

Ormoni Tiroidei

Gli ormoni tiroidei servono principalmente per aumentare il consumo tissutale di ossigeno. La tiroide è una ghiandola che si trova al davanti della trachea, separata in due lobi, destro e sinistro da un istmo tiroideo.

Presenta nel parenchima delle cellule follicolari, contornate da cellule parafollicolari o C (clear= chiare), e all'interno dei follicoli è presente la colloide, una sostanza glicoproteica che in caso di attività viene segnata da lacune di riassorbimento.

Gli ormoni tiroidei sono la tiroxina T4 e la triiodotironina T3, di cui T3 risulta essere più attiva ma meno prodotta in quantità rispetto a T4.

La formazione degli ormoni tiroidei dipende dalla presenza di iodio, per cui è importante sapere come la tiroide se ne rifornisca: ciò avviene tramite l'utilizzo, nel versante capillare, di un simporto sodio/ioduro, con un gradiente favorevole per il sodio, fornendo così l'energia per un trasporto secondario di ioduro, contro una concentrazione venti/quaranta volte maggiore di quella esterna (il gradiente di sodio viene fornito dalla presenza di una pompa atp-asica sodio/potassio).

Lo ioduro che deve essere introdotto con un fabbisogno di 150 microgrammi, viene per 20 microgrammi direzionato alla tiroide mentre il restante viene escreto con le urine. Nella tiroide viene ossidato a iodio dalla perossidasi tiroidea e quindi legato a un residuo tirosino della tireoglobulina (una glicoproteina presente nella colloide e formata dal 10% di glucidi e 128 residui tirosinici, di cui 4 o 6 verranno utilizzati per gli ormoni). Dapprima viene unito al residuo formando monoiodotirosina (MIT), poi viene unito un altro iodio alla molecola formando diiodotirosina (DIT) ed infine vi è una condensazione o di due DIT, per formare T4, o di un MIT con DIT, per formare T3. La percentuale presente sulla glicoproteina è di 35% per T4 e 7% per T3.

Quando c'è bisogno degli ormoni, vi è una endocitosi (che provoca le tipiche lacune di riassorbimento) che permette il rilascio di ormoni nel sangue; MIT e DIT invece vengono deiodate da una iodotirosin-deiodasi, che fornisce una quantità di iodio grandemente superiore a quella del simporto.

Gli ormoni nel plasma sono concentrati a 8 microgrammi/dl per T4 e 15 microgrammi/dl per T3, poiché essi sono legati con proteine plasmatiche e in equilibrio con la loro parte legata; le proteine principali sono albumina, transtiretina e TBG (globulina legante tiroxina). Gli ormoni vengono degradati dal fegato, tramite deiodazione, utilizzando gli enzimi deiodasi (D1 è quella epatica), contenenti residui di selenocisteina, quindi vengono solfatati o glucuronilati ed infine secreti con la bile, permettendone il riassorbimento o l'eliminazione con le feci. (Le deiodasi D2 e D3 permettono nei tessuti e nel cervello la modificazione del rapporto tra T3 e T4).

In effetti T3 risulta essere molto più potente di T4, a causa dell'alta affinità con i recettori nucleari a livello dei tessuti: questi recettori sono TR alfa1 alfa2 beta1 (beta2 è solo nel cervello); questi attivano un elemento responsivo per l'espressione di particolari geni.

L'effetto di questa attivazione porta principalmente ad un aumento del metabolismo, tramite mobilizzazione degli acidi grassi o aumento dell'attività atp-asica Na/K, aumentando così l'utilizzo di ossigeno e la produzione di calore (l'effetto calorigeno non viene spiegato a livello di cervello, testicoli,

utero, milza, linfonodi e ipofisi; su quest'ultima addirittura viene diminuita l'attività metabolica per inibire la secrezione di TSH).

Altri effetti sono l'aumento del catabolismo lipidico e proteico che porta a perdita di peso e debolezza muscolare (rende più gravi le ipovitaminosi); l'aumento della sensibilizzazione alle catecolamine (ciò comporta a livello nervoso un aumento di rapidità mentale, di riflessi e di irritabilità), l'aumento della gittata, frequenza e forza cardiaca (tramite reclutamento delle catene miosiniche pesanti di tipo alfa, quelle rapide ossidative).

Indipendentemente dal metabolismo si sviluppano altre tre attività: aumento del riassorbimento intestinale di glucidi, la diminuzione del colesterolo (aumentando i recettori per LDL) e l'aumento dell'effetto dell'ormone della crescita sui tessuti.

La regolazione degli ormoni tiroide è basata sulla secrezione di TRH e sul suo effetto nella secrezione di TSH; Tsh è una glicoproteina formata da una sub unità alfa (simile a quella di FSh, LH e Hcg) e una sub unità beta, specifica per le cellule tiroidee.

TSH va a stimolare il trofismo delle cellule tiroidee, provocando ipertrofia e aumento della sintesi ormonale, compresa l'endocitosi che provoca il rilascio degli ormoni tiroidei; nel contempo, però, gli ormoni liberi vanno ad esercitare sull'ipotalamo, ma soprattutto sull'ipofisi anteriore, un'azione inibitoria (feedback negativo) che diminuisce l'effetto del TRH sulla secrezione di TSH.

Altri fattori inibitori sono: lo stress (d'altronde nello stress aumenta la produzione di catecolamine e se non venisse ridotta la produzione di ormoni tiroidei, l'effetto delle catecolamine sarebbe iperpotenziato) e i glucocorticoidi.

Ormoni Pancreatici

Il pancreas presenta una porzione endocrina, rappresentata dalle isole di Langerhans; qui sono presenti quattro gruppi di cellule, cellule A, cellule B, cellule D e cellule F che secernono rispettivamente glucagone, insulina, somatostatina e polipeptide pancreatico.

L'**insulina** viene secreta dal reticolo delle cellule B e smistata dall'apparato del Golgi; viene prodotta come preproinsulina, avendo un peptide di segnale che viene rimosso all'arrivo nel reticolo. Qui la catena C permette il corretto ripiegamento della proinsulina e al momento della secrezione viene rimosso per proteolisi: risulta così composto da una catena A e una catena B, legate da ponti disolfuro.

L'insulina viene a passare la lamina basale, l'epitelio fenestrato per andare nel torrente sanguigno e quindi giungere ai bersagli: i recettori per l'insulina sono formati da due sub unità transmembranarie beta e due sub unità recettoriali alfa; Quando l'insulina li attiva, li dimerizza e provoca l'autofosforilazione del recettore, che a sua volta induce la fosforilazione di alcuni enzimi.

Gli enzimi che sono attivati o inattivati con questo meccanismo sono atti ad aumentare la riserva di glucosio, amminoacidi e K⁺; il glucosio viene ad aumentare nelle cellule per un meccanismo rapido (vengono stimulate l'espressioni sulla membrana dei trasportatori GLUT4, insulino dipendenti) e un meccanismo intermedio (sono attivati gli enzimi glicogenosintetasi e gli colitici, così che il glucosio sia utilizzato e diminuita la concentrazione intracellulare: l'insulina potrà agire nuovamente).

(per gli eritrociti: non vengono attivati i trasportatori ma le esochinasi; in tal modo il glucosio libero è meno concentrato e passa nella cellula per diffusione semplice, secondo gradiente). Come effetto ritardato, abbiamo l'aumento dell'espressione genica di enzimi lipogenetici.

L'insulina viene stimolata principalmente dal glucosio ematico: questo penetra nelle cellule B, viene metabolizzato, ottenendo ATP che chiude i canali per il K, provocando una depolarizzazione; sono attivati i canali del Calcio, voltaggio dipendenti, e questo provoca la mobilizzazione dei granuli di insulina. Nel contempo il glutammato (metabolita del ciclo di Krebs) aumenta il pH dei granuli, provocandone una ulteriore fusione membrana ria.

Altri stimoli provengono da: deplezione di K (inibizione), stimolazione catecolamine (inibitoria per recettori alfa, eccitatoria per recettori beta), stimolazione da parte di glucagone e fattori glucagone-simili (eccitatoria) e stimolazione nervosa vagale (il vago di destra secerne acetilcolina con effetto metabotropo: aumento di calcio intracellulare) o nervosa simpatica (la noradrenalina attiva i recettori alfa₂, inibitori).

La degradazione dell'insulina avviene per via endosomica, in seguito ad endocitosi.

Il **glucagone** è formato da 29 residui amminoacidi da un precursore il proglucagone (179 aa), che viene scisso nelle cellule A in glucagone e frammento maggiore del proglucagone (MPGF), che sappiamo poter generare i fattori glucagone-simili (che stimolano la secrezione insulinica).

Il glucagone agisce con recettori cellulari, soprattutto epatici, andando ad aumentare l'cAMP e quindi la concentrazione di PKA attivate oltre che aumentare la concentrazione di Calcio (con meccanismo fosfolipatico); ciò comporta un aumento delle reazioni di glicogeno lisi, gluconeogenesi e lipolisi (sono inibite invece glicogeno sintesi, glicolisi e lipogenesi).

Inoltre l'aumento di cAMP a livello miocardico, porta ad un' aumentata attività cardiaca (inotropismo), aumento di insulina, ormone della crescita e somatostatina.

Essendo metabolizzato dal fegato, il glucagone si ritrova nel plasma a bassissime concentrazioni, poiché viene presto degradato tramite il filtro della vena porta. (È un percorso molto breve).

Le cellule B secernano GABA assieme all'insulina, in tal modo vanno ad interagire con i recettori GABA_A (ionofori per Cl⁻) che iperpolarizzano le cellule A, diminuendo la secrezione di glucagone; sia la stimolazione simpatica che quella parasimpatica vanno invece ad aumentare la secrezione di glucagone (stavolta sono stimolati i recettori beta-adrenergici). Essendo promotore della gluconeogenesi, il glucagone è stimolato da un pasto ricco di amminoacidi, soprattutto se questi sono precursori del piruvato (aa glucogenici), per cui si pensa che questa risposta sia mediata dalla CCK e gastrina che aumentano durante un pasto ricco di proteine (la secretina invece diminuisce questa risposta).

La **somatostatina** presenta una forma 14 e una forma 28, e presenta cinque tipi di recettori (SSTR 1-5); ha come principale funzione quella di diminuire la secrezione pancreatica, tramite la diminuzione del cAMP, in particolare quella insulinica (sulle cellule B ci sono i recettori SSTR5 che interagiscono con la forma più attiva, la SS-28). È influenzata positivamente dagli stimoli che attivano anche l'insulina e il glucagone (glicemia alta, CCK e pasto ricco di aa glucogenici).

Il **polipeptide pancreatico** sembra mediare l'assorbimento alimentare (rallentandolo) ed è un polipeptide di 36 amminoacidi, attivato dal sistema colinergico, da pasti proteici, digiuno o ipoglicemia.

Ormoni Surrealici

Il surrene risulta essere diviso in una midollare e in una corticale, la porzione midollare secerne le catecolamine, mentre la porzione corticale secerne gli ormoni steroidei (ormoni essenziali per la vita, in particolare mineralcorticoidi e glucocorticoidi, mentre gli ormoni sessuali hanno azioni deboli riproduttive).

La midollare era un ganglio simpatico i cui neuroni hanno perso l'assone e sono diventati elementi secernenti: al 90% i granuli contenuti nelle cellule producono adrenalina, al 10% producono noradrenalina (sono sconosciuti i granuli della dopamina).

La corticale presenta tre zone, una glomerulare (che possiede attività rigenerativa, ossia può sostituire le altre due regioni in loro mancanza), una fascicolata (la più abbondante) ed una reticolare; secernono corticosterone, ma l'aldosterone è specifico della prima zona, i glucocorticoidi nella seconda e gli ormoni sessuali nella terza.

La caratteristica di queste cellule è la gran quantità di reticolo liscio che permette la sintesi steroidea.

Le **catecolamine** sono adrenalina, noradrenalina e dopamina; la noradrenalina si forma dalla dopa tramite la Dopa-beta-idrossilasi, mentre l'adrenalina si forma tramite la feniltetanolamina-metiltransferasi (enzima abbondante massimamente nel surrene). La loro distribuzione viene ridotta tramite la ossidazione ad acido vanilmandelico (VMA) che ne permette l'escrezione urinaria; il trasporto è attuato tramite solfatazione, che li inattiva (noradrenalina 300 pg/ml, adrenalina 30 pg/ml, dopamina 35 pg/ml).

La secrezione è data dall'eccitazione colinergica, provocando aumento di Calcio e quindi esocitosi delle vescicole contenenti gli ormoni; assieme a questi ormoni sono secreti anche oppioidi e l'adrenomedullina (un peptide vaso depressore).

L'effetto delle adrenaline è di stimolare il metabolismo, tramite la glicogeno lisi, aumento di lattato nel plasma e mobilizzazione di acidi grassi; sappiamo inoltre che agiscono tramite recettori alfa-adrenergici (alfa 1, alfa2) e beta-adrenergici (beta1, beta2, beta3).

Vanno ad aumentare la frequenza e la forza di contrazione cardiaca, aumentando l'eccitabilità del miocardio; la noradrenalina provoca vasocostrizione tramite recettori beta presso gli organi, mentre adrenalina provoca vasodilatazione presso fegato e muscoli, andando a super compensare ed in tal modo riduce la resistenza periferica.

La noradrenalina provoca aumento delle pressioni diastolica e sistolica, ma i barocettori provocano un fenomeno bradicardico che diminuisce la gittata cardiaca; la adrenalina, invece, aumenta la pressione differenziale, tale da non poter essere modulata dai barocettori e quindi aumenta frequenza e gittata cardiaca. Tramite l'aumento del metabolismo, posso aiutare l'effetto di aumento di vigilanza dell'organismo, in particolare tramite la glicogeno lisi (attivata da recettori beta, cAMP dipendenti, o recettori alfa, Calciodipendenti) e l'ossidazione del lattato nel fegato.

Infine provocano un'iniziale aumento di K⁺, rilasciato dal fegato, seguito da una prolungata deplezione di K⁺, assorbito dai muscoli. L'adrenalina più facilmente raggiunge i livelli critici per sviluppare tutte le sue azioni, mentre la noradrenalina in genere si limita alla secrezione da parte del sistema noradrenergico.

La dopamina provoca vasodilatazione renale e mesenterica, mentre provoca vasocostrizione in altre sedi (in particolare permettendo il rilascio di noradrenalina); in più provoca natriuresi, inibendo la pompa Na/K.

I due ormoni sono rilasciati in minor quantità nel riposo, mentre sono aumentate nelle situazioni di stress o di emozioni forti (noradrenalina per emozioni conosciute; adrenalina per nuove situazioni cui si fa fronte).

Gli **ormoni steroidei** sono sintetizzati dal colesterolo (formando steroidi di tipo C21 e C19; i C18 sono quelli più rari): gli steroidi C21 sono i mineralcorticoidi e i glucocorticoidi, mentre i C19 sono gli ormoni sessuali.

Gli ormoni in questione sono l'aldosterone, il corticosterone, il cortisolo, il deidroepiandrosterone e l'androstenedione (da cui, nel circolo, si formano gli estrogeni).

Il colesterolo viene scisso dalle gocce lipidiche tramite una esterasi colesterolica, e con un trasportatore specifico viene portato ai mitocondri; qui grazie ad una colesterol-desmolasi viene trasformato in Pregnelone.

Per la zona fasciolata: il pregnenolone può essere substrato di una idrossosteroido-deidrogenasi per formare progesterone, oppure formare l'idrosso-progesterone (usando una idrossilasi che forma idrossopregnenolone e l'enzima deidrogenasi subito dopo).

Queste due molecole sono substrato di due idrossilasi (21 e 11-idrossilasi) che formano corticosterone dal deossi-corticosterone (dal progesterone) e cortisolo dal deossi-cortisolo (dal idrossiprogestosterone).

Per la zona reticolata: l'idrossi-pregnenolone e l'idrossi-progesterone sono substrati di una 17-liasi che forma rispettivamente il deidroepiandrosterone e androstenedione, di cui il primo viene subito solfatato per essere trasportato (solfochinasi), e il secondo entra in circolo.

Per la zona glomerulare: l'aldosterone segue lo stesso percorso dei glucocorticoidi, ma la 11-idrossilasi manca, siccome è presente l'aldosterone sintasi che ne permette la formazione.

L'ACTH e l'angiotensina II aumentano l'attività di conversione del colesterolo (l'angiotensina agisce tramite meccanismo cAMP e fosfolipasi C), ma in più l'angiotensina va ad aumentare l'attività dell'aldosterone sintasi, con effetto ipertrofico sulla zona glomerulare.

TRASPORTO e METABOLISMO: il cortisolo e il corticosterone sono trasportati tramite la trans cortina nel plasma, in equilibrio con la forma libera, ad una concentrazione di 13 microgrammi/dl. Presso il fegato e alcuni tessuti sono presenti delle idrossosteroido-deidrogenasi, di due tipi: il tipo 1 converte il corticosterone in cortisolo, mentre il tipo 2 converte il cortisolo in cortisone. Questa molecola (anche le altre in piccole concentrazioni) viene tetraglucouronilata per essere poi escreta tramite le urine.

L'aldosterone invece è presente soprattutto in forma libera e ha emivita molto breve, essendo anche poco concentrato (0,006 microgrammi/dl); viene anch'esso glucouronilato ed escreto con le urine, sebbene gran parte può essere ricondotta ad aldosterone libero.

Gli ormoni sessuali sappiamo essere a favore del DHEA, rispetto all'androstenedione, e viene ad essere trasportato in forma solfatata, viene quindi degradato nel fegato ed escreto nelle urine.

EFFETTI:

Gli ormoni sessuali risultano essere , in realtà, dei sostenitori degli ormoni prodotti dalle gonadi, basti pensare che il deidroepiandrosterone ha il 20% di attività dell'androgeno prodotto dal testicolo; mentre gli estrogeni sono degli importanti ormoni nell'uomo e nella donna in menopausa.

I glucocorticoidi hanno la funzione principalmente antinsulinica, infatti aumentano la glicogeno lisi, attivano la glucoso-fosfatasi, attivano la lipolisi, tranne presso cervello e cuore dove l'azione insulinica provvede alla nutrizione dei tessuti; queste azioni, assieme all'aumento della sensibilità dei vasi alla noradrenalina e alla adrenalina (azione permissiva), portano ad un effetto positivo in risposta agli stress.

In più i glucocorticoidi aumentano l'escrezione urinaria, anche se non se ne conosce il meccanismo, e diminuiscono la quantità di eosinofili, basofili e linfociti circolanti, aumentando invece neutrofili, piastrine e globuli rossi. La loro regolazione avviene tramite l'utilizzo di ACTH (un polipeptide di 39 aa, con un nucleo attivo e una coda stabilizzante): viene secreto, in seguito a stimolazione talamo-ipotalamica (situazioni di stress) , e viene diminuito a feedback negativo dai glucocorticoidi circolanti. La sensibilità della corticale all'ACTH aumenta man mano che l'ACTH si lega ai recettori, e la sua secrezione è controllata da un ritmo circadiano.

I mineralcorticoidi provocano un aumento di ritenzione di sodio e escrezione di potassio; questo avviene tramite un aumento di attività dei canali del sodio epiteliali e in seguito ad un aumento dell'espressione genica degli stessi (in più sembra che i glucocorticoidi attivi una chinasi regolatrice di questi canali). I glucocorticoidi sono facilmente demoliti nei siti di ricezione dei mineralcorticoidi perché i recettori di quest'ultimi hanno maggiore affinità per i primi.

La regolazione è data da vari fattori, ma tra i più importanti sono l'ACTH (eccitatorio, ad alte dosi ma comunque fisiologiche), Elettroliti (la concentrazione di potassio e di sodio) e dalla renina/angiotensina (la renina stimola la formazione di angiotensina I, quest'ultima forma angiotensina II che agisce sulla glomerulare attivando l'aldosterone sintasi, oltre che la conversione di colesterolo in pregnenolone).