

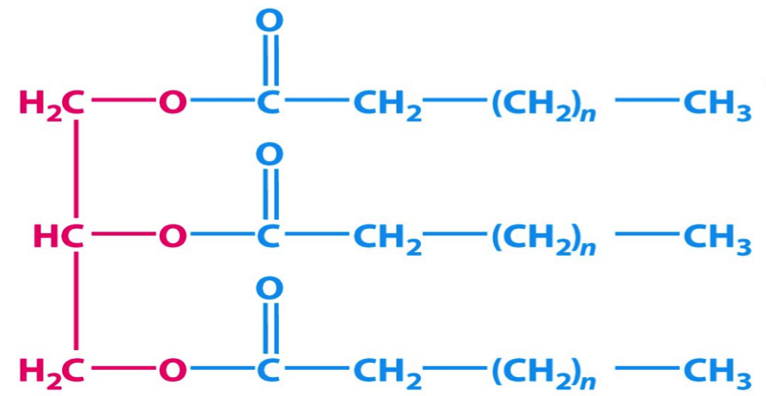
Familia de proteine PAT în lipoliza fiziologică și patologică

Student : Roman Victor, Facultatea Medicină, grupa M1001

Conducător : Ambros Ala, conferențiar universitar la Catedra Biochimie și Biochimie Clinică

Introducere

- ▶ Lipoliza este un proces complex, nu doar interacțiunea dintre lipaze și lipidele ce trebuie scindate.
- ▶ Cunoștințele despre lipoliză se acumulează constant, progrese importante fiind efectuate în ultimele decenii
- ▶ Rezonanța clinică a descoperirilor în lipoliză este puternică, deci cunoașterea proteinelor implicate în lipoliză are inclusiv și temeii clinic.



Glycerol backbone

Three fatty acid chains



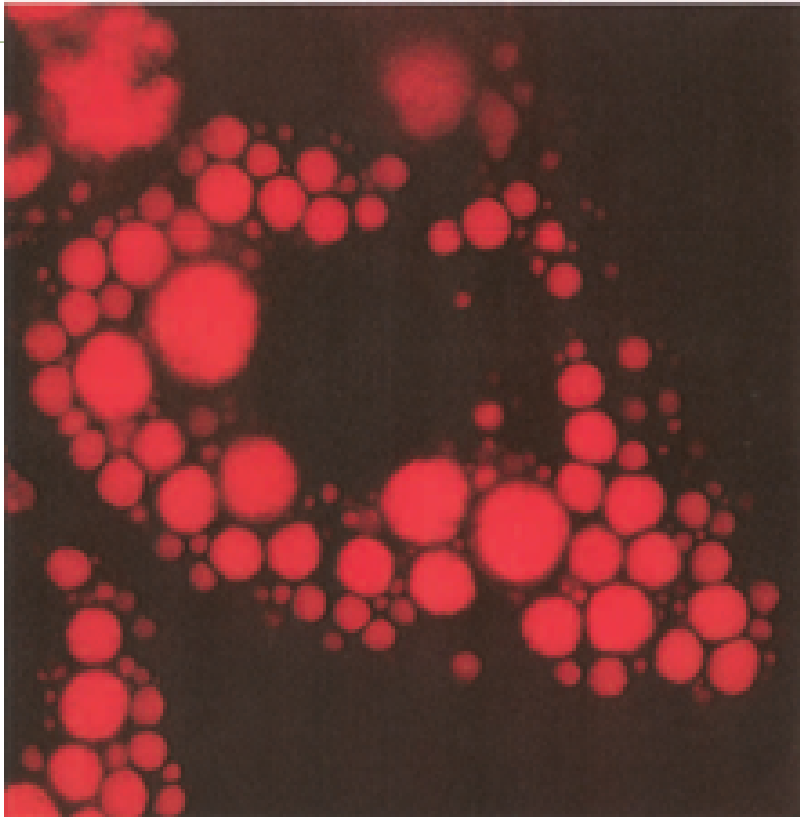
Scopuri și obiective

- ▶ În efectuarea lucrării date am urmărit scopul de a studia informația disponibilă în literatură despre progresele înregistrate în studierea familiei de proteine PAT și a găsi aplicații clinice a acestor proteine
- ▶ Obiectivele studiului :
 - Să descoperim rolul reprezentanților familie de proteine PAT
 - Să studiem expresarea și rolul specific în diverse țesuturi
 - Să analizăm posibilitățile de implementare a cunoștințelor teoretice în practica clinică

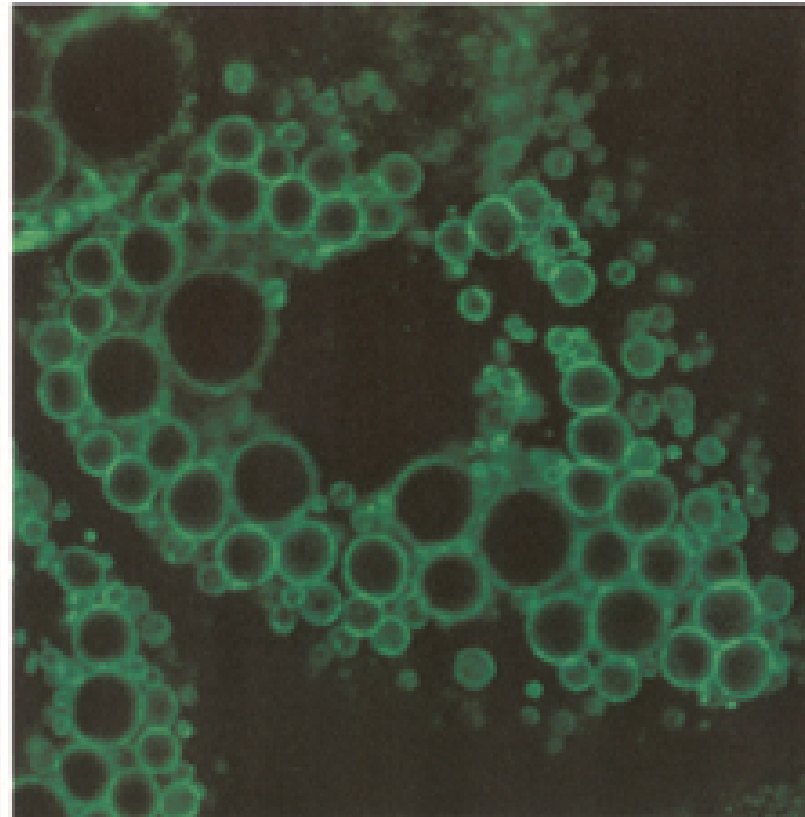


Organizarea depozitelor de lipide intracelulare

NEUTRAL LIPID



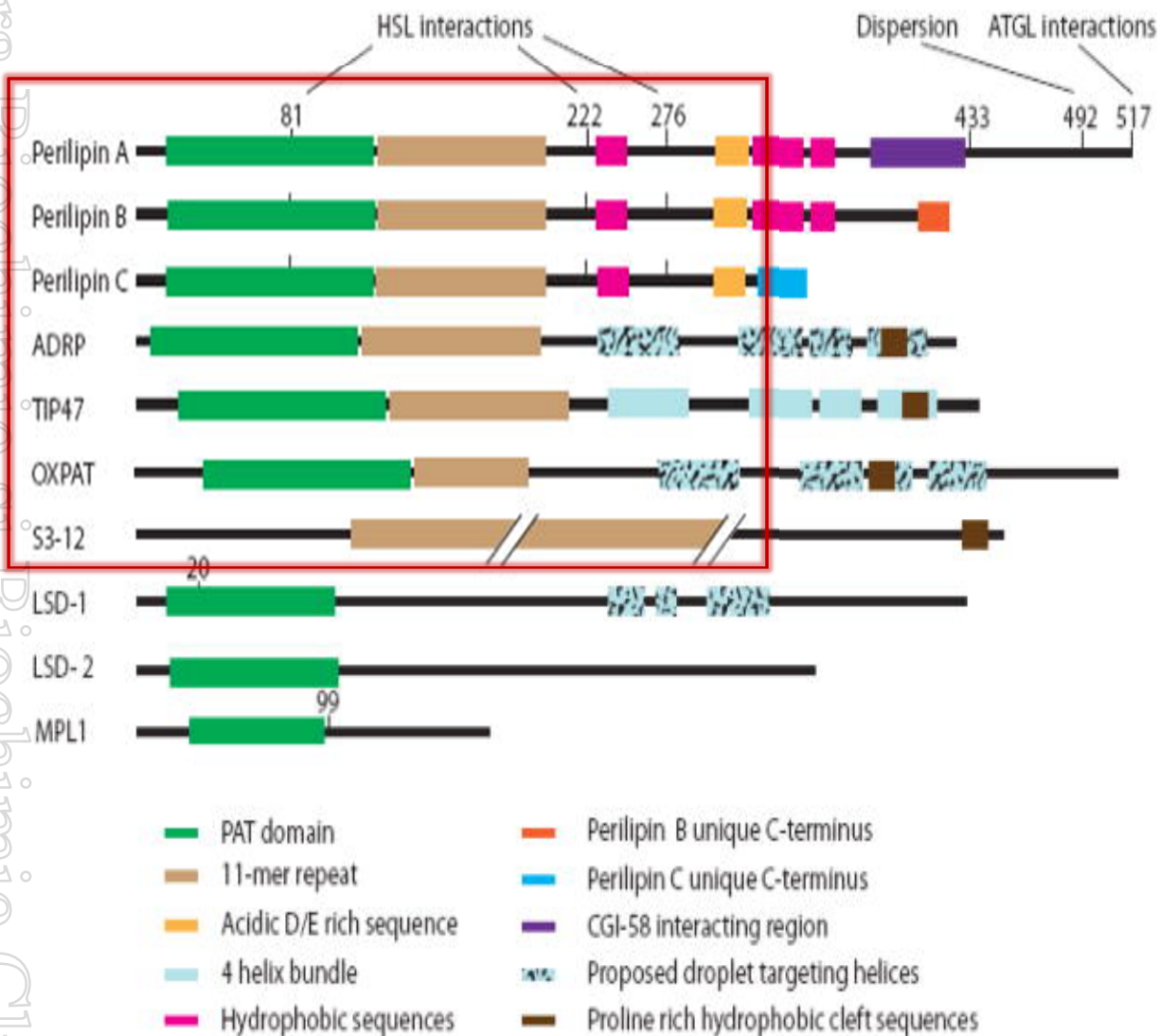
PERILIPIN



Un adipocit impregnat cu Roșu de Nil pentru colorarea lipidelor și analiza imunofluorescentă a perilipinei, este evidentă localizarea perilipinei la suprafața PL

- ▶ În imaginea de mai sus se observă modul de stocare a lipidelor în interiorul celulei, în organite numite picături de lipide (PL) – asemănătoare din punct de vedere structural lipoproteinelor plasmatică.
- ▶ Asemenea lipoproteinelor plasmatică, PL posedă la suprafața lor proteine reglatoare.
- ▶ Se observă examenul imunofluorescent al unei asemenea proteine

Familia PAT : primii pași în descoperire



- Asemănări în secvența de aminoacizi
- Funcții similare

”περι” ”λιπος”

În ultimele decenii a secolului trecut a fost descoperită o proteină în interiorul adipocitelor care fixa majoritatea fosforului radioactiv la stimularea celulei.

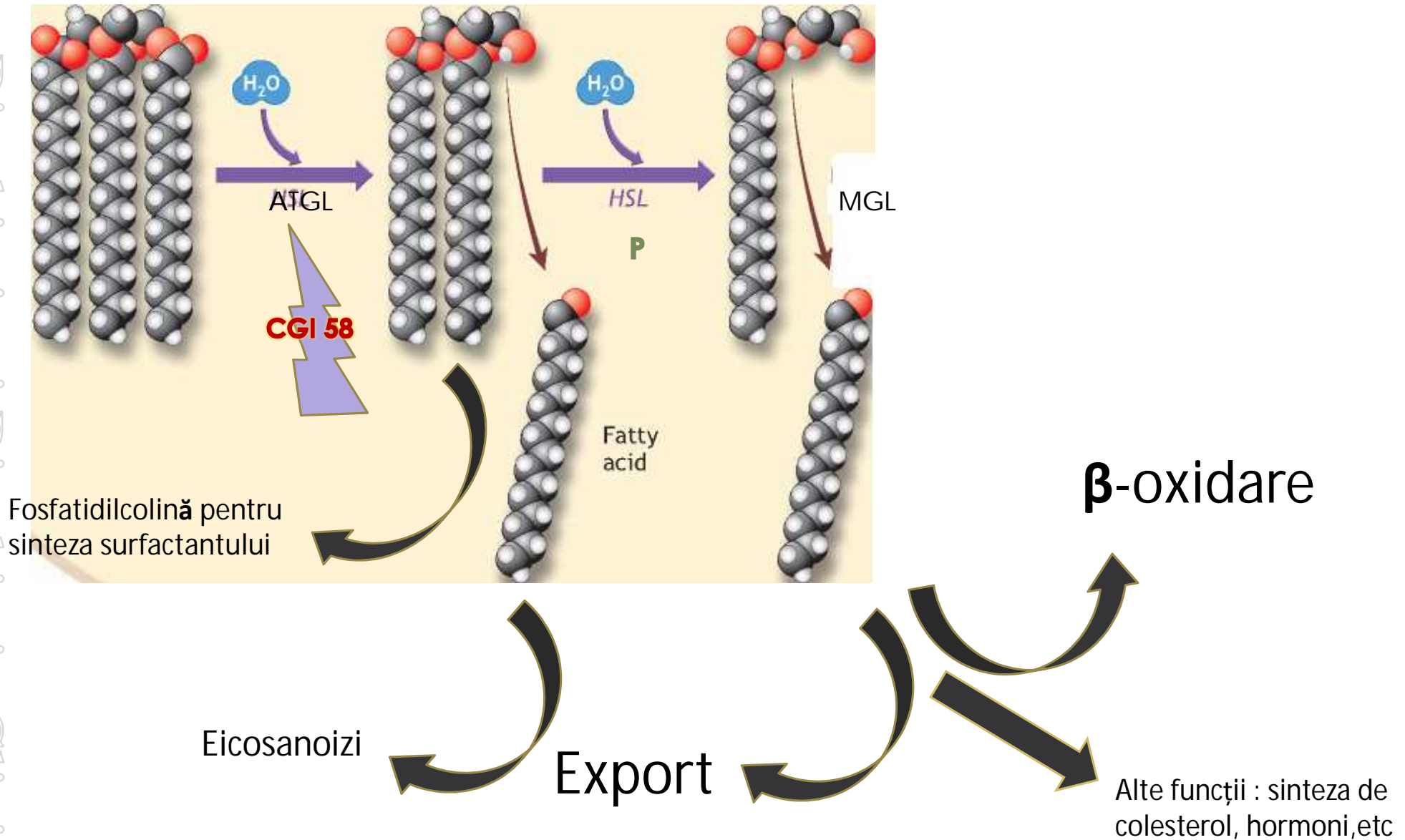
Nomenclatura curentă și asemănările

- 1 ▶ Perilipin = Perilipina 1 cu 3 izoforme : A, B, C. ➤ Adipocite
 - 2 ▶ Adipophilin = Perilipina 2 ➤ Maj. cel. non-A
 - 3 ▶ TIP47 (Tail Interacting Protein 47) = perilipina 3 ➤ Prezentă în faze incipiente.
 - 4 ▶ S3-12 = Perilipina 4
 - 5 ▶ OXPAT = Perilipina 5
- } Se expresează în PL nascente
Perilipina 5 este principalul membru al
familiei prezent în cardiomiocite

Rolul general al tuturor proteilor familiei PAT :

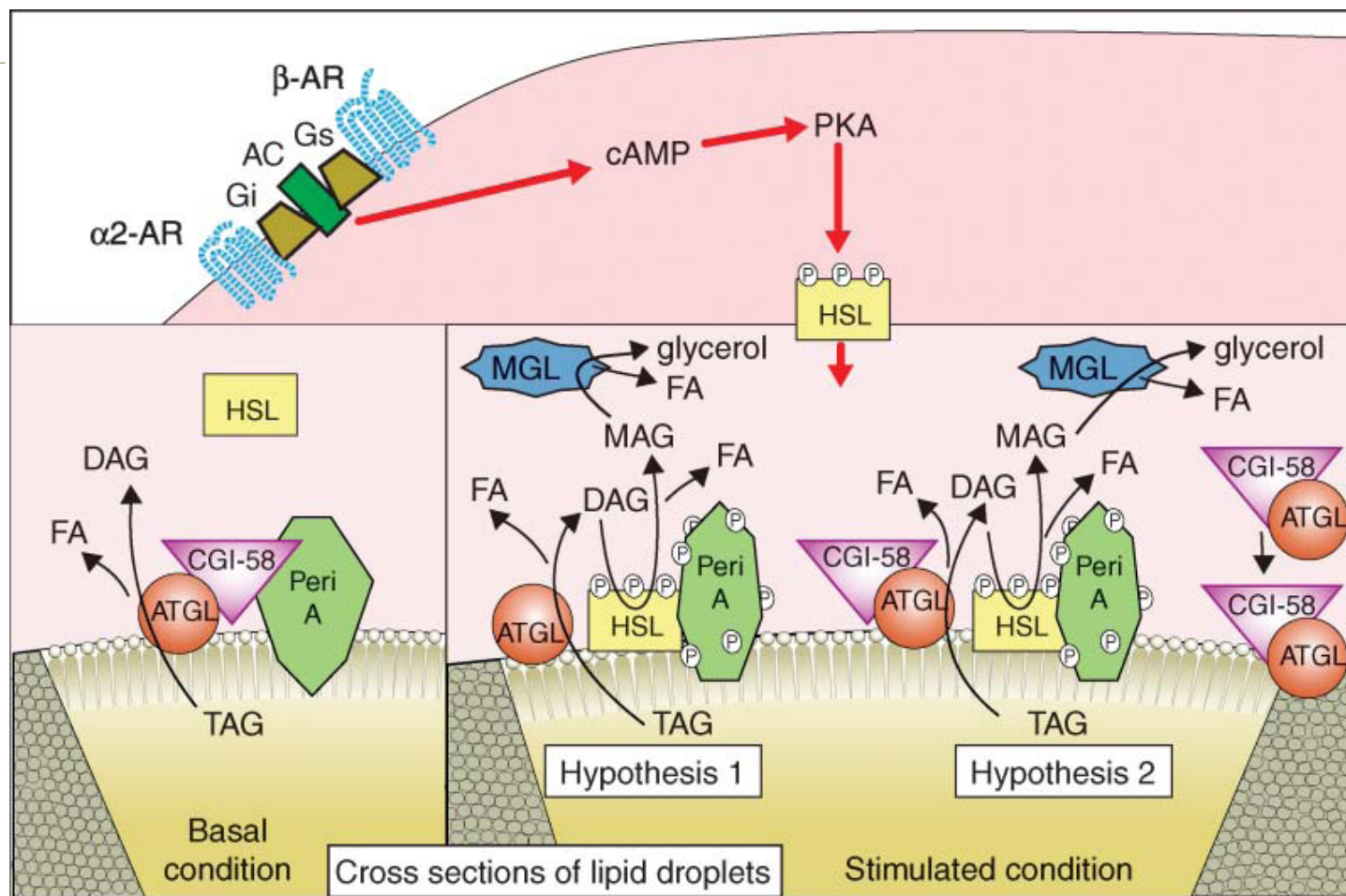
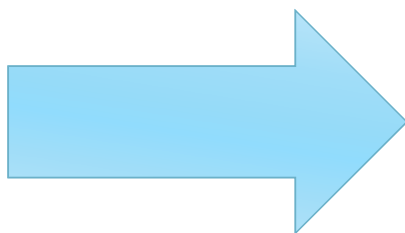
- ▶ Protejează PL de lipoliza bazală excesivă
- ▶ Facilitează lipoliza când celula este stimulată

Principiile de bază ale lipolizei



Rolul proteinelor familiei PAT în reglarea lipolizei

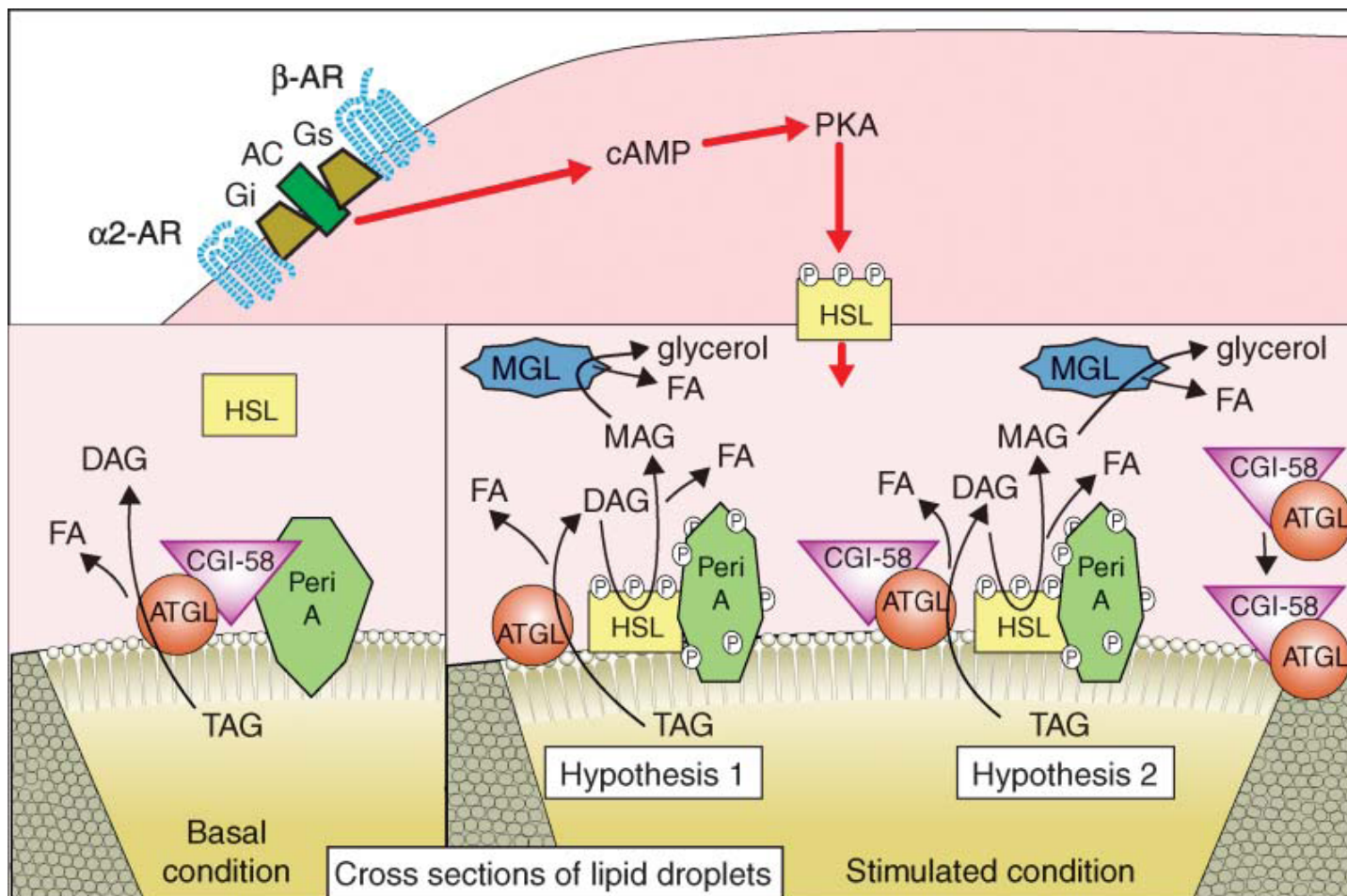
ANABOLISM



În condiții bazale, perilipina se găsește inactivă în stare nefosforilată la suprafața PL și :

- Sechestrează CGI-58, activatorul ATGL, astfel scăzând cu 90 % activitatea reacției limitante a lipolizei.
- Blochează interacțiunea dintre PL și LHS
- Promovează formarea unor PL de dimensiuni mari, îngreunând accesul lipazelor la TAG.

Rolul proteinelor familiei PAT în reglarea lipolizei



CATABOLISM

Odată stimulată să inițieze lipoliza, celula activează PKA, care la rândul său fosforilează perilipina 1 și LHS (activînd-o). După fosforilare, perilipina 1 capătă următoarele proprietăți:

- Eliberează CGI-58, care activează ATGL
- Ancorează LHS la suprafața PL, pentru o lipoliză mai eficientă
- Favorizează dispersia PL în micro picături, permițînd astfel o suprafață mai mare de interacțiune cu lipazele

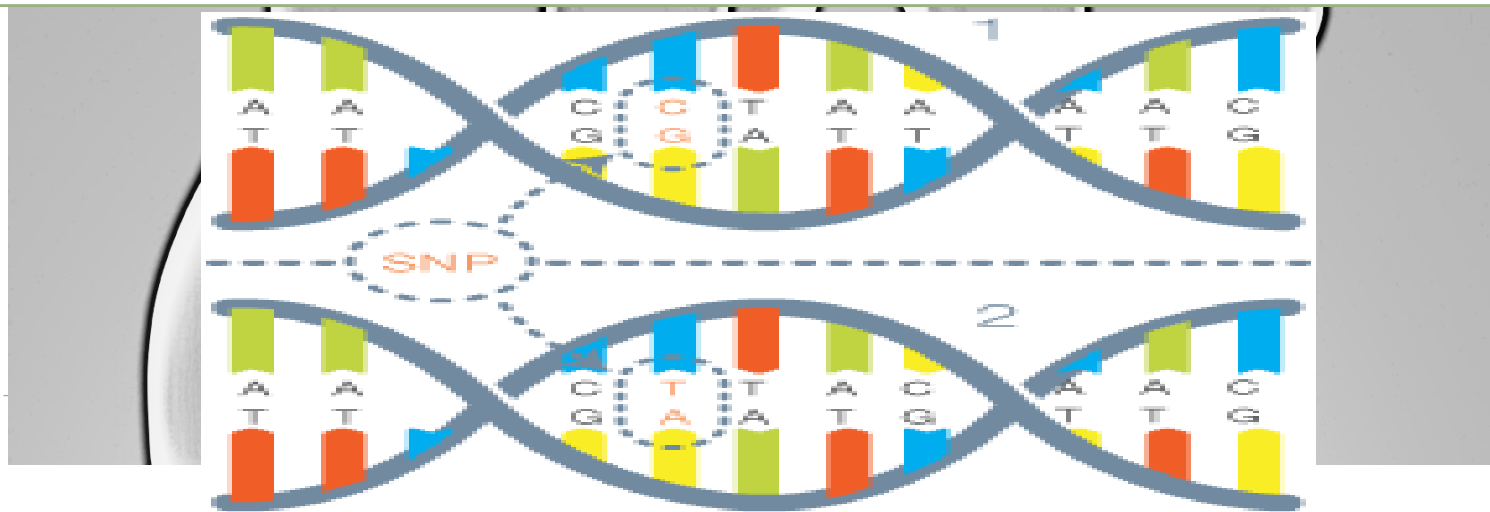
Implicarea proteinelor familiei PAT în obezitate

- Din cauza rolului care îl au în lipoliză, este interesant de speculat implicarea perilipinei 1 în patogeneza obezității

Perilipina 1 permite doar o lipoliză bazală modestă, astfel promovînd depunerea TAG și deci apariția obezității.

Perilipina 1 facilitează lipoliza stimulată, deci ar trebuie să fie un factor ce favorizează pierderea în greutate.

Ambele ipoteze au dreptul la viață, iar cheia acestui paradox sunt SNP (Small Nucleotide Polymorphism) care în urma translației permit sinteza unei proteine ce promovează fie o lipoliza bazală scăzută, fie duce la sinteza perilipinei ușor activabile, și deci protejează de apariția obezității



Perilipina 1 în reglarea masei țesutului adipos

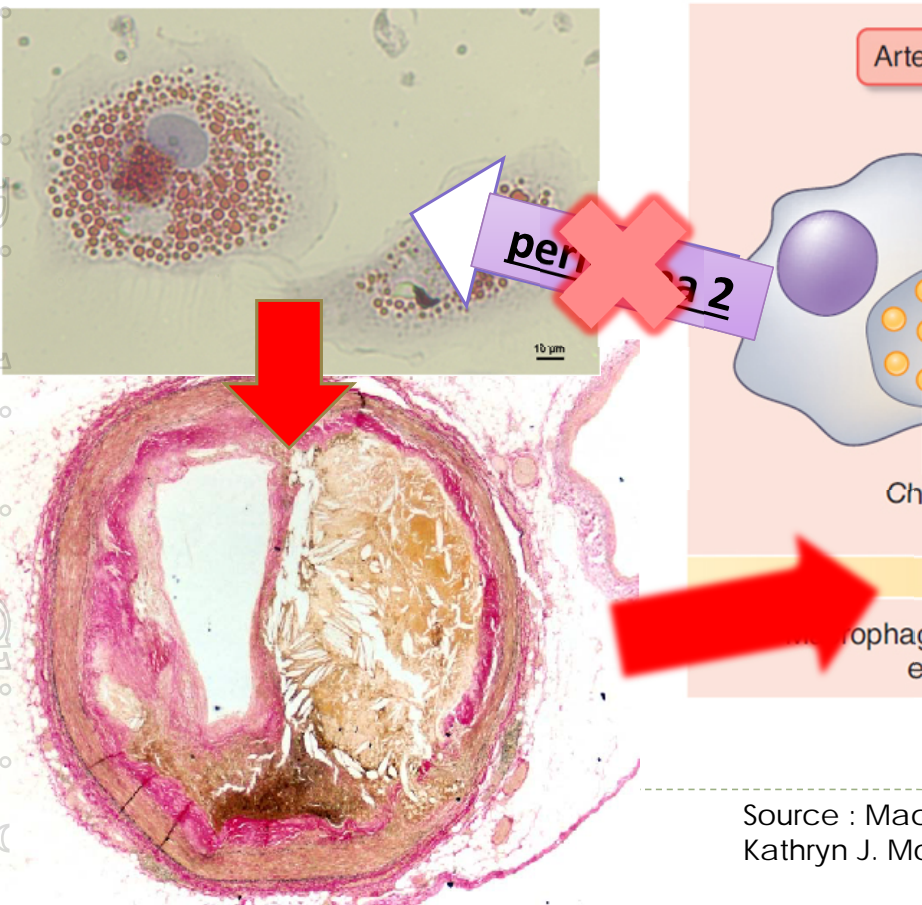
- ▶ Redistribuirea țesutului adipos la bolnavii tratați cu tiazolidindione (antidiabetic oral) este cauzată de sporirea cantității de **perilipină 1**.
- ▶ Lipoliza marcată observată la bolnavii HIV/SIDA tratați cu inhibitori de proteaze (nifinivir și ritonavir) se datorează în parte și schimbării expresării **perilipinei 1**.
- ▶ O serie de suplimente nutritive (genisteina) au efect de scădere a masei corporale prin inhibiția transcripției **perilipinei 1**.

Sursa : PerryE,Tansey J, et. al.

▶ PAT proteins, an ancient family of lipid droplet proteins that regulate cellular lipid stores.

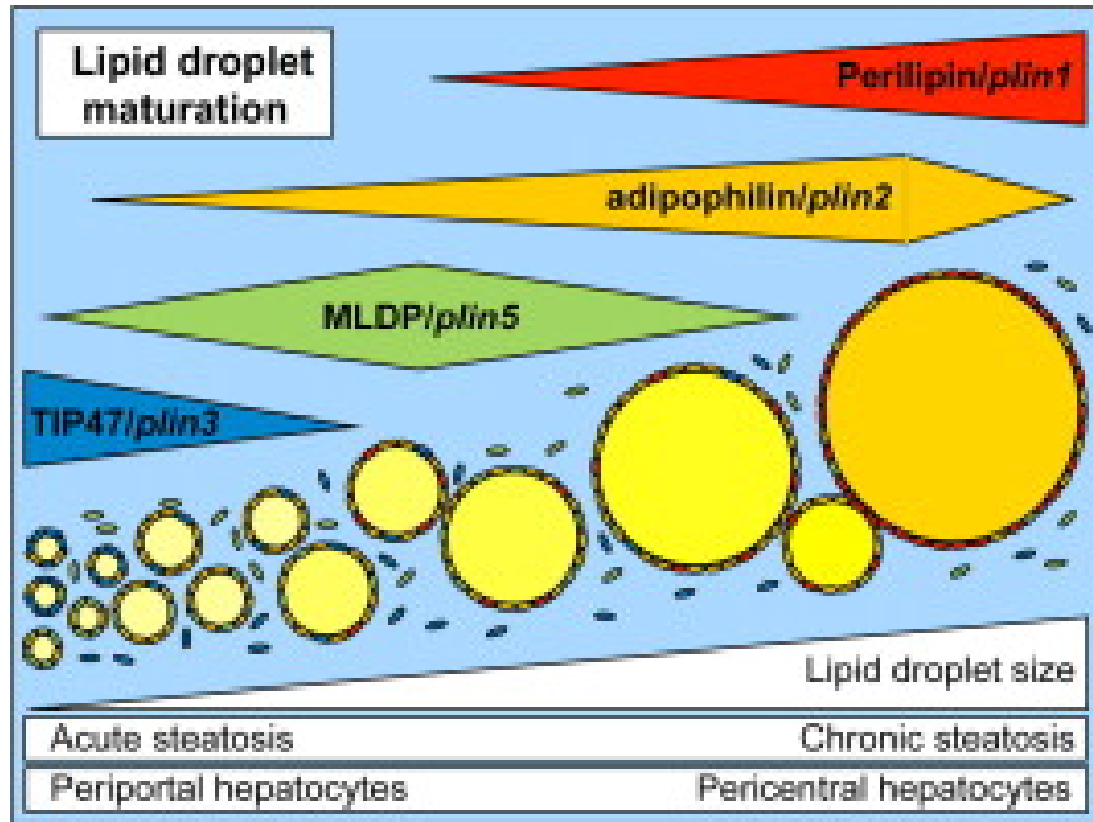
Proteinele PAT în ateroscleroză

- ▶ În ateroscleroză unde starea plăcii depinde de balanța între influxul și efluxul de colesterol din macrofag, apariția perilipinei 2 este un factor nefast, așa cum aceasta nu permite hidroliza colesterolului esterificat din PL, promovând transformarea macrofagului în celulă spumoasă și deci agravarea aterosclerozei.



Source : Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance
Kathryn J. Moore,,Frederick J. Sheedy, Edward A. Fisher

Steatoza hepatică



În timpul steatozei hepatice, depozitele intrahepatice de lipide sunt stocate în formă de PL, cu suprafața acoperită de proteinele familiei PAT, în ordinea arătată de imagine.

Acest eveniment favorizează agravarea steatozei.

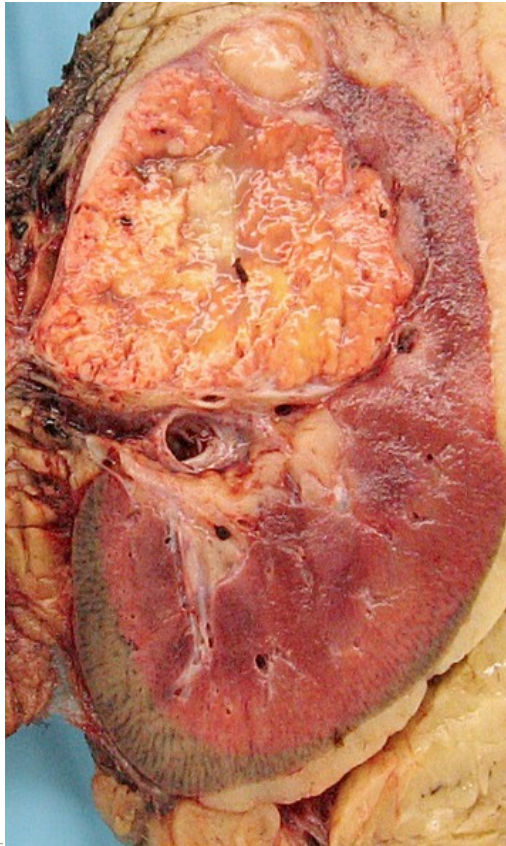
În practica clinică, este utilizabilă analiza proteinelor familiei PAT pentru aprecierea cronicității steatozei, și pentru tentativele de a stopa sau reversa steatoza.

Source : Perilipin1 promotes unilocular lipid droplet formation through the activation of Fsp27 in adipocytes

► Zhiqi Sun, Jingyi Gong, Han Wu, Wenyi Xu, Lizhen Wu, Dijin Xu, Jinlan Gao, Jia-wei Wu, Hongyuan Yang, Maojun Yang, Peng Li

Proteinele PAT în CANCER

În comparație cu celulele sănătoase, celulele maligne rezidă pe glicoliza anaerobă pentru generarea energiei, fapt cunoscut sub denumirea de efect Warburg. Așa cum necesitățile sporite ale celulelor maligne sunt sporite, deseori acestea apeleză la lipoliză pentru geneza energiei.



Asfel, multe celule canceroase au la examenul microscopic pînă la 2/3 din suprafața celulară cu PL.

În practică, s-a dovedit a fi eficientă analiza perilipinei 2 și a aquaporinei 1 în urină pentru diagnosticul cancerului renal cu celule clare.

Depistarea acestora pune la dispoziție un test cu sensibilitatea și specificitatea peste 90 %

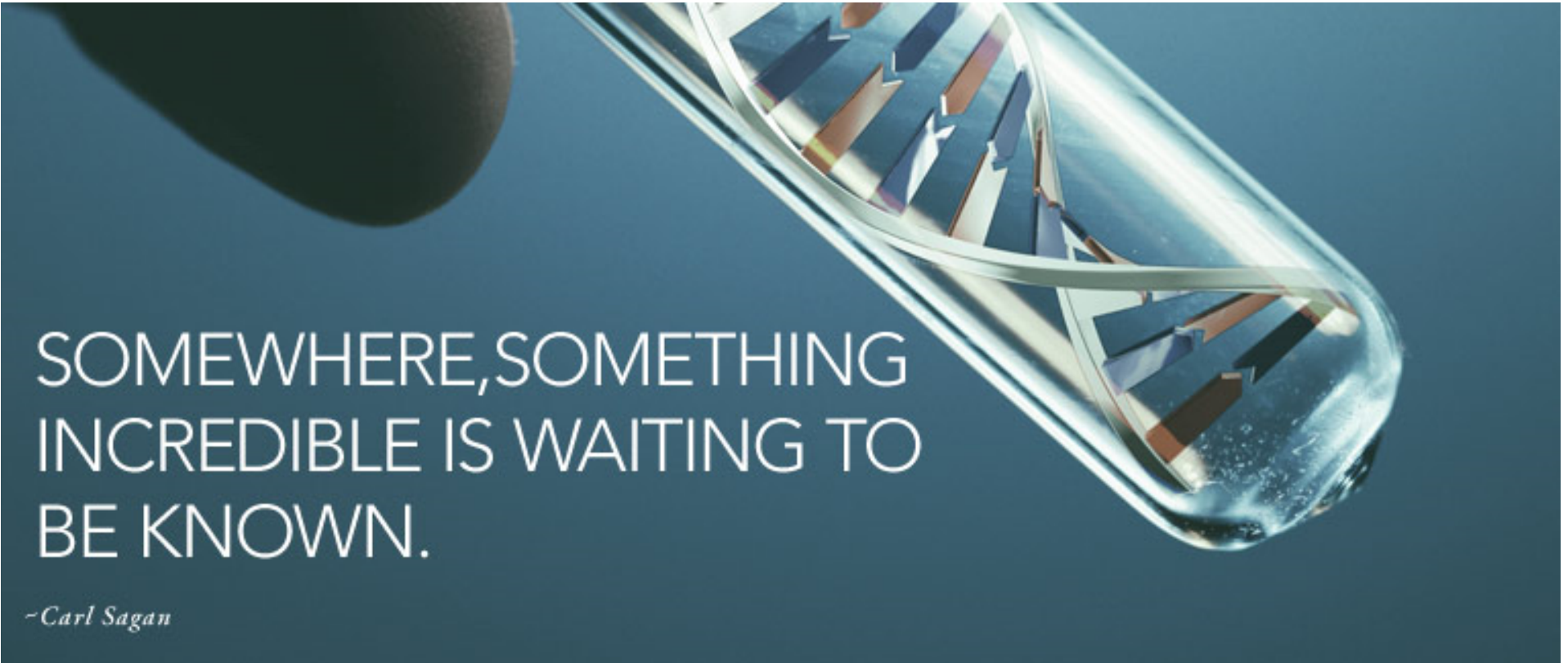
Testarea perilipinei 2 și aquaporinei 1 poate :

- Preveni efectuarea 20 % nefrectomii inutile (cazuri suspecte)
- Ajuta în diagnosticul precoce al cancerului
- Mări durata vieții grație diagnosticului precoce

Concluzii

- ▶ Am notat rolul proteinelor PAT în lipoliza fiziologică
- ▶ Am observat distribuția tisulară și rolul specific al proteinelor familiei PAT
- ▶ S-a remarcat că importanța studierii proteinelor PAT este nu doar teoretică, cu și practică :
 1. **Obezitate**
 2. **Ateroscleroză**
 3. **Steatoza Hepatică**
 4. **Cancer (CRCC deja se folosește pentru DD)**
 5. **Alte descoperiri care așteaptă să fie făcute...**





SOMEWHERE, SOMETHING
INCREDIBLE IS WAITING TO
BE KNOWN.

-Carl Sagan



? Questions ?

