola la produzione **dell'ormone della crescita** da parte dell'adenoipofisi.
- Nel **SN** è importante per lo sviluppo (formazione delle terminazioni assonali e spine dendritiche, sinaptogenesi, mielinizzazione e migrazione neuronale).

Le paratiroidi ed il paratormone (ormone paratiroideo)



Funzione del paratormone

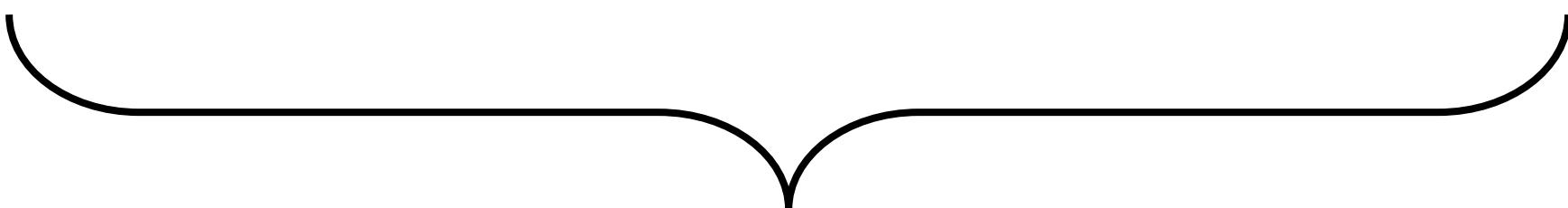
La produzione dell'ormone paratiroideo (PTH) è regolata dalla concentrazione extracellulare di Ca²⁺: la riduzione di [Ca²⁺]e stimola la secrezione di ormone paratiroideo e viceversa.

PTH stimola:

- Riassorbimento di Ca²⁺ da parte degli **osteoclasti**
- Formazione diidrossivitamina D che aumenta l'assorbimento di Ca²⁺ e fosfato **nell'intestino**
- Riassorbimento Ca²⁺ nel **rene**

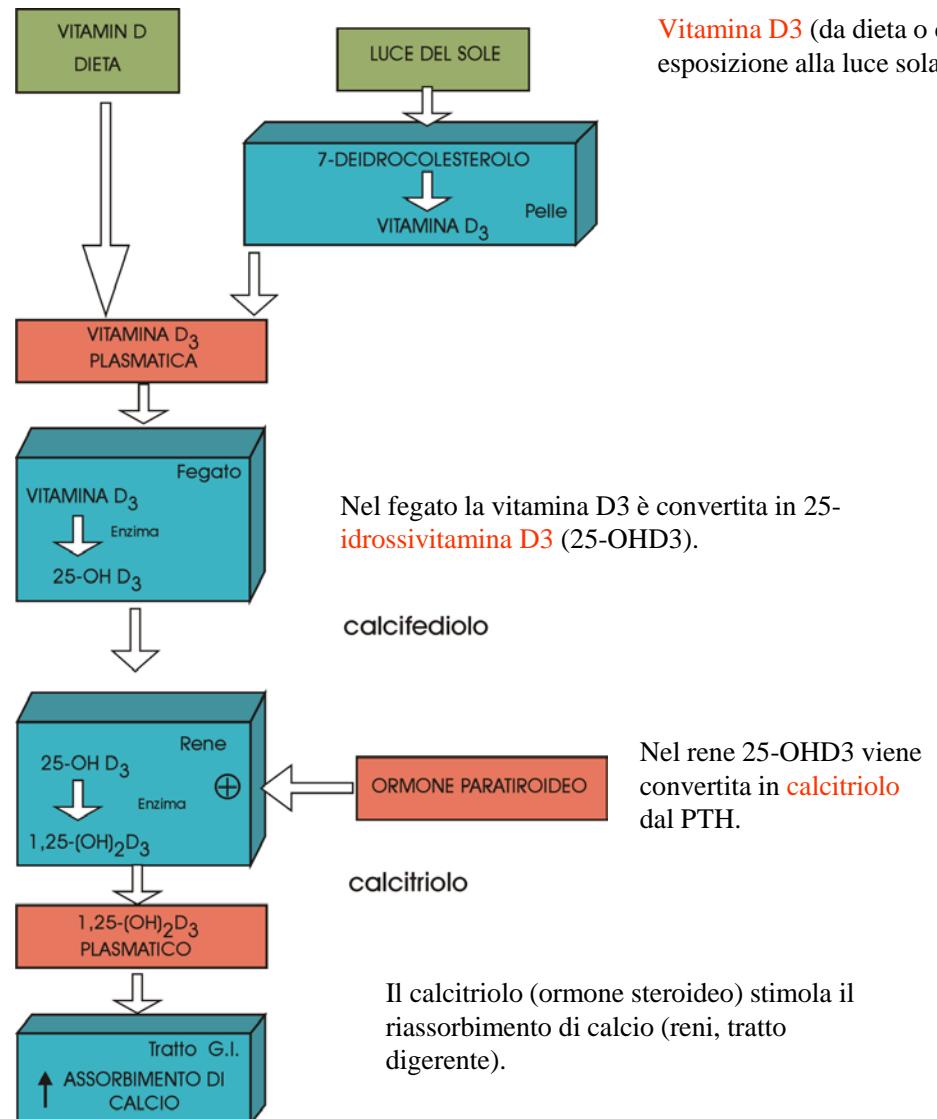
Funzione della calcitonina

- Inibizione dell'attività degli osteoclasti
- Stimolazione dell'eliminazione renale di calcio

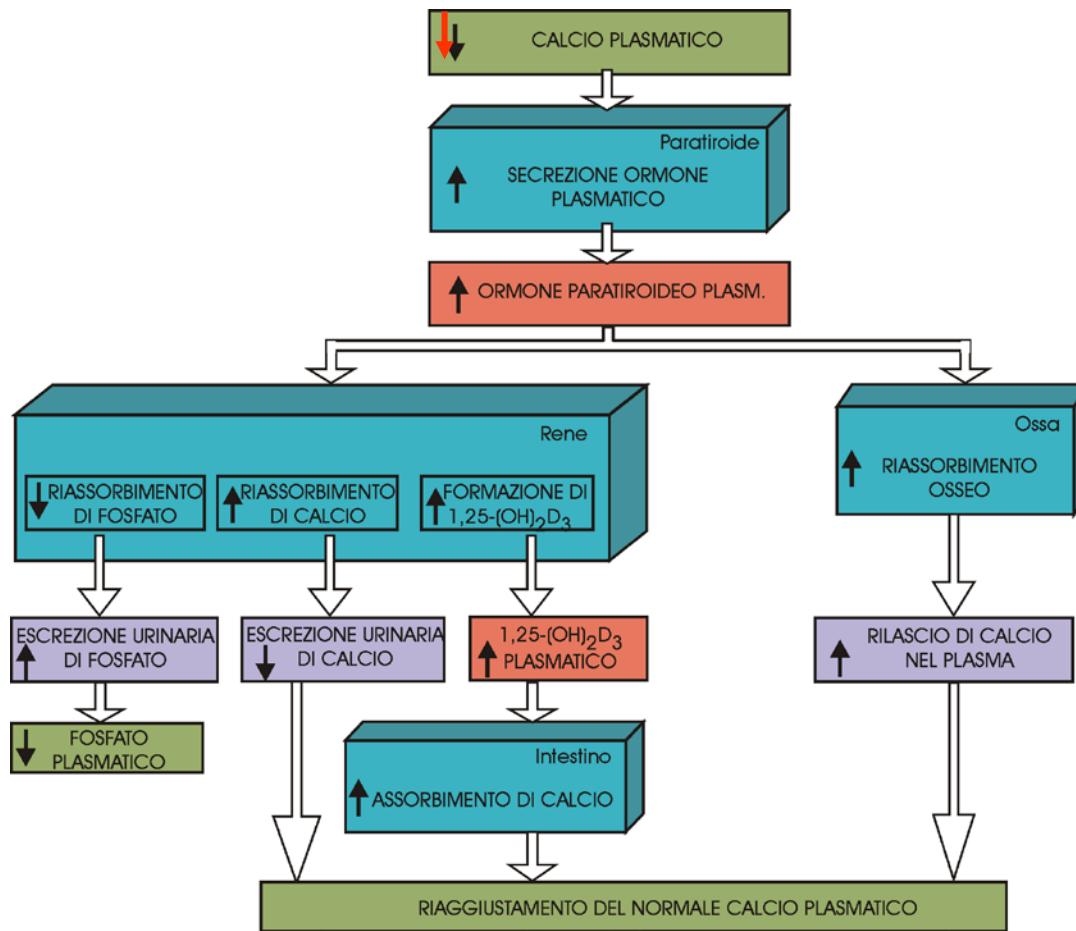


Il paratormone e la calcitonina hanno effetti biologici opposti

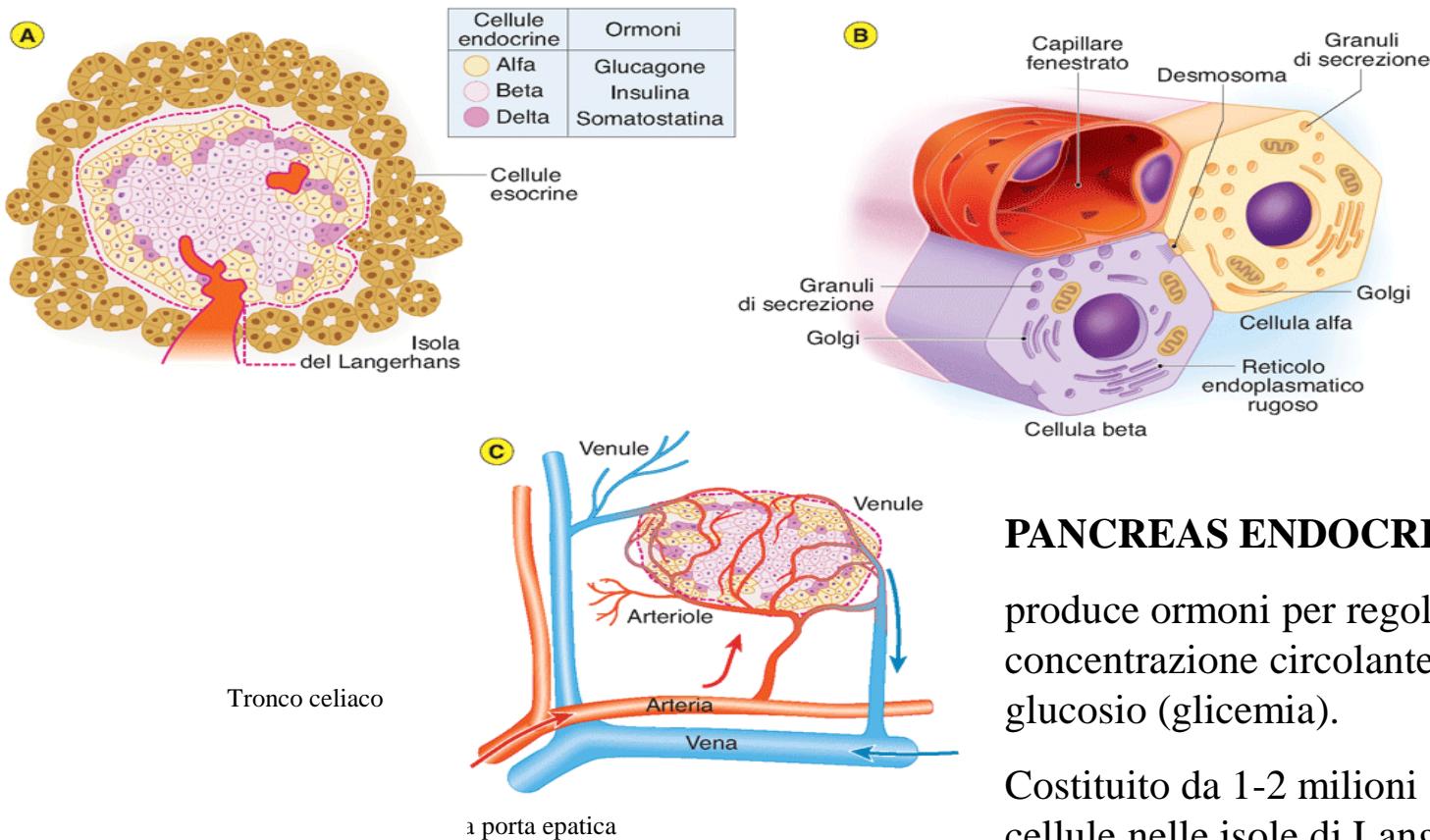
Metabolismo della vitamina D e riassorbimento di Ca^{2+}



Controllo del Ca²⁺ plasmatico (paratiroide, rene, ossa, intestino)



IL PANCREAS ENDOCRINO



PANCREAS ESOCRINO:

produce succhi alcalini e enzimi digestivi

PANCREAS ENDOCRINO:

produce ormoni per regolare la concentrazione circolante di glucosio (glicemia).

Costituito da 1-2 milioni di cellule nelle isole di Langerhans (2% della massa pancreatica).

CELLULE ENDOCRINE PRESENTI NELLE ISOLE DI L.

CELLULE ALFA (20%)



GLUCAGONE (periferia delle isole)

CELLULE BETA (60%)



INSULINA, AMILINA (centro delle isole)

CELLULE DELTA (10%)



SOMATOSTATINA (periferia delle isole)

CELLULE F (5%)



PP, POLIPEPTIDE PANCREATICO (periferia)

ALTRE CELLULE ALFA



GRELINNA

INSULINA

Proteina da 6 kDa, unico ormone capace di abbassare la glicemia nel sangue

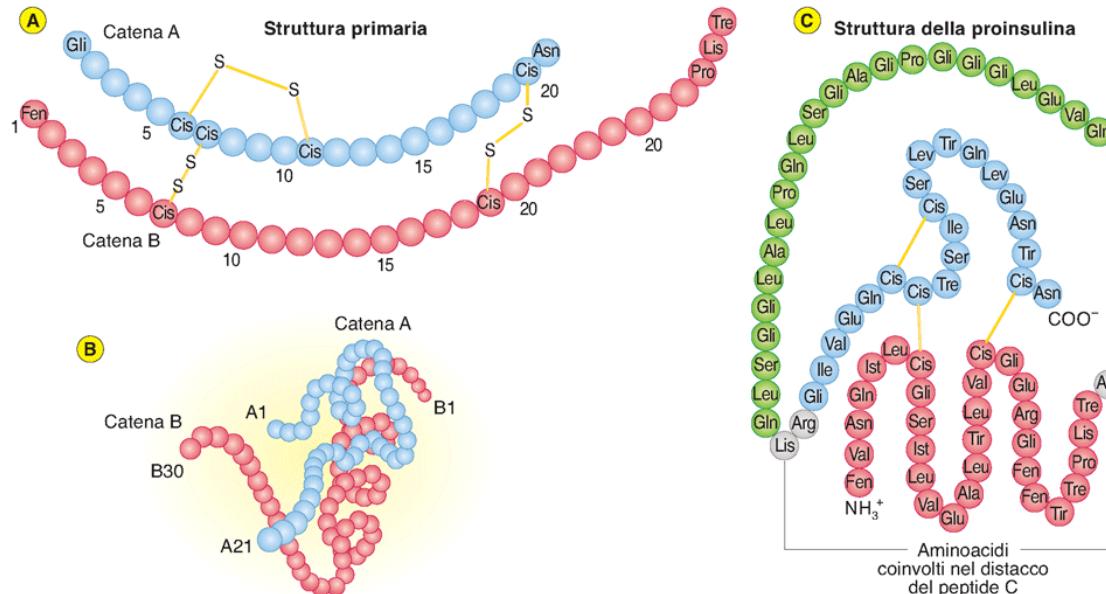
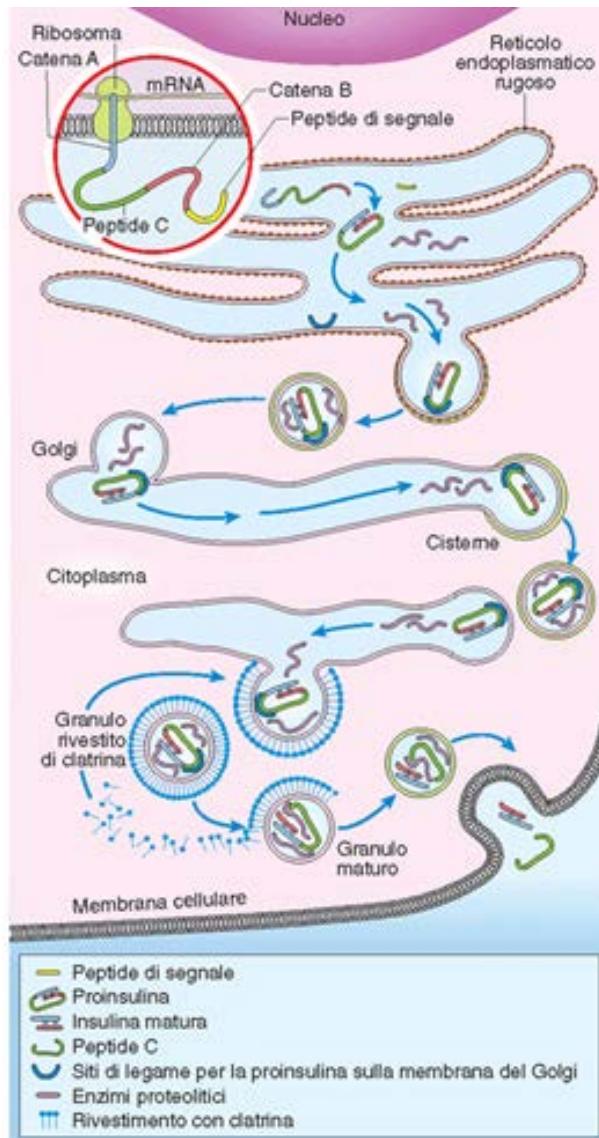


Figura 22.2 Struttura chimica dell'insulina. **A)** Struttura primaria della molecola di insulina, in cui sono riportate le posizioni delle cisteine coinvolte nella formazione dei punti disolfuro. **B)** Conformazione tridimensionale della molecola di insulina. **C)** Struttura della proinsulina, in cui sono evidenziati gli aminoacidi coinvolti nel taglio operato dagli enzimi proteolitici.

Costituita da 2 subunità lineari (catena A e B), unite da ponti disolfuro. Il peptide di connessione è presente solo nel proormone.

SINTESI DI INSULINA



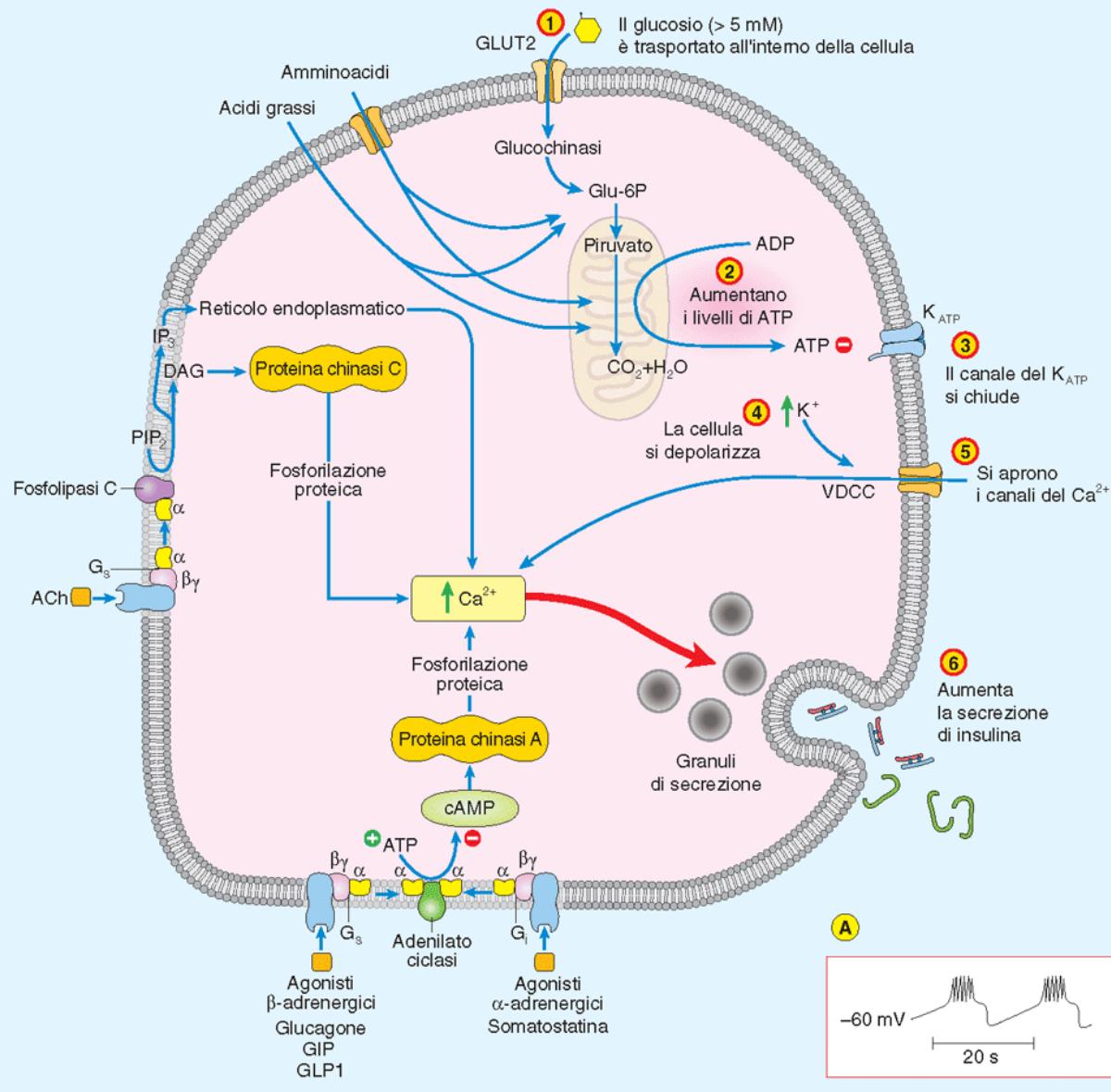
La pre-proinsulina entra nel RER.

Dopo il distacco del peptide segnale, la proinsulina si ripiega su se stessa ed arriva al Golgi.

La proinsulina viene raccolta in vescicole insieme alle peptidasi, che staccano il peptide C per formare l'ormone maturo.

L'insulina è rilasciata al 99% per esocitosi, in cui si liberano anche peptide C, Zn. Il restante 1%: secrezione costitutiva, rilascio basale che regola i livelli circolanti.

SECREZIONE DI INSULINA



Il rilascio di insulina è controllato da un aumento di Ca²⁺.

Il principale stimolo per la secrezione di insulina è l'aumento della quantità di glucosio (dopo un pasto, $>90 \text{ mg/dL} = 5 \text{ mM}$).

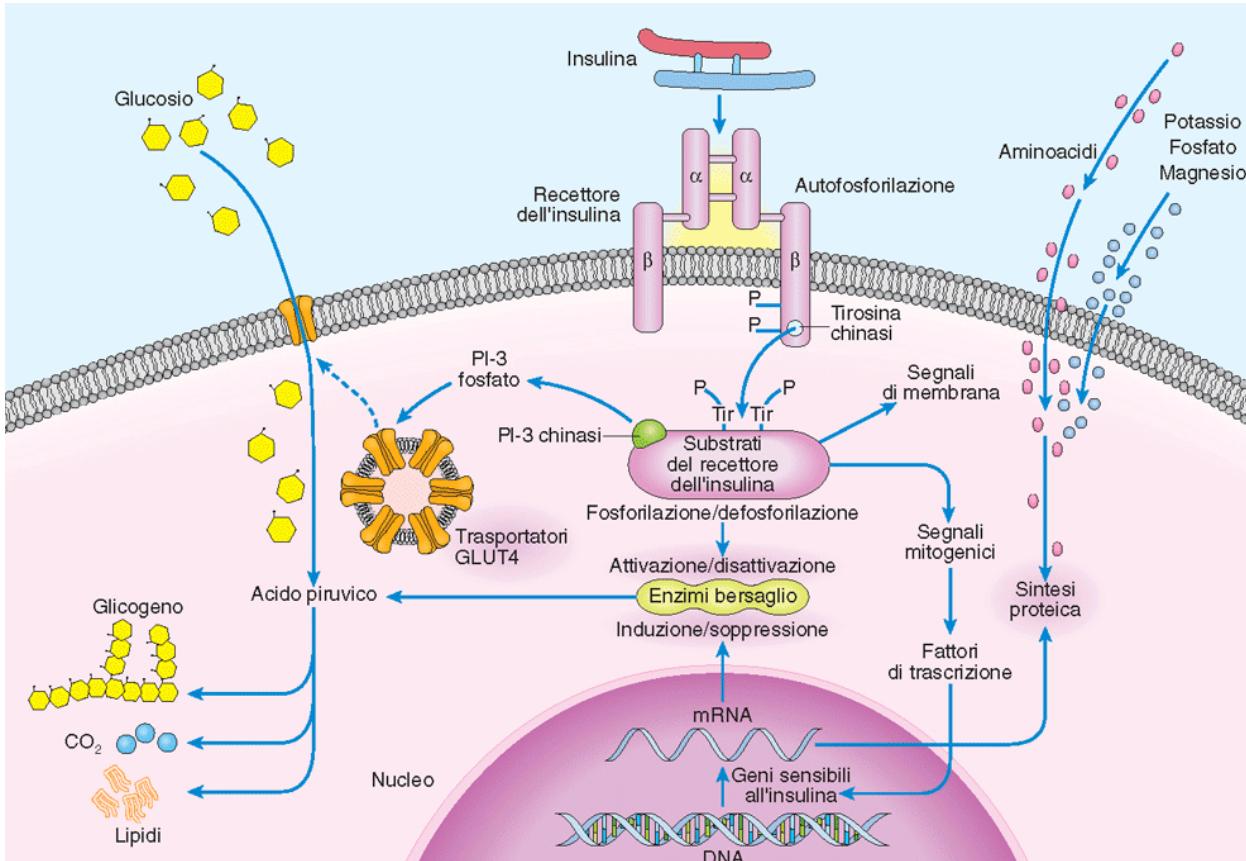
L'ingresso di glucosio ed il suo utilizzo nella glicolisi aumentano l'ATP, con conseguente chiusura dei K_{ATP}).

Questo processo depolarizza la membrana e fa aprire i canali del Ca²⁺.

L'aumento di Ca²⁺ attiva il processo di esocitosi.

AZIONE DELL' INSULINA SULLE CELLULE

Su 3 bersagli: FEGATO, MUSCOLO, TESSUTO ADIPOSO stimola l'ingresso del glucosio



Il recettore è una glicoproteina (340 kDa) ad attività tirosina-kinasica.

2 alfa (extracellulari)+2 beta con elevata concentrazione di tirosine.

L'autofosforilazione del recettore in seguito al legame dell'insulina attiva una cascata di fosforilazioni (**risposta pleiotropica**) che abbassa la glicemia:

1) Traslocazione di vescicole contenenti GLUT4 nel muscolo e tessuto adiposo per aumentare la captazione di glucosio

- 2) Azione sul metabolismo glucidico, proteico e lipidico (favorisce sintesi proteica e la lipogenesi, stoccaggio lipidi nel tessuto adiposo).
- 3) Trascrizione genica di proteine ed enzimi
- 4) Ingresso di aminoacidi facilitato

Azione dell'insulina sul metabolismo



- nessuna azione su:
 - sistema nervoso
 - cuore
 - rene

Effetti anabolizzanti:

Stimola:

- assorbimento di glucosio e nutrienti
- processi di deposito (glicogenosintesi, lipogenesi, sintesi proteica)

Effetti anti-catabolizzanti:

Riduce:

- lipolisi
- glicogenolisi
- proteolisi

Effetti della carenza di insulina

- diabete mellito di tipo 1



origina ereditaria

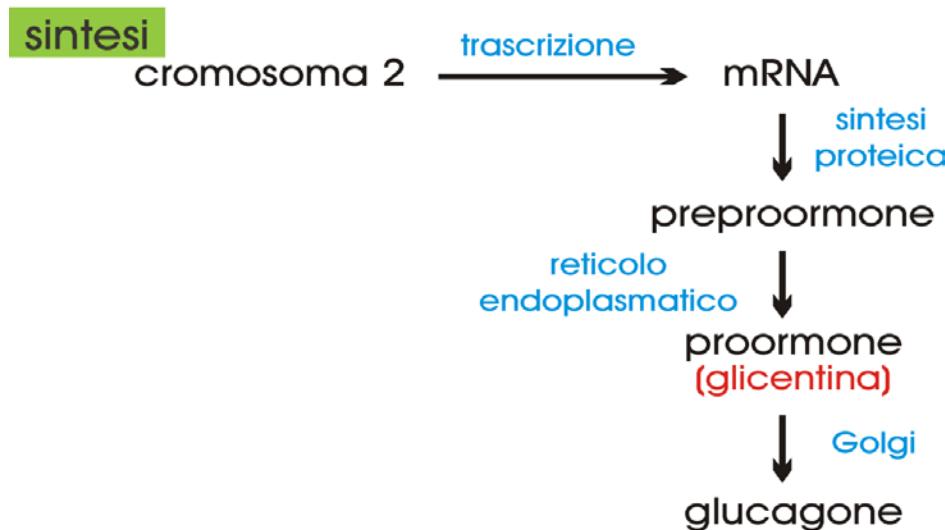
- diabete mellito di tipo 2



dell'adulto

Il glucagone

- secreto dalle cellule α
- antagonista dell'insulina
- iperglicemizzante - glicogenolitico



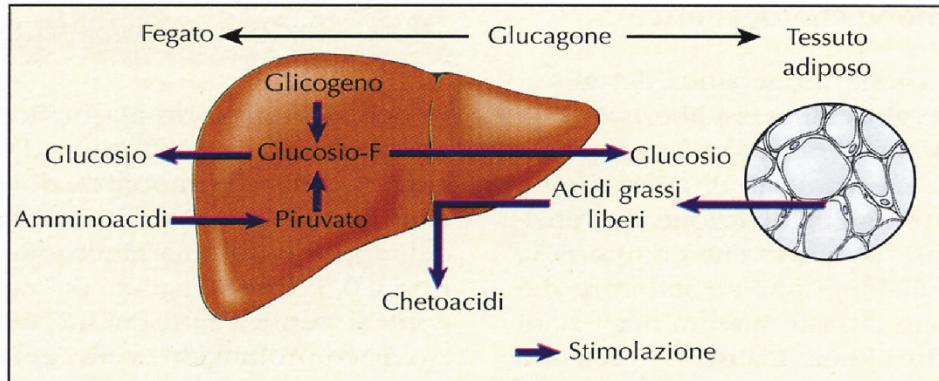
fattori che inducono la secrezione

- basso glucosio
- digiuno

fattori che inibiscono la secrezione

- alto glucosio
- pasto

Azione del glucagone



- sul fegato il glucagone ha effetto glicogenolitico e stimola la gluconeogenesi
- sul tessuto adiposo agisce stimolando le lipasi con conseguente liberazione di acidi grassi che vengono diretti verso la β -ossalidazione, evitando che vengano utilizzati per la sintesi di trigliceridi
- sul muscolo scheletrico il glucagone non ha effetto

→ Meccanismo d'azione:

Il GLUCAGONE agisce legandosi a specifici recettori localizzati prevalentemente a livello epatico attivando il sistema ADENILATO CICLASI - cAMP - PKA



La PKA attivata inizia una serie di fosforilazioni a cascata delle stesse chinasi e fosfatasi controllate dall'insulina MA con EFFETTO OPPOSTO:

1. Stimola processi che controllano glicogenolisi e gluconeogenesi
2. Vengono disattivati enzimi che catalizzano le reazioni inverse
3. Promuove la captazione degli amminoacidi circolanti da avviare alla gluconeogenesi



EFFETTO COMPLESSIVO:

- MOBILIZZAZIONE DELLE SCORTE EPATICHE DI GLUCOSIO
- PRODUZIONE DI NUOVO GLUCOSIO DA SUBSTRATI AMMINOACIDICI



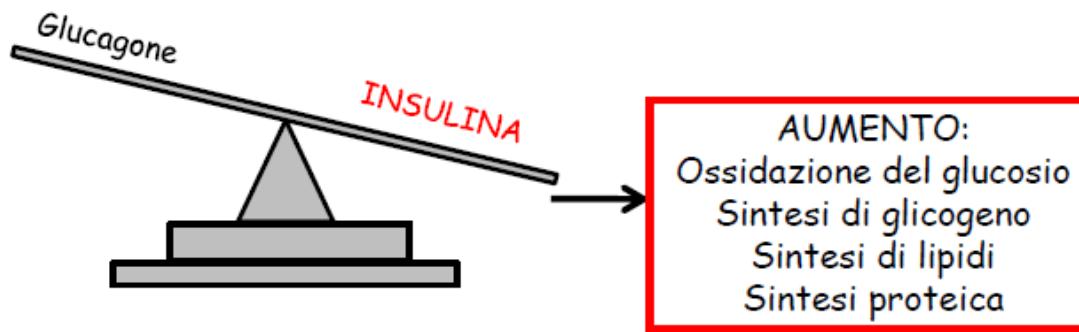
EFFETTO IPERGLICEMIZZANTE

INSULINA vs GLUCAGONE

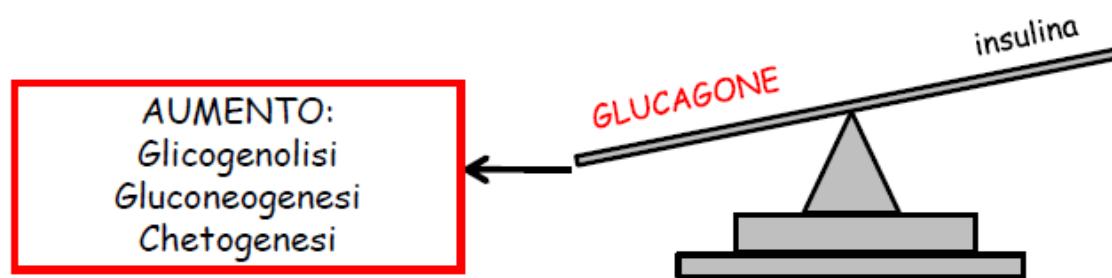
IPOGLICEMIZZANTE
=
processi ANABOLICI

IPERGLICEMIZZANTE
=
processi CATABOLICI

Condizione di sazietà = domina l'INSULINA



Condizione di digiuno = domina il GLUCAGONE



LE GHIANDOLE SURRENALI

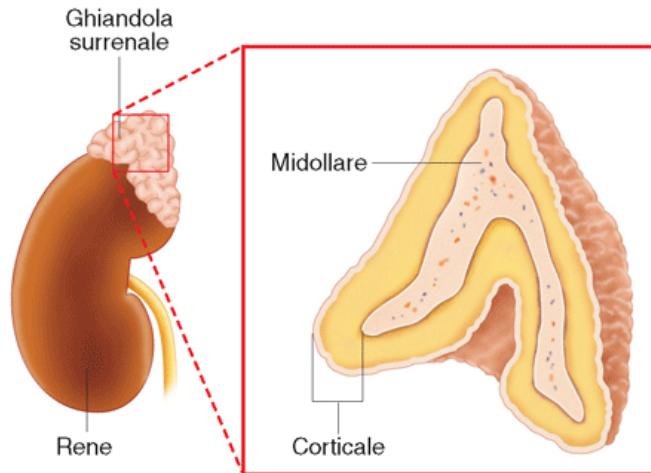
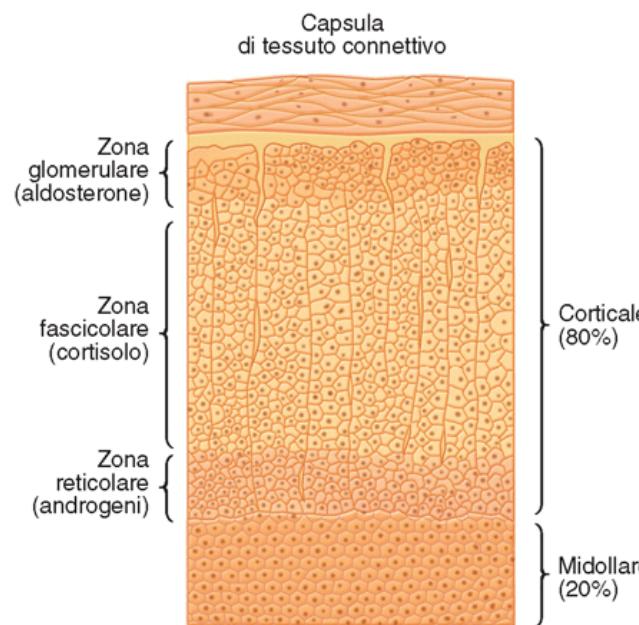


Figura 23.1 Localizzazione anatomica delle ghiandole surrenali e rappresentazione della sezione trasversale.

MINERALCORTICOIDI

GLUCOCORTICOIDI

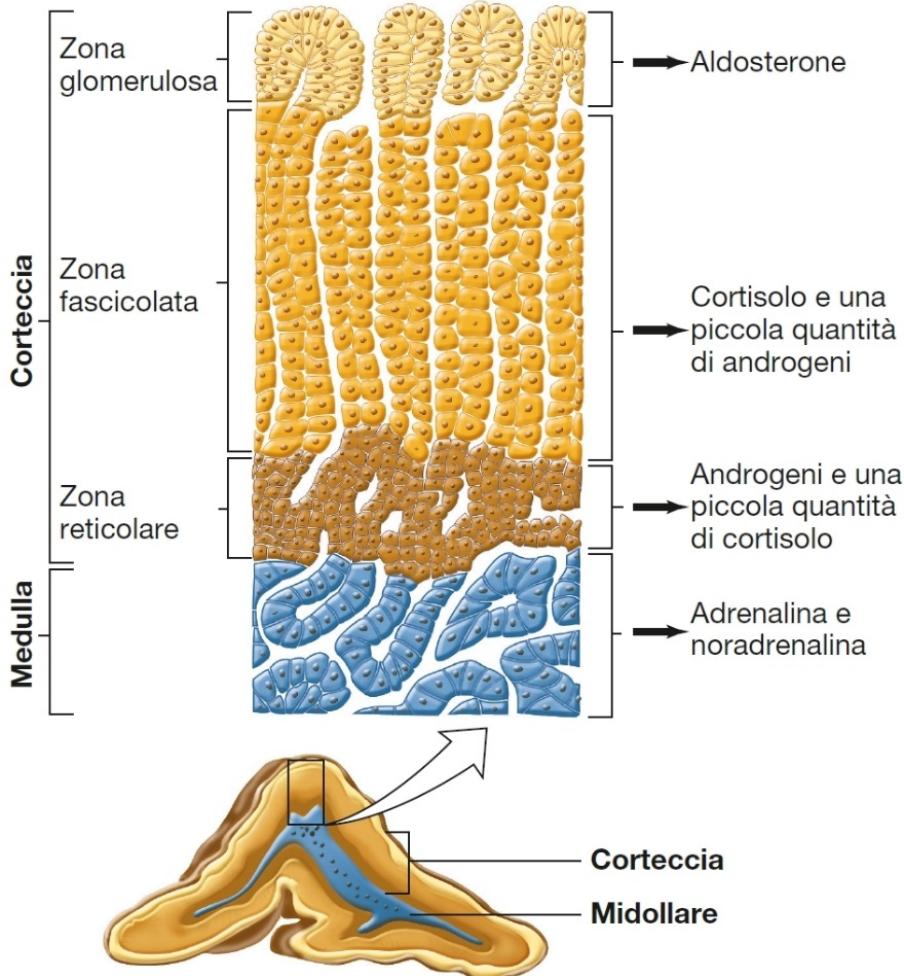
STEROIDI SESSUALI



Regolati da renina –angiotensina e in misura minore da ACTH

Regolati da ACTH (ormone adenocorticotropo)-CRH (Fattore di rilascio della corticotropina) (vedi asse ipotalamo-ipofisi-surrene)

ORMONI DELLA CORTECCIA SURRENALE



- **Alosterone** (mineralcorticoide, regola il bilancio dei sali minerali), stimola la ritenzione di Na^+ , H_2O , la secrezione di K^+
- **Cortisolo** (glucocorticoide, regola il metabolismo, facilitazione della risposta allo stress e regolazione del sistema immunitario).
- **Corticosterone** (glucocorticoide)
- **Deidroepiandrosterone (DHEA)** (androgeni surrenalici)
- **Androstenedione** (androgeni surrenalici)

Figura 11.6 Sezione trasversale del surrene che mostra la midollare e le diverse zone della corteccia con i relativi ormoni secreti.

Cortisolo azioni sul metabolismo

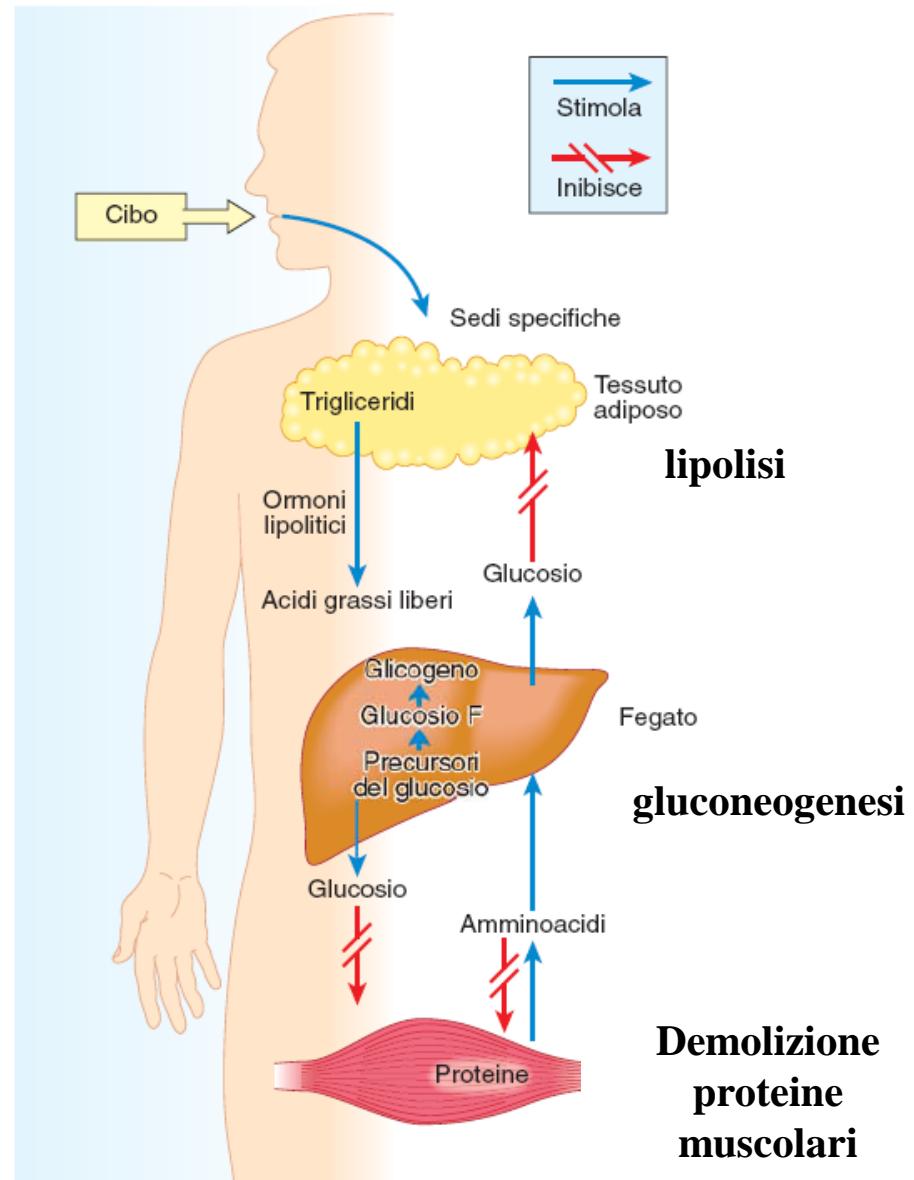
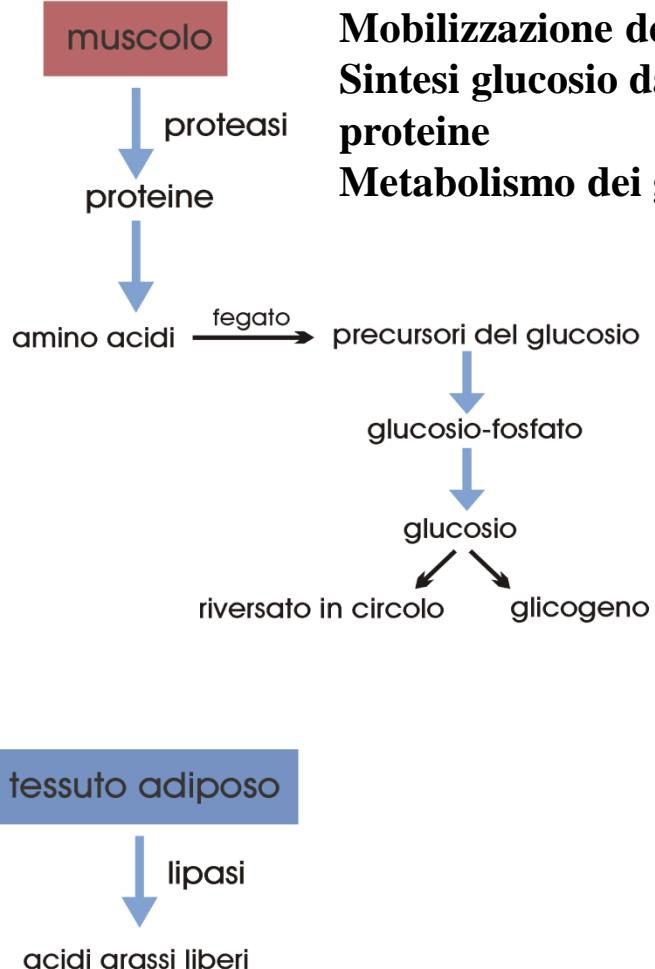


Figura 23.8 Effetti del cortisolo sui flussi energetici. Il cortisolo facilita la mobilizzazione dei nutrienti (effetto catabolico), la sintesi di glucosio dalle proteine e il metabolismo dei grassi.

Effetti del cortisolo sul metabolismo

Fegato:

Stimola gluconeogenesi (partendo da aminoacidi), formazione di glicogeno (stimolando la glicogenosintetasi ed inibendo la glicogeno fosforilasi)

Muscolo:

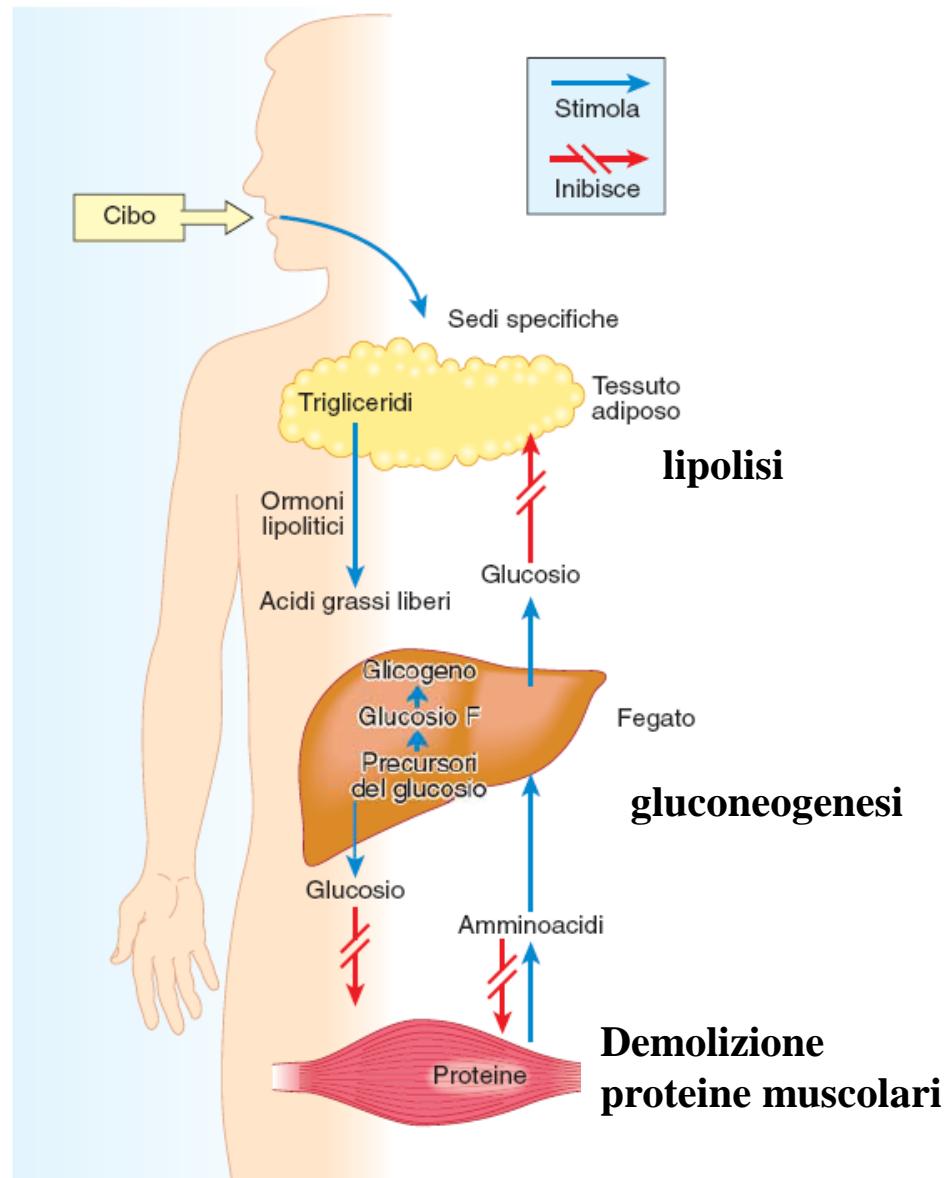
Demolizione proteine, liberazione aminoacidi nel sangue che a livello epatico sono utilizzati per la gluconeogenesi.

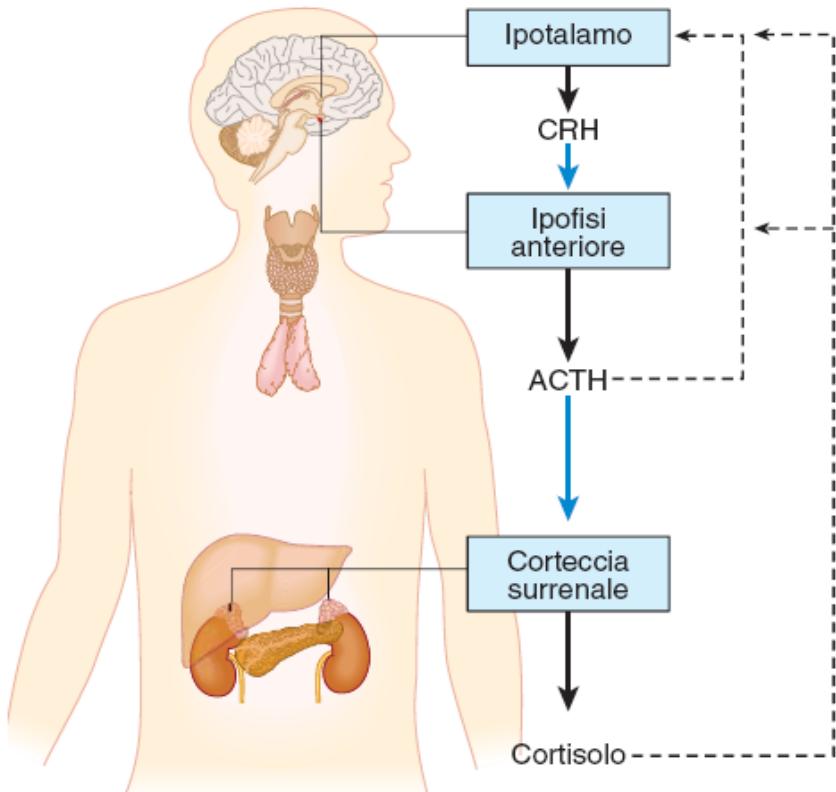
Tessuto adiposo:

Attiva la lipolisi, con liberazione degli acidi grassi in circolo.



Effetti sul metabolismo glucidico, proteico e lipidico





ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-SURRENE

CRH (ormone ipotalamico, fattore di rilascio della corticotropina) stimola la secrezione di **ACTH** (ormone adrenocorticotropo) dall'ipofisi anteriore, che a sua volta stimola la sintesi ed il rilascio di cortisolo dalla corticale del surrene.

Effetti del cortisolo su vari tessuti e organi

