

a cura di Francesco Purrello

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania

L'importanza dei meccanismi di “nutrient-sensing” nel controllo del peso corporeo

Enzo Nisoli

Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano

Tutti gli organismi viventi sanno percepire, monitorare e rispondere alle fluttuazioni ambientali dei macronutrienti necessari a produrre l'energia indispensabile alla sopravvivenza. Questa capacità permette loro di coordinare la crescita e l'attività con la quantità dei diversi macronutrienti presenti nel cibo che consumano. In questo breve articolo elencheremo le principali caratteristiche molecolari e funzionali che definiscono i sistemi cellulari che monitorano i nutrienti, i cosiddetti sensori nutrizionali o di “nutrient-sensing”. In particolare, ci concentreremo sui sensori specifici dei lipidi e degli aminoacidi, su come funzionano e come si integrano su scala sistemica nei diversi organismi, dai più semplici fino ai mammiferi. Inoltre, cercheremo di chiarire come questi meccanismi potrebbero rappresentare i bersagli di nuove strategie terapeutiche per il controllo del peso corporeo.

I SENSORI NUTRIZIONALI SONO REGOLATORI DEL METABOLISMO ENERGETICO

I macronutrienti (comune glucosio e zuccheri correlati, aminoacidi e lipidi) sono composti organici semplici coinvolti nelle reazioni biochimiche che producono l'energia cellulare, oltre che i costituenti della biomassa cellulare. La capacità di monitorare e di rispondere alle fluttuazioni ambientali dei loro livelli è un requisito fondamentale per la sopravvivenza. Infatti, la scarsità di un particolare nutriente ha rappresentato una notevole pressione evolutiva allo sviluppo della maggior parte dei processi cellulari, così come li conosciamo oggi. Normalmente il “sensing” di un particolare nutriente avviene mediante il legame della molecola in questione a uno specifico sensore; oppure, ancora tramite un meccanismo indiretto che si basa sul riconoscimento di una molecola surrogata, che riflette l'abbondanza del nutriente stesso. Indipendentemente, però, dal modo in cui il nutrient-sensing avviene, perché una proteina possa essere considerata come un sensore nutrizionale deve possedere affinità specifiche per il nutriente o la sua molecola surrogata pari alle concentrazioni fisiologiche di queste.

Dunque, nel corso dell'evoluzione le vie di nutrient-sensing si sono adattate alle diverse esigenze (1). Infatti, a differenza degli organismi unicellulari, la maggior parte delle cellule degli eucarioti multicellulari non sono esposte direttamente alle fluttuazioni ambientali dei diversi nutrienti e, quindi, le risposte omeostatiche finalizzate al mantenimento dei livelli circolanti di tali nutrienti sono assicurate da specifici meccanismi di controllo, sia a livello intracellulare che extracellulare. In questi organismi multicellulari i nutrienti stimolano, inoltre, il rilascio di ormoni che facilitano il coordinamento di risposte coerenti da parte dell'organismo nel suo insieme. A questo proposito è importante sottoli-

neare che le vie di nutrient-sensing sono comunemente malfunzionanti nelle malattie metaboliche, sia negli animali di laboratorio che nell'uomo, e che, pertanto, potrebbero costituire degli importanti bersagli terapeutici.

Dai procarioti agli eucarioti

Sia i batteri che le piante monitorano i livelli di ammonio tramite un sistema specifico, le cosiddette proteine PII. Inoltre, i batteri esprimono chemorecettori per rispondere alle fluttuazioni degli aminoacidi, del ribosio, del galattosio e dei dipeptidi. I funghi a loro volta hanno selezionato specifici sistemi per monitorare i livelli degli aminoacidi (SPS), del glucosio (Snf3/Rgt2) e dell'ammonio (MEP2). Esistono poi vie di segnale comuni che monitorano le variazioni dei livelli di energia (AMPK), degli aminoacidi (GCN2), o contemporaneamente degli aminoacidi, del glucosio e dell'energia (TOR) evolute sia nei funghi, che nelle piante, nei nematodi, nella *Drosophila* e nei mammiferi, fino all'uomo (1). Qualche dettaglio in più può far capire meglio di cosa stiamo parlando. Per esempio, il batterio *E. coli* è in grado di spostarsi nel suo ambiente, alla ricerca dei nutrienti, facendo ruotare il flagello, cioè un fascio di filamenti localizzato a un polo della cellula, mosso da un motore di tipo rotatorio. Tale motore è bidirezionale: la rotazione anti-oraria produce un movimento armonioso, mentre quella oraria un movimento disordinato. Normalmente la rotazione è anti-oraria, e i nutrienti extra-cellulari segnalano la loro presenza e abbondanza tramite chemorecettori transmembrana specifici - Tar per l'aspartato e il maltosio, Tsr per la serina, Trg per il galattosio. Questo promuove un movimento del batterio che segue il gradiente di concentrazione dei vari nutrienti. La diminuzione o la scomparsa di uno o più di tali nutrienti stimola una via di segnale che permette al flagello batterico di alternare rotazioni orarie e anti-orarie e, quindi, di poter perlustrare l'ambiente nelle varie direzioni (con movimenti casuali), alla ricerca del cibo necessario (2). Inoltre, in condizioni di limitate disponibilità di azoto, molti procarioti sono capaci di sintetizzare molecole organiche che lo contengono, come gli aminoacidi, a partire dai composti azotati inorganici presenti nell'ambiente. In questo senso le proteine PII rivestono un importante ruolo di monitoraggio del deficit di azoto, essendo anche in grado di regolare (in maniera indiretta a livello trascrizionale e post-traslazionale) l'attività della glutamina sintetasi e della glutamato sintetasi, gli enzimi che producono glutamina o glutamato dall' α -chetoglutarato, dalla presenza di ammonio e ATP in base alla disponibilità dell'azoto. Quindi, tale sistema esemplifica una strategia di sensing particolarmente affascinante: invece di monitorare direttamente il nutriente d'interesse, così come fanno i chemorecettori per esempio, esso monitora i metaboliti coinvolti nell'assimilazione dell'azoto, determinando una notevole specificità per questo processo rispetto alle altre reazioni che utilizzano l'ammonio (3).

I mammiferi

A questo punto, vale la pena sottolineare come negli organismi multicellulari e, in particolare, nei mammiferi varie vie di segnale, tra cui AMPK, GCN2 e TOR, si sono adattate per rispondere alle fluttuazioni, sia intracellulari che extracellulari, dei livelli dei diversi macronutrienti in zone anche distanti dell'organismo. Questo avviene tramite gli ormoni prodotti negli organi periferici, che regolano i circuiti nervosi che controllano il consumo di cibo e, in generale, il comportamento alimentare. La complessità di tali interconnessioni e circuiti sovracellulari e multiorgano è, almeno in parte, esemplificata dagli effetti sistemici - come la regolazione dell'appetito, della spesa energetica e di altri processi che contribuiscono all'omeostasi nutrizionale - delle adipochine, cioè degli ormoni secreti dalle cellule dell'organo adiposo o adipociti. I livelli delle diverse adipochine non riflettono necessariamente la quantità dei lipidi circolanti, ma sono correlati alla quantità dei lipidi immagazzinati nell'organismo, e alcune di loro, come la leptina, possono essere considerate come degli indicatori surrogati della quantità dei grassi immagazzinati. È sorprendente come l'identità del sensore che lega tale quantità con la sintesi e il rilascio della leptina nel sangue sia tuttora sconosciuto. Il recettore della leptina, espresso sia nel sistema nervoso centrale che nei tessuti periferici, coordina l'assunzione di cibo e il metabolismo dell'organismo. Nei neuroni ipotalamici che sopprimono l'appetito (neuroni anoressizzanti) la leptina antagonizza l'effetto dei neuropeptidi e dei neurotrasmettitori che invece stimolano l'assunzione di cibo. Al contrario il digiuno che comporta uno svuotamento, almeno parziale degli adipociti, determina una ridotta produzione di leptina il che, a sua volta, si riflette sull'attività dei neuroni ipotalamici che stimolano l'appetito e i com-

portamenti per la ricerca del cibo. Infatti, in pazienti gravemente obesi si sono trovate mutazioni nel gene del recettore della leptina, così come i topi che esprimono mutazioni inattivanti sia la leptina che il suo recettore sono iperfagici a un punto tale che possono acquisire un peso doppio rispetto ai topi di controllo.

Oltre alla leptina, gli adipociti producono anche l'adiponectina, della cui regolazione sappiamo ancora meno (4). A differenza della leptina, i livelli circolanti di adiponectina sono inversamente correlati con i depositi lipidici, cioè l'aumentato accumulo di grasso determina una ridotta produzione di adiponectina e viceversa. L'adiponectina promuove l'aumento della spesa energetica, della sensibilità all'insulina e la riduzione della fame. Mutazioni e polimorfismi del suo gene codificante sono strettamente correlati all'obesità e allo sviluppo di diabete di tipo 2. Anche da questi pochi cenni emerge, dunque, la complessità dei sistemi che regolano il funzionamento e l'integrazione dei molteplici circuiti neuroormonali adattati al monitoraggio dei nutrienti nell'ambiente. L'applicazione delle nuove metodologie di optogenetica e di manipolazione genica *in vivo* stanno consentendo una sempre più dettagliata caratterizzazione di questa complessità, con la speranza di identificare nuovi bersagli farmacologici.

SENSORI NUTRIZIONALI E MITOCONDRI

Un evento chiave per la comparsa sulla terra delle cellule eucariote, oltre che per la loro diversificazione e aumentata complessità strutturale e funzionale, è stato sicuramente l'aumento dell'ossigeno nell'atmosfera e la necessità per alcune delle cellule in evoluzione di far fronte a questa nuova situazione internalizzando specifici batteri ossidativi. Questi costituiscono i precursori degli attuali mitocondri, cioè degli organelli cellulari deputati alla produzione di energia e al controllo di importanti eventi cellulari, come la replicazione e l'apoptosi (5). Gli eucarioti devono monitorare il proprio bilancio energetico e comunicarlo ai mitocondri, oltre a altre parti della cellula, che aiutino a mantenere l'omeostasi dell'energia. Un sensore chiave è la proteina chinasi serina/treonina-dipendente attivata dall'AMP (o AMPK), che regola molti processi catabolici e anabolici in risposta ai livelli energetici (6). Quando i livelli di energia, cioè la quantità di ATP intracellulare, diminuiscono l'AMPK si attiva e fosforila substrati coinvolti nella produzione di ATP e inibisce quelli che lo consumano. L'AMPK stimola la captazione del glucosio e la glicolisi, oltre a inibire la sintesi del glicogeno. È interessante ricordare che la leptina, l'insulina e la grelina, le cui azioni coordinano la risposta dell'organismo ai nutrienti o che sono alterate nelle patologie metaboliche, sono capaci di regolare l'attività dell'AMPK. Per esempio, la grelina attiva l'AMPK nell'ipotalamo con conseguente aumento del consumo di cibo; così come l'espressione di una forma inattiva di AMPK nell'ipotalamo riduce l'assunzione di cibo, mentre la somministrazione di attivatori dell'AMPK causano iperfagia (7).

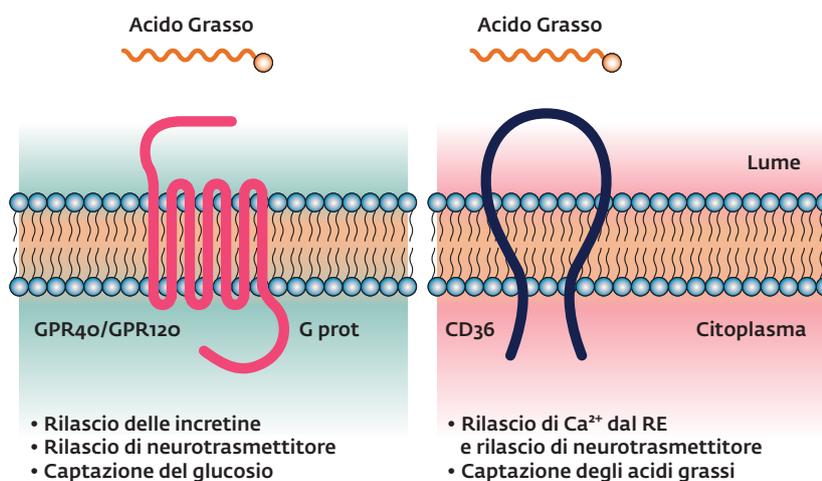
L'AMPK è coinvolta nella regolazione della mitocondriogenesi nelle cellule muscolari e adipose. Questo processo sarebbe dovuto alla capacità della chinasi di aumentare la produzione di NAD⁺ e la conseguente attivazione di sirtuina 1 o SIRT1, un enzima che deacetila e attiva l'eNOS (endothelial nitric oxide synthase) e il PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator α) (8). L'aumentata produzione di NO e dell'attività del PGC-1 α promuove la mitocondriogenesi, cioè la funzione e la massa mitocondriale (9). L'invecchiamento, che si accompagna a un'aumentata incidenza di obesità viscerale, diabete di tipo 2 e, conseguentemente, di disordini metabolici, patologie cardiovascolari e tumori, è caratterizzato da rilevanti alterazioni dei meccanismi di nutrient-sensing che, a loro volta, correlano con deficit funzionali dei mitocondri. Di notevole portata, in questo senso, è l'osservazione che la restrizione calorica - che determina la riduzione del peso, il miglioramento della fitness metabolica e, soprattutto, il prolungamento della longevità (lifespan) e della sopravvivenza in buono stato di salute (healthspan) degli organismi eucarioti - promuove l'aumento della massa e della funzione dei mitocondri, in particolare nei tessuti metabolicamente attivi (10). È, quindi, di assoluta importanza caratterizzare i meccanismi molecolari coinvolti nel funzionamento dei sensori nutrizionali che regolano la produzione di energia sia a livello cellulare che sistemico.

IL SENSING DEI LIPIDI

La nostra conoscenza dei meccanismi di sensing dei lipidi è relativamente limitata, anche se sono state fatte importanti scoperte sulle vie di segnale attivate dagli acidi grassi. Una famiglia di recettori accoppiati alle proteine G, di cui i meglio caratterizzati sono il GPR40 e il GPR120, lega gli acidi grassi insaturi a catena lunga, e media effetti diversi a seconda del tipo cellulare in cui è espresso. Per esempio, la stimolazione da parte degli acidi grassi liberi del GPR40 sulla membrana plasmatica delle cellule β -pancreatiche aumenta il rilascio di insulina dipendente dal glucosio (11) (Fig. 1). Anche il GPR120 media azioni insulintropiche, sebbene tramite un meccanismo indiretto, coinvolgendo la sintesi di GLP1 nell'intestino e il suo rilascio nella circolazione. Il GLP1 appartiene a un gruppo di ormoni intestinali, le incretine, che promuovono il rilascio di insulina dalle cellule β del pancreas.

Questi esempi dimostrano come l'aumento di un particolare macronutriente (acidi grassi) sia in grado di anticipare una risposta all'imminente aumento di un altro macronutriente (glucosio), perché di solito l'assunzione di cibo raramente fornisce un solo tipo di macronutriente. Inoltre, l'attivazione del GPR120 negli adipociti bianchi determina l'attivazione della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K) e dell'AKT che inducono captazione di glucosio (Fig. 1). Mutazioni geniche che riducono l'attività del GPR120 si ritrovano nei pazienti obesi, così come l'ablazione del gene *Gpr120* nel topo contribuisce allo sviluppo di obesità indotta dal consumo di cibo ricco in grassi (12). Tali risultati suggeriscono che tale via di segnale ha un ruolo chiave nel controllo dell'omeostasi nutrizionale. Ovviamente, risultati di questo tipo hanno indotto a sviluppare molecole in grado di attivare il GPR120, come potenziali farmaci anti-obesità. Oltre al GPR120, il recettore CD36 (conosciuto anche come FAT) è stato implicato nel legame diretto e nella captazione degli acidi grassi del lume intestinale (13). Va ricordato, infine, che il GPR40, il GPR120 e il CD36 svolgono anche funzione di sensing degli acidi grassi nelle cellule dell'epitelio del cavo orale coinvolte nella percezione gustativa (14). Il legame dei grassi liberi a tali recettori stimola il rilascio di calcio dal reticolo endoplasmatico e, quindi, quello dei neurotrasmettitori coinvolti nella trasmissione del gusto (Fig. 1).

Figura 1



I meccanismi di sensing dei lipidi: GPR40 e GPR120 (a sinistra) e CD36 (a destra) sono coinvolti nei meccanismi per la decodifica dei segnali degli acidi grassi (AG). Membri della famiglia dei recettori accoppiati alle proteine G (GPR) sono espressi in diversi tipi cellulari, tra cui le cellule endocrine intestinali, le cellule delle papille gustative e gli adipociti bianchi. Nelle cellule endocrine dell'intestino, il legame agli acidi grassi avviene sulla superficie luminale e il segnale è tradotto attraverso una proteina G che stimola il rilascio delle incretine nel circolo sanguigno. Nelle papille gustative, gli acidi grassi stimolano il rilascio di neurotrasmettitori, mentre nelle cellule adipose l'attivazione del GPR120 promuove indirettamente la captazione di glucosio. Il legame del CD36 agli acidi grassi liberi nelle cellule delle papille gustative orali stimola il rilascio di calcio dal reticolo endoplasmatico (RE) e la neurotrasmissione, mentre negli enterociti facilita direttamente la captazione degli acidi grassi. Modificato da (16)

IL SENSING DEGLI AMINOACIDI

Come detto, nei procarioti i recettori degli aminoacidi, quali i chemorecettori Tsr e Tar, possono legare gli aminoacidi dell'ambiente extracellulare, mentre vari sensori, incluse le proteine PII, possono monitorare gli aminoacidi presenti nell'ambiente intracellulare (1). Allo stesso modo, le cellule eucariote di lievito controllano gli aminoacidi extracellulari tramite trasportatori della membrana cellulare, come Ssy1. Inoltre, esse captano la disponibilità degli aminoacidi citoplasmatici con sensori come il GCN2. Diversamente dai procarioti, però, gli eucarioti possiedono organelli, come i vacuoli, un ulteriore compartimento che può contenere aminoacidi. Nelle cellule dei mammiferi esistono tre compartimenti distinti in cui il sensing degli aminoacidi può aver luogo: il primo è il compartimento extracellulare, e gli aminoacidi in esso contenuti sono monitorati da "transcettori" (un termine che riflette la duplice funzione di trasportatori e recettori, di queste che sono proteine della membrana plasmatica); il secondo è l'ambiente intra-citoplasmatico in cui gli aminoacidi sono monitorati dalla proteina GCN2; e, infine, il terzo è rappresentato dai lisosomi dove gli aminoacidi immagazzinati sono percepiti dalla via dell'mTORC1.

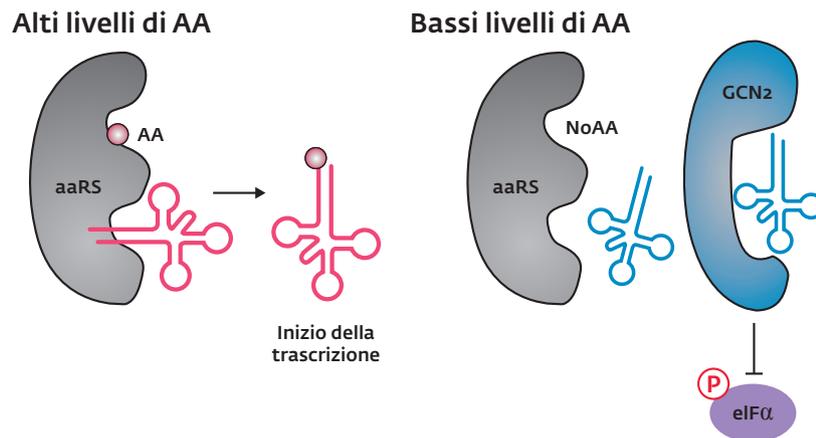
I transcettori

I transcettori degli aminoacidi, dimostrati per la prima volta negli eucarioti inferiori come il lievito (per esempio, Gap1) o la *Drosophila*, sono trasportatori degli aminoacidi (SNAT2), fisiologicamente importanti nei mammiferi, in cui regolano il nutrient-signaling non solo tramite la capacità di monitorare il pool di aminoacidi liberi intracellulari ma anche quella di captare i cambiamenti dei livelli degli aminoacidi extracellulari (15). Tale capacità, che permette di distinguere tra le quantità e la composizione degli aminoacidi extra- e intracellulari, consente alle cellule di rispondere in maniera appropriata alle modificazioni dello stato nutrizionale. Questo è particolarmente evidente negli organismi unicellulari come il lievito, anche se studi recenti indicano che le cellule degli organismi multicellulari complessi, incluso l'uomo, conservano alcune di queste capacità.

La proteina GCN2

Nella sintesi delle proteine nessun aminoacido può compensare l'assenza di un altro, quindi, le cellule devono poter monitorare efficacemente la mancanza di qualsiasi aminoacido per evitare di iniziare la sintesi di proteine che non potrebbe essere portata a termine. Infatti, la sintesi delle catene peptidiche è un processo complesso che implica un notevole consumo di energia e per la cellula è vantaggioso risparmiare qualsiasi spreco. L'unità strutturale della macchina necessaria per la sintesi proteica, cioè il ribosoma, incorpora gli aminoacidi nel peptide nascente tramite il legame sequenziale di uno specifico RNA transfer covalentemente legato al proprio aminoacido. Le aminoacil tRNA sintetasi (aaRSs), che sono specifiche per i singoli aminoacidi, permettono di caricare gli aminoacidi presenti sui loro rispettivi tRNA; al contrario, quando il livello di un aminoacido libero è basso, i tRNAs specifici (non caricati) si accumulano nella cellula (Fig. 2). L'impossibilità di portare a termine la sintesi di una catena peptidica in mancanza di uno o più aminoacidi trasferibili ai ribosomi determina l'interruzione della traslazione. Tale meccanismo coinvolge una singola proteina capace di percepire qualunque tipo di tRNA libero senza aminoacido, permettendo così alla cellula di percepire che i livelli di uno qualsiasi degli aminoacidi sono ridotti, magari nel contesto di una notevole abbondanza degli altri aminoacidi. Questa proteina è la cosiddetta general control nonderepressible 2 (GCN2), che ha un'alta affinità per tutti i tRNA non legati al rispettivo aminoacido (Fig. 2), e rappresenta un elegante esempio del sensing degli aminoacidi tramite il monitoraggio di una molecola surrogata (16). In condizioni in cui i livelli intracellulari degli aminoacidi sono bassi, il legame della GCN2 a un tRNA libero determina un cambiamento conformazionale che induce, a sua volta, l'attivazione dell'enzima (chinasi) con la conseguente fosforilazione, di tipo inibitorio, di un attivatore precoce dell'iniziazione della traslazione, l'eIF2 α (eukaryotic translation initiator factor 2 α). Diversi modelli murini hanno dimostrato l'importanza della GCN2 e dell'eIF2 α nelle risposte dei mammiferi alla diminuzione transitoria dei livelli degli aminoacidi (17). Infine, va riportato che, anche se la fosforilazione dell'eIF2 α mediata dalla GCN2 reprime la traslazione globale dell'mRNA, non elimina del tutto la sintesi di alcune specifiche proteine. Tra queste c'è il fattore

Figura 2



I meccanismi di sensing degli aminoacidi: il GCN2 rileva la mancanza degli aminoacidi cellulari (AA). Quando i livelli di un qualsiasi aminoacido sono bassi la corrispondente aminoacil tRNA sintetasi (aaRS), non può caricare il tRNA che viene allora rilevato in questa forma dalla GCN2 chinasi con blocco dell'inizio della traduzione e della sintesi proteica. Modificato da (16)

di trascrizione ATF4/CREB2, che è coinvolto nell'espressione dei geni codificanti sia i trasportatori degli aminoacidi espressi sulla membrana plasmatica che gli enzimi che sintetizzano gli aminoacidi (16).

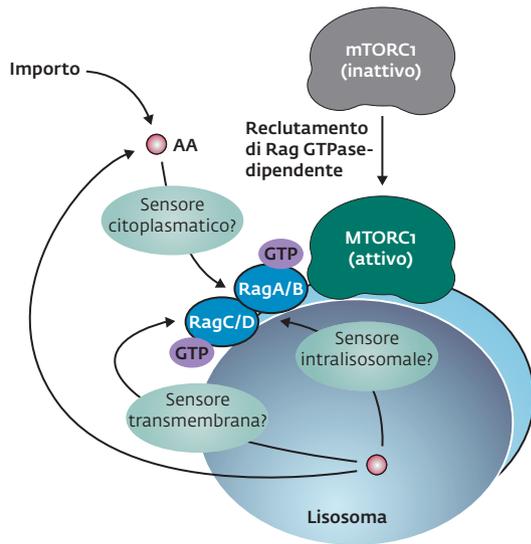
Più recentemente si è dimostrato che la GCN2 riveste un ruolo critico nei circuiti neuronali coinvolti nella risposta all'assunzione di cibi carenti di aminoacidi, indipendentemente dalla stimolazione gustativa (18). Cioè i topi sottoposti a una dieta priva di uno o più aminoacidi essenziali, come la leucina o la treonina, tendono normalmente a diminuirne il consumo. Gli animali con una delezione totale o ristretta al cervello del gene GCN2 non riducono il consumo del cibo inappropriato. L'effetto della GCN2 nella *Drosophila* è conseguente all'attivazione di ATF4 che blocca il segnale GABAergico, di tipo inibitorio, nei neuroni dopaminergici. La mancata inibizione del rilascio di dopamina permette a quest'ultima di ridurre l'assunzione del cibo carente di aminoacidi (19). Quindi, l'attivazione della GCN2 non serve solo per frenare l'ulteriore perdita di aminoacidi intracellulari, ma anche per ripristinare i normali equilibri aminoacidici cellulari.

Il complesso mTORC1

Elevati livelli intracellulari degli aminoacidi attivano il mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1). Questo avviene tramite il suo reclutamento alla superficie esterna dei lisosomi, un processo mediato da un meccanismo dipendente dalla Rag-GTPasi (16). L'identità e la localizzazione intracellulare dei sensori aminoacidici rimangono da chiarire, anche se sono state avanzate diverse proposte. Una è che il sensore, posto all'interno dei lisosomi, trasdurrebbe il segnale interagendo con i complessi proteici della membrana lisosomiale stessa; una seconda possibilità sarebbe rappresentata da un sensore transmembrana lisosomiale, in grado di monitorare e trasdurre il segnale aminoacidico, sia intra- che extra-lisosomiale; e, infine, un sensore citoplasmatico che monitorerebbe gli aminoacidi rilasciati nel citoplasma dal compartimento lisosomiale (16) (Fig. 3). Anche se la sua attività è altamente sensibile ai cambiamenti dei livelli degli aminoacidi, l'mTORC1 non è il loro sensore. Inoltre, l'mTORC1 non è egualmente sensibile a tutti i diversi aminoacidi - la leucina, per esempio, è un suo attivatore particolarmente importante. Risultati molto recenti dimostrano che il sensore della leucina sarebbe rappresentato dalla sestrina 2, in grado di modulare la funzionalità dell'mTORC1 (20).

Importante nel nostro contesto è la dimostrazione che la leucina diminuisce il consumo di cibo stimolando l'attività di mTOR nei neuroni ipotalamici. In particolare, mTOR è espresso e si colocalizza nei neuroni che esprimono il neuropeptide Y e la proopiomelanocortina nel nucleo arcuato dell'ipotalamo. La somministrazione cerebrale di leu-

Figura 3



Il complesso mTORC1 (o mechinistic target of rapamycin complex 1) è attivato a valle di elevati livelli di aminoacidi attraverso il reclutamento alla superficie esterna delle membrane lisosomiali da parte di un meccanismo mediato da una proteina Rag GTPasi. L'identità del sensore degli aminoacidi non esclude diverse possibilità, tra cui un sensore intra-lisosomiale che trasduce il segnale attraverso la membrana, un sensore lisosomiale transmembrana capace sia di captare il segnale che di trasdurre il messaggio e un sensore citoplasmatico che agisce sugli aminoacidi rilasciati dai lisosomi. Modificato da (16)

cina aumenta il segnale di mTOR ipotalamico, diminuendo l'assunzione di cibo e il peso corporeo. La stessa leptina aumenta l'attività di mTOR nell'ipotalamo, e l'inibizione del segnale di mTOR con la rapamicina blocca il suo effetto anoressizzante (21). Inoltre, più recentemente è stato dimostrato che la somministrazione di leucina riduce l'assunzione di cibo e aumenta la spesa energetica, l'ossidazione degli acidi grassi e l'attività locomotoria, negli animali di laboratorio, prevenendone l'aumento di peso quando alimentati con una dieta obesogenica ricca in grassi (22). La diminuita quantità di tessuto adiposo nei topi alimentati con una dieta grassa e trattati con leucina è associata, inoltre, con l'aumento dell'espressione di UCP-3 nel tessuto adiposo bruno, una migliore sensibilità all'insulina, un'aumentata gluconeogenesi intestinale, il mantenimento della funzione delle isole di Langerhans e un ridotto contenuto lipidico nel fegato (23). Si può, dunque, ipotizzare che miscele di aminoacidi contenenti leucina e altri aminoacidi ramificati e/o essenziali possano modificare il comportamento alimentare, l'equilibrio energetico e il peso anche nell'uomo, oltre a incidere positivamente sullo sviluppo delle malattie associate all'obesità, come il diabete. Evidenze incoraggianti in questa direzione sono state riportate da diversi ricercatori (24). Studi in soggetti che esercitano wrestling e negli obesi hanno dimostrato che la supplementazione di aminoacidi ramificati (BCAA), leucina, isoleucina e valina, esercita effetti benefici sul peso e sull'accumulo del grasso corporeo (24). Inoltre, lo studio di popolazione International Study of Macro-/Micronutrients and Blood Pressure (INTERMAP) ha dimostrato che maggiore è il consumo di cibi ricchi in BCAA più bassa è la prevalenza di sovrappeso o di obesità negli individui di mezza età provenienti sia da paesi dell'est asiatico che da paesi occidentali (25). In questa linea, Solerte e collaboratori hanno potuto dimostrare un migliorato controllo metabolico (cioè una ridotta quantità di emoglobina glicata) e un aumento della sensibilità insulinica da parte di una formula bilanciata di aminoacidi essenziali, in uno studio randomizzato di lunga durata in pazienti anziani affetti da diabete di tipo 2 (26). E ancora, significativi risultati dimostrano il positivo effetto dei BCAA nel ridurre l'insulino-resistenza in pazienti affetti da epatite virale cronica o con epatopatie, come la cirrosi (27-29).

CONCLUSIONI

I meccanismi del sensing dei nutrienti, come l'AMPK, la GCN2 e TOR, sono conservati dalle cellule del lievito fino all'uomo. Negli organismi multicellulari l'evoluzione ha adattato l'architettura di questi segnali per rispondere agli stimoli ormonali oltre che ai nutrienti. Dati i loro ruoli nella percezione dei nutrienti essenziali, tra cui gli aminoacidi e il glucosio, forse non è sorprendente il fatto che le tre vie di segnale siano implicate anche nel controllo del compor-

tamento alimentare e del peso corporeo. Quindi, la diversa composizione del cibo e i rapporti percentuali dei vari macro- e micronutrienti che lo compongono sono monitorati da diversi sensori nutrizionali che modulano una complessa rete di vie di segnale. Un'alterazione dell'integrazione di questi segnali è alla base del deficitario controllo del peso nell'obesità e nelle malattie correlate, e costituisce un target farmacologico di estrema importanza.

BIBLIOGRAFIA

1. Chantranupong L, Wolfson RL, Sabatini DM. Nutrient-Sensing Mechanisms across Evolution. *Cell* 161: 67-83, 2015.
2. Sourjik V, Wingreen NS. Responding to chemical gradients: bacterial chemotaxis. *Curr Opin Cell Biol* 24: 262-268, 2012.
3. Heinrich A, Maheswaran M, Ruppert U. The *Synechococcus elongatus* PII signal transduction protein controls arginine synthesis by complex formation with N-acetyl-l-glutamate kinase. *Mol Microbiol* 52: 1303-1314, 2004.
4. Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee YS. Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones (Athens)* 11: 8-20, 2012.
5. Lane N, Martin W. The energetics of genome complexity. *Nature* 467: 929-934, 2010.
6. Gowans GJ, Hardie DG. AMPK: a cellular energy sensor primarily regulated by AMP. *Biochem. Soc Trans* 42: 71-75, 2014.
7. Andersson U, Filipsson K, Abbott CR, Woods A, Smith K, Bloom SR, Carling D, Small CJ. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J Biol Chem* 279: 12005-12008, 2004.
8. Guarente L. Mitochondria – a nexus for aging, calorie restriction, and sirtuins? *Cell* 132: 171-176, 2008.
9. Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, Cozzi V, Tonello C, Sciorati C, Bracale R, Valerio A, Francolini M, Moncada S, Carruba MO. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science* 299: 896-899, 2003.
10. Nisoli E, Tonello C, Cardile A, Cozzi V, Bracale R, Tedesco L, Falcone S, Valerio A, Cantoni O, Clementi E, Moncada S, Carruba MO. Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS. *Science* 310: 314-317, 2005.
11. Itoh Y, Kawamata Y, Harada M, Kobayashi M, Fujii R, Fukusumi S, Ogi K, Hosoya M, Tanaka Y, Uejima H, Tanaka H, Maruyama M, Satoh R, Okubo S, Kizawa H, Komatsu H, Matsumura F, Noguchi Y, Shinohara T, Hinuma S, Fujisawa Y, Fujino M. Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic β cells through GPR. *Nature* 422: 173-176, 2003.
12. Ichimura A, Hirasawa A, Poulain-Godefroy O, Bonnefond A, Hara T, Yengo L, Kimura I, Leloire A, Liu N, Iida K, Choquet H, Besnard P, Lecoq C, Vivequin S, Ayukawa K, Takeuchi M, Ozawa K, Tauber M, Maffeis C, Morandi A, Buzzetti R, Elliott P, Pouta A, Jarvelin MR, Körner A, Kiess W, Pigeyre M, Caiazzo R, Van Hul W, Van Gaal L, Horber F, Balkau B, Lévy-Marchal C, Rouskas K, Kouvatsi A, Hebebrand J, Hinney A, Scherag A, Pattou F, Meyre D, Koshimizu TA, Wolowczuk I, Tsujimoto G, Froguel P. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. *Nature* 483: 350-354, 2012.
13. Pepino MY, Kuda O, Samovski D, Abumrad, NA. Structure-function of CD36 and importance of fatty acid signal transduction in fat metabolism. *Annu Rev Nutr* 34: 281-303, 2014.
14. Martin C, Passilly-Degrace P, Gaillard D, Merlin JF, Chevrot M, Besnard P. The lipid-sensor candidates CD36 and GPR120 are differentially regulated by dietary lipids in mouse taste buds: impact on spontaneous fat preference. *PLoS One* 6: e24014, 2011.
15. Hundal HS, Taylor M. Amino acid transceptors: gate keepers of nutrient exchange and regulators of nutrient signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296: E603-E613, 2009.
16. Efeyan A, Comb WC, Sabatini DM. Nutrient-sensing mechanisms and pathways. *Nature* 517: 302-310, 2015.
17. Scheuner D, Song B, McEwen E, Liu C, Laybutt R, Gillespie P, Saunders T, Bonner-Weir S, Kaufman RJ. Translational control is required for the unfolded protein response and in vivo glucose homeostasis. *Mol Cell* 7: 1165-1176, 2001.
18. Maurin AC, Jousse C, Averous J, Parry L, Bruhat A, Cherasse Y, Zeng H, Zhang Y, Harding HP, Ron D, Fafournoux P. The GCN2 kinase biases feeding behavior to maintain amino acid homeostasis in omnivores. *Cell Metab* 1: 273-277, 2005.
19. Bjordal M, Arquier N, Kniazeff J, Pin JP, Léopold P. Sensing of amino acids in a dopaminergic circuitry promotes rejection of an incomplete diet in *Drosophila*. *Cell* 156: 510-521, 2014.

20. Wolfson RL, Chantranupong L, Saxton RA, Shen K, Scaria SM, Cantor JR, Sabatini DM. Sestrin2 is a leucine sensor for the mTORC1 pathway. *Science* 351: 43-48, 2016.
21. Cota D, Proulx K, Smith KA, Kozma SC, Thomas G, Woods SC, Seeley RJ. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science* 312: 927-930, 2006.
22. Binder E, Bermudez-Silva FJ, André C, Elie M, Romero-Zerbo SY, Leste-Lasserre T, Belluomo I, Duchampt A, Clark S, Aubert A, Mezzullo M, Fanelli F, Pagotto U, Layè S, Mithieux G, Cota D. Leucine supplementation protects from insulin resistance by regulating adiposity levels. *PLoS One* 8(9): e74705, 2013.
23. Binder E, Bermudez-Silva FJ, Elie M, Leste-Lasserre T, Belluomo I, Clark S, Duchampt A, Mithieux G, Cota D. Leucine supplementation modulates fuel substrates utilization and glucose metabolism in previously obese mice. *Obesity* 22: 713-720, 2014.
24. Valerio A, D'Antona G, Nisoli E. Branched-chain amino acids, mitochondrial biogenesis, and healthspan: an evolutionary perspective. *Aging (Albany NY)* 3: 464-478, 2011.
25. Qin LQ, Xun P, Bujnowski D, Daviglius ML, Van Horn L, Stamler J, and He K, for the INTERMAP Cooperative Research Group. Higher branched-chain amino acid intake is associated with a lower prevalence of being overweight or obese in middle-aged East Asian and Western adults. *J Nutr* 141: 249-254, 2011.
26. Solerte SB, Fioravanti M, Locatelli E, Bonacasa R, Zamboni M, Basso C, Mazzoleni A, Mansi V, Geroutis N, and Gazzaruso C. Improvement of blood glucose control and insulin sensitivity during a long-term (60 weeks) randomized study with amino acid dietary supplements in elderly subjects with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 101: 82E-88E, 2008.
27. Holecek M. Three targets of branched-chain amino acid supplementation in the treatment of liver disease. *Nutrition* 26: 482-490, 2010.
28. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, Rossi Fanelli F, and Abbiati R. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 124: 1792-1801, 2003.
29. Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, Moriwaki H, Kato A, Miwa Y, Shiraishi K, Okuda H, Onji M, Kanazawa H, Tsubouchi H, Kato S, Kaito M, Watanabe A, Habu D, Ito S, Ishikawa T, Kawamura N, Arakawa Y. BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition* 23: 113-120, 2007.