

EFFETTO DELL'OMOCISTEINA SULLA STABILITÀ CONFORMAZIONALE E LE PROPRIETÀ BIOLOGICHE DELL'INSULINA

Tesi sperimentale di: Marika Carenza

Relatore: Prof. Claudia Giorgi (claudia.giorgi@unifi.it)

Correlatore: Prof. Paolo Paoli (paolo.paoli@unifi.it)

In questo lavoro di tesi, ci siamo occupati dello studio degli effetti della presenza di omocisteina sulla stabilità conformazionale e sulla funzionalità biologica dell'insulina umana.

L'insulina è un ormone estremamente importante per il nostro organismo, in quanto riveste numerosi ruoli metabolici. Essa è coinvolta, non solo nella regolazione del metabolismo glucidico, ma anche nella sintesi dei lipidi e delle proteine. Una parziale o totale perdita dell'attività biologica dell'ormone, porta alla condizione di insulino-resistenza, tipica manifestazione patologica associata al diabete di tipo II.

Recenti studi hanno messo in evidenza la correlazione fra insulino-resistenza e iperomocisteinemia, patologia caratterizzata da elevati tassi ematici di omocisteina.

La correlazione fra le due patologie, è il punto di partenza di questa tesi, che ha lo scopo di verificare se esiste una vera e propria interazione tra l'aminoacido e l'insulina, che comporti una modifica strutturale dell'ormone e quindi una modifica della sua funzionalità.

Sono quindi state eseguite misure calorimetriche a scansione differenziale (DSC) e misure microcalorimetriche (ITC), che hanno dimostrato l'esistenza di un binding fra l'omocisteina e l'insulina.

Attraverso la spettroscopia di risonanza magnetica ^1H NMR si è evidenziato come l'interazione porti a delle modifiche strutturali nell'ormone. Il passo successivo è stato quello di verificare se queste modificazioni strutturali portassero un cambiamento nell'attività biologica dell'insulina andando a testare epatociti umani HepG2. Dall'analisi dei risultati di questi esperimenti è stato possibile evidenziare una diminuzione dell'attività biologica nelle cellule epatiche alle quali era stata fornita insulina incubata con omocisteina.

L'insieme di questi dati, ci porta a concludere che effettivamente l'omocisteina interagisce con l'insulina, modificandone la sua struttura e riducendo fortemente la sua funzionalità, rappresentando, dunque, un fattore di rischio indipendente per il diabete di tipo II.