

Capitolo 11 IL CONTROLLO E LA COMUNICAZIONE TRA CELLULE: GLI ORMONI

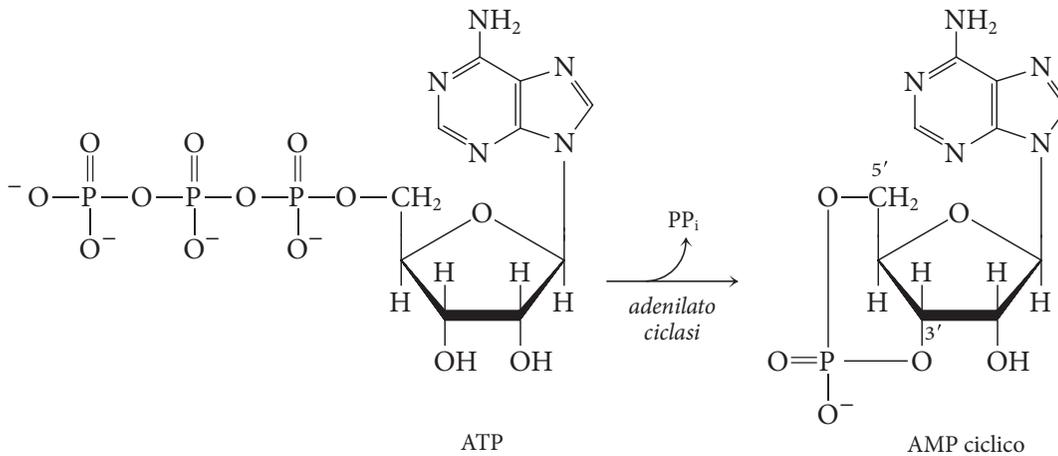
- 1** Il sistema endocrino è costituito dall'insieme delle ghiandole endocrine del nostro organismo e dagli ormoni da esse prodotti. Il sistema endocrino costituisce una delle principali reti di controllo e regolazione dell'organismo umano, ed è sotto il controllo del sistema nervoso. La coordinazione delle attività cellulari si realizza attraverso la mediazione di segnali di natura chimica, gli ormoni appunto, che vengono prodotti dalle ghiandole e sono immessi in circolo, per poi interagire con i recettori presenti soltanto sulle cellule dei tessuti in cui deve essere indotta una certa risposta fisiologica. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.1)
- 2** Le ghiandole endocrine sono particolari ghiandole che riversano il loro prodotto (incretto) direttamente nel sangue. Sono disseminate nel corpo, come entità anatomiche indipendenti o contenute all'interno di altri organi. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.2)
- 3** Hormones are signaling molecules produced by endocrine glands. They are transported by the circulatory system in order to target distant organs to regulate physiology and behavior. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.2)
- 4** Le cellule o tessuti bersaglio possiedono particolari proteine, chiamate recettori, capaci di legarsi in modo specifico solo con le molecole dell'ormone a cui devono rispondere. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.2)
- 5** In base alla natura chimica gli ormoni possono essere suddivisi in tre gruppi: ormoni di natura peptidica, ormoni derivati da amminoacidi e ormoni steroidei. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.2)
- 6** Le ghiandole del sistema endocrino umano sono: ipofisi (suddivisa in adenoipofisi e neuroipofisi), ipotalamo, tiroide, paratiroidi, pancreas, surrene (diviso in parte corticale e in parte midollare) e le gonadi (le ovaie nella donna, i testicoli nell'uomo). (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.2)
- 7** La parte corticale del surrene produce ormoni glucocorticoidi e mineralcorticoidi: il principale glucocorticoide è il cortisolo, che ha un ruolo nella regolazione del metabolismo dei carboidrati e nella modulazione della risposta immunitaria, mentre il principale mineralcorticoide è l'aldosterone, che favorisce il riassorbimento del sodio a livello renale e l'aumento della pressione sanguigna. Inoltre la corticale del surrene produce anche alcuni ormoni androgeni. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.2)
- 8** L'ipofisi produce numerosi ormoni che hanno la funzione di controllare l'attività di altre ghiandole del sistema endocrino. Gli ormoni prodotti dall'ipofisi sono: l'ormone tireotropo (TSH), che ha la funzione di stimolare l'attività della tiroide; l'ormone follicolo stimolante (FSH), che stimola la maturazione dei follicoli ovarici nella donna e la spermatogenesi nell'uomo; l'ormone luteinizzante (LH), che stimola la formazione del corpo luteo; l'ormone stimolante le cellule interstiziali del testicolo (ICSH), che stimola queste cellule a produrre testosterone; l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) che stimola la corteccia surrenalica; l'ormone della crescita (GH), che stimola l'accrescimento corporeo; la prolattina (PRL) che stimola la secrezione latte; i fattori ipotalamici di rilascio e di inibizione, che stimolano o inibiscono la produzione di ormoni adenoipofisari. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.2)

Capitolo **11** IL CONTROLLO E LA COMUNICAZIONE TRA CELLULE: GLI ORMONI

- 9** L'adrenalina è un ormone prodotto dalla midollare del surrene e ha varie funzioni: stimola il battito cardiaco, ha azione iperglicemizzante, azione vasomotrice e molte altre. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.2)
- 10** L'ipotalamo produce due ormoni: l'ossitocina, che stimola la fuoriuscita del latte e le contrazioni uterine al momento del parto, e l'ormone antidiuretico (ADH), che promuove il riassorbimento di acqua a livello renale e controlla l'equilibrio idrico. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.2)
- 11** Nel sistema endocrino è possibile individuare una vera e propria organizzazione gerarchica: l'ipofisi svolge un ruolo fondamentale, perché gli ormoni da essa prodotti controllano l'attività di altre ghiandole endocrine (tiroide, corticosurrene, gonadi), i cui ormoni regolano l'attività degli specifici organi bersaglio. A sua volta, l'ipofisi è controllata dall'ipotalamo e, attraverso questo, dal sistema nervoso centrale: alcuni nuclei nervosi ipotalamici producono piccoli peptidi, detti fattori di liberazione e fattori di inibizione, che stimolano o inibiscono la liberazione in circolo degli specifici ormoni ipofisari. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.2)
- 12** Nei meccanismi di regolazione a feedback il tasso ematico dell'ormone prodotto dalla ghiandola controllata regola in modo negativo l'attività della ghiandola controllante, inibendo in questo modo la produzione dell'ormone stimolatore. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.2)
- 13** L'ormone adrenocorticotropo, o ACTH, prodotto dall'ipofisi, stimola la corteccia surrenalica a produrre cortisolo. Quando il tasso ematico del cortisolo arriva a valori elevati, esso interagisce con l'ipofisi e con l'ipotalamo, bloccando la liberazione in circolo di ACTH e del suo fattore di liberazione ipotalamico; invece quando il tasso ematico del cortisolo scende, questa doppia inibizione viene rimossa e viene stimolata la produzione degli ormoni fino al ritorno alla normalità. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.2)
- 14** Un secondo messaggero è una molecola che ha la funzione di trasmettere il messaggio dell'ormone (che rappresenta il primo messaggero) all'interno della cellula bersaglio. Quando l'ormone si lega al suo recettore presente sulla membrana della cellula bersaglio induce l'attivazione o la sintesi di un secondo messaggero, che attiva una serie di reazioni a cascata all'interno della cellula. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.3)

Capitolo 11 IL CONTROLLO E LA COMUNICAZIONE TRA CELLULE: GLI ORMONI

- 15 L'adenilato ciclasi è un enzima di membrana che trasforma una molecola di ATP nel nucleotide ciclico cAMP (adenosin-3',5'-monofosfato ciclico) liberando due gruppi fosfato (PP_i). (Suggerimento: si veda paragrafo 11.3)



- 16 L'AMP ciclico (cAMP) è stato scoperto per il suo ruolo di mediatore chimico diretto dell'azione del glucagone e dell'adrenalina. In seguito al legame ormone-recettore, l'adenilato ciclasi produce cAMP, che attiva la proteina chinasi A o proteina chinasi AMP ciclico-dipendente (PKA), un enzima che catalizza la fosforilazione di numerosi enzimi e proteine substrato a livello di uno o più specifici residui di serina e/o treonina. Le proteine così modificate possono risultare attivate o inibite, a seconda dei casi. (Suggerimento: si veda paragrafo 11.3)
- 17 G proteins, or guanosine nucleotide-binding proteins, are involved in transmitting signals from hormones into the inside of the cell; they function as molecular switches. G proteins are made of three subunits: alpha (α), beta (β) and gamma (γ) subunits. They are the larger group of enzymes called GTPases: they can bind and hydrolyze guanosine triphosphate (GTP) to guanosine diphosphate (GDP). (Suggerimento: si veda paragrafo 11.4)
- 18 Le proteine G costituiscono una specie di ingranaggio di trasmissione fra il recettore e l'enzima che deve essere attivato (per esempio, l'adenilato ciclasi); possono essere attivatrici, e in questo caso vengono indicate come G_s , o inibitrici, indicate come G_i . (Suggerimento: si veda paragrafo 11.4)
- 19 L'unità di trasduzione del segnale è costituita dal recettore dell'ormone, dalla proteina G e dall'enzima effettore; queste proteine lavorano insieme per trasferire il segnale portato dal primo messaggero (l'ormone) all'interno della cellula sotto forma di un secondo messaggero. (Suggerimento: si veda paragrafo 11.4)
- 20 La proteina chinasi A, o proteina chinasi AMP ciclico-dipendente (PKA), è un enzima che viene attivato dal cAMP e catalizza la fosforilazione di numerosi enzimi e proteine substrato a livello di uno o più specifici residui di serina e/o treonina. A seconda dei casi, le proteine fosforilate dalla PKA risultano attivate o inibite. (Suggerimento: si veda paragrafo 11.5)

- 21 Nella segnalazione ormonale si realizzano dei meccanismi di attivazione a cascata, in cui quantità minime di ormone possano provocare effetti macroscopici all'interno della cellula. Si realizza così un processo di amplificazione del segnale ormonale: una singola molecola di ormone, attivando una molecola di adenilato ciclasi, può determinare la comparsa di numerose molecole di cAMP. Ogni molecola di cAMP a sua volta attiva una molecola di proteina chinasi A, che catalizza la fosforilazione di numerose proteine, le quali a loro volta potranno essere attivate o inibite e influenzare l'attività di altre proteine. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.5)
- 22 Le proteine G hanno un'attività GTPasi intrinseca, che riporta automaticamente il sistema nella condizione precedente alla combinazione dell'ormone col recettore. Dopo l'attivazione indotta dal legame dell'ormone con il recettore, la subunità α -GTP idrolizza lentamente il GTP a GDP e fosfato. Il complesso α -GDP si distacca dall'adenilato ciclasi, disattivandola, e torna ad associarsi alle subunità $\beta\gamma$ in contatto con il recettore. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.6)
- 23 La fosfodiesterasi riduce rapidamente i livelli intracellulari di cAMP e li riporta ai valori precedenti la stimolazione ormonale, catalizzando la trasformazione del cAMP in AMP. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.6)
- 24 Le fosfoproteina fosfatasi catalizzano il distacco dei gruppi fosfato dalle proteine che sono state fosforilate su residui di serina e treonina dalla PKA, attivata dal cAMP. In questo modo ripristinano la situazione precedente la stimolazione ormonale. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.6)
- 25 Nella cascata di segnalazione dei fosfoinositoli, il legame dell'ormone al recettore causa l'attivazione di una proteina G, che scambia il GDP con GTP nella subunità G_q . Questa subunità quindi si stacca dal recettore e si lega ad una proteina di membrana, chiamata fosfolipasi C (PLC), attivandola. La fosfolipasi C è un enzima in grado di scindere il fosfolipide di membrana fosfatidilinositolo 4,5-bisfosfato (PIP_2), in due secondi messaggeri: il diacilglicerolo (DAG) e l'inositolo 1,4,5-trifosfato (IP_3), che agisce sul reticolo endoplasmatico causando il rilascio di ioni Ca^{2+} . Gli ioni Ca^{2+} e il DAG insieme attivano la proteina chinasi C (PKC), che fosforila varie proteine citoplasmatiche su residui di serina e treonina. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.7)
- 26 Il secondo messaggero inositolo-1,4,5-trifosfato (IP_3) è una molecola idrofila che diffonde nel citoplasma, si lega a specifici recettori del reticolo endoplasmatico liscio e induce la fuoriuscita dello ione Ca^{2+} dai depositi del reticolo, causando un rapido aumento dei livelli di Ca^{2+} citosolico, da 10^{-7} a 10^{-4} M. Il diacilglicerolo (DAG) invece è una molecola idrofoba che rimane all'interno della membrana e, insieme all'elevata concentrazione di ioni Ca^{2+} , è in grado di attivare la proteina chinasi C, un enzima solubile che fosforila specifiche proteine bersaglio su residui di serina e treonina, modificandone l'attività biologica. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.7)

- 27** Gli ioni Ca^{2+} agiscono da secondi messaggeri in molte vie di trasduzione del segnale, fra cui quelle basate sulla cascata dei fosfoinositoli. Normalmente la concentrazione citosolica di Ca^{2+} libero è mantenuta a livelli molto bassi (10^{-7} M) grazie a specifiche pompe ioniche localizzate sulle membrane citoplasmatiche, dei mitocondri e del reticolo endoplasmatico. Alcuni stimoli possono determinare un afflusso nel citosol di ioni calcio provenienti dall'esterno o dai depositi dei mitocondri e del reticolo endoplasmatico, attraverso canali di membrana. L'aumento del Ca^{2+} citosolico fino a livelli di 10^{-5} - 10^{-4} M innesca specifiche risposte cellulari, differenti a seconda del tipo di cellula. Alcune di queste risposte sono: la glicogenolisi nelle cellule del fegato, la secrezione di istamina da parte delle mastcellule, l'aggregazione delle piastrine, l'increzione di insulina da parte delle cellule insulari pancreatiche, la secrezione di adrenalina da parte delle cellule cromaffini del surrene, la contrazione del muscolo liscio, la trasduzione visiva nei fotorecettori degli invertebrati. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.8)
- 28** La calmodulina (CaM) è una proteina legante Ca^{2+} . Il complesso Ca^{2+} -calmodulina si forma quando le concentrazioni di calcio arrivano a valori superiori a 10^{-6} M ed è in grado combinarsi con numerosi enzimi, modulandone l'attività. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.8)
- 29** Gli ormoni steroidei sono molecole liposolubili, quindi possono attraversare facilmente la membrana citoplasmatica, penetrando nelle cellule con cui si trovano a interagire. I recettori per gli ormoni steroidei sono proteine citosoliche che si trovano nelle specifiche cellule bersaglio dell'ormone. Queste proteine agiscono da fattori di trascrizione nucleari: dopo il legame dell'ormone al suo recettore, il complesso migra nel nucleo cellulare dove si lega a elementi attivatori presenti nel DNA, brevi sequenze nucleotidiche dette elementi di risposta all'ormone (HRE), attivando la trascrizione dei geni che codificano le proteine responsabili dell'effetto fisiologico esercitato dall'ormone. (*Suggerimento*: si veda paragrafo 11.9)