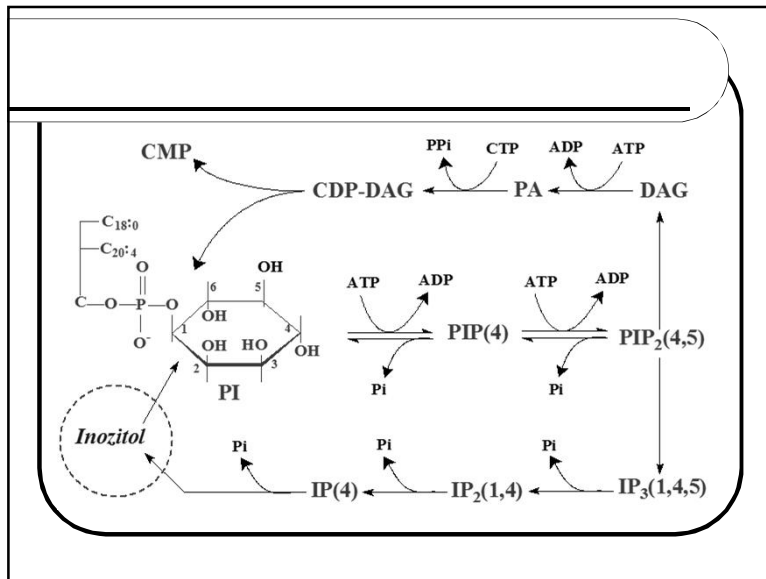


Tissue	Location of Expression	Aquaporin	Function
Blood cells	Erythrocytes	AQP1	Osmotic protection
	Leukocytes	AQP9 <sup>d</sup>	?
Brain	Choroid plexus	AQP1	Cerebral spinal fluid production
	Ependymal cells	AQP4	Cerebral spinal fluid balance
	Hypothalamus	AQP4	Osmolarity sensing (?)
Eye	Lens fiber cells	AQP0	Fluid balance in lens
	Ciliary epithelium	AQP1	Production of aqueous humor
Kidney	Proximal tubules	AQP1	Concentration of urine
	Collecting ducts	AQP2	Mediates ADH <sup>d</sup> activity
	Collecting ducts	AQP3 <sup>d</sup>	Reabsorption of water into blood
	Collecting ducts	AQP4	Reabsorption of water
	Collecting ducts	AQP6	?
Lung	Alveolar epithelial cells	AQP1	Alveolar hydration
	Bronchial epithelium	AQP4	Bronchial fluid secretion
Mouth and throat	Trachea epithelial cells	AQP3 <sup>d</sup>	Secretion of water into trachea
	Salivary glands	AQP5	Production of saliva

Situsul de expresie a unor aquaporine identificate la om

## Lipidele membranare

- Cantitatea sumară a *fosfolipidelor* ce conțin *inozitol* în membranele celulare diferă de la 2 la 8%, majoritatea îi revine *fosfatidilinozitolului*.
- Ea e situată în membranele interne, pe când cele ce posedă câteva grupe de fosfor sunt în membrana plasmatică; în componența lor intră acidul stearic și arahidonic (poziția 2).
- Apreciind rolul acestui fosfolipid ca mesager secundar hormonal, vom reda căile principale de metabolism:



- În celule transformările IP<sub>3</sub>(1,4,5) sunt cauzate de 2 enzime: 5-fosfataza E<sub>1</sub> și 3-kinaza E<sub>2</sub>, ce catalizează fosforilarea ATPd a inozitoltrifosfatului în poziția 3.
- 5-fosfataza posedă mai multe izoforme atât fixate de membrană, cât și solubile în citozol.
- 3-kinaza este specifică pentru IP<sub>3</sub>(1,4,5), având o afinitate mare la acest substrat.
- Ea se activează sub influența Ca<sup>2+</sup> și este modelată de calmodulină.

- Formarea  $IP_4(1,3,4,5)$  și a metabolitului  $IP_3(1,3,4)$  se înregistrează în celule la acțiunea hormonilor, ce măresc concentrația  $Ca^{2+}$  plasmatic.
- Pe această cale are loc nu numai anihilarea semnalului hormonal ce mărește conținutul  $Ca^{2+}$ , dar și formarea compușilor inozitolului care determină anumite funcții biologice, reglând astfel torentul  $Ca^{2+}$  în celulă și depozitarea sa.

- Componenta lipidică este formată din dipalmitoil fosfatidilcholină (cunoscută și ca lecitină, 70-80% ) și fosfatidil-glicerolul (PG, 10%).
- Conține cantități mici de fosfatidilinozitolul (PI), fosfatidil etanoloamina (PE) și fosfatidilserină (PS).
- Surfactantul imatur conține cantități mai mari de PI decât de PG; *o proporție joasă de PG la PI indică o imaturitate a plămânilor.*
- Colesterolul de asemenea este un constituent al componentului lipidic al surfactantului.

### FOSFOLIPIDELE ȘI GLICOSFINGOLIPDELE ÎN MEDICINA CLINICĂ

#### Metabolismul Surfactantului Pulmonar (SP) și Sindromul Respirator de Istovire (SRI)

- Surfactantul Pulmonar este un complex de lipide și proteine cu o suprafață unică cu proprietăți active ce este sintetizat exclusiv în celulele alveolare de tip II.
- Compoziția surfactantului este 90% lipide și 5-10% proteine specifice.

- După sinteza în diferite compartimente a RE a celulelor alveolare de tip II, componentele surfactantului sunt asamblate în citozol în corpusculii lamelari.
- În procesul formării *corpusculilor lamelari*, transferul fosfolipidelor între membrane este facilitat de proteine ce transferă fosfolipide, acestea sunt non-enzimatice și se găsesc la toate celulele eucariote.

➤ **Acestea sunt:**

- ✓ Proteinele de transfer PG-specifică, PG și PI-specifică, a fosfolipidelor și colesterol – nespecifică (proteina purtătoare de sterol).
- Toate aceste trei proteine sunt prezente în plămâni.

- Corpusculii lamelari sunt secretați în lumenul alveolar unde sunt transformați într-o formă extracelulară a surfactantului care are o structură patrulateră de zăbrele denumită *mielină tubulară*.
- Structurele tri-dimensionale ale mielinei – tubulare sunt răspândite într-un singur strat la interfața dintre aer și lichid.
- Această răspândire descrește tensiunea suprafeței, previne colapsul alveolar la sfârștul respirației și conferă stabilitate mecanică alveolelor.

- Sistemul surfactant este într-o continuă stare de flux și surfactantul este reciclat prin asimilare și endocitoză în celulele alveolare de tip II.
- Astfel, celulele de tip II sunt implicate atât în sinteză, cât și în reciclarea surfactantului.
- Majoritatea fosfolipidelor sunt sintetizate începând cu glicerol-3-fosfat, care este un derivat al glucozei.
- Calea CDP- colinei este utilizată în sinteza fosfatidil-cholinei sau lecitinei.

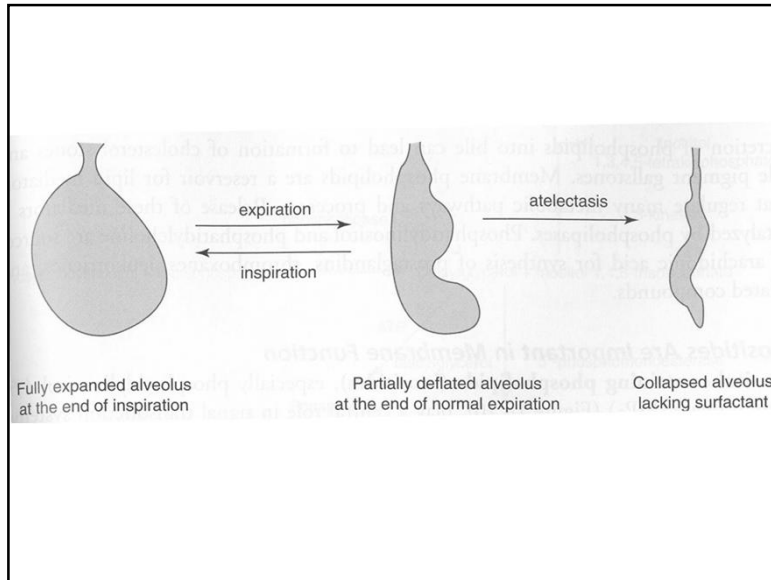
- Componenta proteică a surfactantului sunt următoarele patru proteine: SP-A, SP-B, SP-C, SP-D.
- Aceste proteine îndeplinesc funcții importante care duc la reducerea tensiunii suprafeței în alveole în timpul respirației.
- Acestea includ:
  - ✓ transformări structurale a corpurilor lamelari în mielină tubulară (SP-A și SP-B în prezența  $Ca^{2+}$ ).
  - ✓ intensifică proprietățile de micșorare a tensiunii suprafeței și promovarea absorbției fosfolipidelor surfactantului la interfața dintre aer și lichid (SP-B și SP-C).

- ✓ Reasimilarea prin endocitoză a surfactantului de către celulele de tip II, și activarea macrofagelor alveolare pentru a facilita clearance-ul surfactantului.
- Atât SP-A cât și SP-D posedă proprietăți antimicrobiene.
- SP-A posedă proprietăți chemotaxice pentru macrofage și promovează fagocitoza microbiană.

- Proteina cea mai abundentă din surfactant este o *asialoglicoproteină* hidrofilă, fiind un multimer din 6 structuri helicale triple.
- Structura primară a SP-A este înalt conservată pentru câteva specii, are două domenii: *capătul N* este asemănător colagenului cu repetări de Gly-X-Y (unde Y este frecvent un reziduu de prolin) și *capătul C* are proprietăți asemeni lecitinei.
- SP-B și SP-C sunt proteine înalt hidrofobe. SP-D este o glicoproteină și are o structură similară cu SP-A.

- Importanța unei proteine a surfactantului este demonstrată la nou-născuții care au o deficiență a SP-B moștenită.
- Infanții cu o deficiență a SP-B necesită un suport ventilator și o oxigenare membranară extracorporală.
- Totuși, aproape toți mor în timpul primului an de viață, din cauza insuficienței respiratorii progresive.
- Transplantul de plămâni este singura terapie prin intermediul căreia infanții cu deficiență de SP-B pot fi salvați de la moarte.

- Biosinteza surfactantului este reglată prin creștere.
- Capacitatea plămânului fetal de a sintetiza surfactantul apare relativ târziu în gestație, deși tipul II de celule este identificat la 20-22 de săptămâni de gestație, secreția surfactantului în lichidul amniotic apare în timpul a 30-35 săptămâni de gestație.
- Astfel pentru infant o consecință a prematurității este *Sindromul Respirator de Istovire (RDS)*, care este o cauză primară a morbidității și mortalității neonatale în țările dezvoltate.



- Sinteza surfactantului este reglată de factori care includ glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, prolactina, estrogenii, androgenii, catecolaminele (funcționând prin intermediul receptorului  $\beta$ -adrenergic și AMPc), factorii de creștere și citokinele.
- Glucocorticoizii stimulează maturizarea plămânilor astfel terapia cu glucocorticoizi la femeile cu naștere prematură înainte de 34 de săptămâni de gestație pot micșora semnificativ incidența RDS-ului la nou-născuții prematuri.

- Hormonii tiroidieni de asemenea accelerează maturizarea plămânilor fetal.
- Nivelurile hormonilor tiroizi fetal pot fi mărite prin administrarea antenatală de hormoni ca: tireotropină (TRH), un tripeptid ce traversează bariera placentară, care stimulează pituitara fetală pentru producerea hormonului stimulator tiroidian (TSH), care determină creșterea producerii hormonului tiroidian fetal.
- Această metodă este utilizată deoarece hormonii tiroidieni nu traversează ușor bariera placentară.

- Insulina inhibă sinteza surfactantului, astfel hiperinsulinemia fetală la mamele diabetice poate crește incidența de RDS chiar și la infanții născuți la termen.
- Androgenul sintetizat în testiculele fetale este probabil cauza întârzierii producerii surfactantului la feteșii masculini.
- Ca o măsură profilactică sau la debutul RDS-ului, administrarea intratraheal de surfactanți pulmonari sintetici sau naturali la infanții îmbunătățește oxigenarea și duce la descreșterea morbidității pulmonare.

- La adulți, o formă severă de traume a plămânilor se poate dezvolta în asociație cu sepsisul, pneumonie și leziune la plămâni datorată traumelor sau operației.
- Această dereglare fatală este cunoscută ca sindromul respirator acut de istovire (ARDS) și are o rată a mortalității mai mare de 40%.

- În ARDS, una din problemele majore este un influx masiv de neutrofile activate care distrug atât endoteliul vascular, cât și epiteliul alveolar și rezultă într-o edemă pulmonară masivă și dereglarea funcției surfactantului.
- Proteinele neutrofilelor (de exemplu: elastaza) distrug proteinele surfactantului. O potențială strategie terapeutică în ARDS implică administrarea atât a surfactantului, cât și a antiproteazelor ( de exemplu :  $\alpha_1$ -antitripsina recombinată).

#### **DETERMINANTELE BIOCHIMICE A MATURITĂȚII PLĂMÂNILOR FETALI**

- Necesitățile fetale de oxigen sunt realizate de circulația maternă.
- Sistemul pulmonar, inclusiv producerea surfactantului, este printre ultimele din sistemele de organe fetale care ating maturitatea funcțională.

- Deoarece nașterea prematură este asociată cu morbiditate și mortalitate neonatală începând cu aprovizionarea inadecvată cu oxigen la un sistem pulmonar imatur, evaluarea antenatală a maturității plămânilor fetali e necesară pentru a dezvolta o strategie terapeutică în monitorizarea infanților prematuri.
- Determinantele biochimice sunt măsurate în primul rând în lichidul amniotic obținut prin amniocenteză.

- În graviditate normală plămânul se dezvoltă adecvat până la săptămâna 36 - 37 de gestație.
- Schimbările biochimice ce au loc în această perioadă pot fi folosite pentru a evalua maturitatea plămânilor fetali când este planificată o naștere mai devreme.
- Una dintre aceste este raportul dintre lecitină și sfingomielină (L/S) în lichidul amniotic.

- În graviditate normală, raportul L/S este mai mic decât 1 înainte de săptămâna 31, crește aproape de 2 până la săptămâna a 34-a, aproape de 4 la săptămâna a 36-a și aproape de 8 la termen (39 de săptămâni).
- Schimbarea se datorează unei creșteri în sinteza lecitinei decât în descreșterea sintezei de sfingomelină.
- Aceste valori variază în gestația normală și în graviditatea anormală (datorată dereglărilor materne, fetale sau placentale), raportul poate fi mărit sau micșorat fără nici o legătură cu vârsta gestațională.

- Raportul mic L/S nu este inevitabil asociat cu RDS.
- În timp ce un raport L/S mai mare este asociat cu *absența RDS*, unul mai mic decât 2 nu este uniform prezicător pentru dezvoltarea RDS.
- Surfactantul pulmonar în lichidul amniotic de asemenea poate fi măsurat prin abilitatea de a genera o spumă stabilă în prezența etanolului.
- Testul de stabilitate a spumei (FST) sau testul Shake, corelează cu raportul L/S și cu maturitatea plămânilor fetali.

- Câteva cazuri au relevat că raportul L/S mai mic de 2, FST-ul a indicat o maturitate a plămânilor (fără o ulterioară dereglare respiratorie).
- Aceasta discrepanță poate fi datorată prezenței surfactantului diferit decât lecitina care stabilizează alveolele neonatale, și anume, fosfatidil glicerolul (PG) și fosfatidilinositolul (PI).
- Aceste fosfolipide acide sunt sintetizate în timpul ultimului trimestru a gravidității normale.



- Pentru determinarea PG se folosește cromatografia în strat subțire sau metode imunologice.
- Măsurarea PG are avantajul că valoarea sa nu este alterată de sânge, meconii, secreții vaginale sau alții contaminatori, în timp ce raportul L/S este alterat de acestea.
- Totuși, un dezavantaj a determinării PG la evaluarea maturității plămânilor fetali este apariția sa târzie (după 35 de săptămâni de gestație) în timpul gravidității.

- Alte teste ale lichidului amniotic pentru stabilirea maturității plămânilor includ măsurarea corpurilor lamelari, prin măsurarea absorbției optice la 650 nm sau numărarea prin procedee hematologice standard.
- Densitatea optică de 0,15 sau mai mare și un număr de corpi lamelari de 30,000-50,000 / $\mu$ L indică maturitate pulmonară.
- O tehnică mai recentă folosită în evaluarea maturității plămânilor fetali constă în legarea competitivă a unei probe fluorescente la albumină și surfactant.

- În nașterile premature, riscul RDS poate fi evaluat prin măsurări a surfactantului în aspirațiile gastrice de la nou-născut deoarece acesta înghite lichid amniotic în uter.
- Un număr de factori (cum ar fi hipoxia și acidoza) inhibă sinteza fosfolipidelor și administrarea glucorticoizilor la mamă accelerează rata maturizării plămânilor fetali.
- Plămânii fetali trec printr-o tranziție abruptă de la o  $PO_2$  de aproximativ 20 mm Hg la o  $PO_2$  de 100 mm Hg.

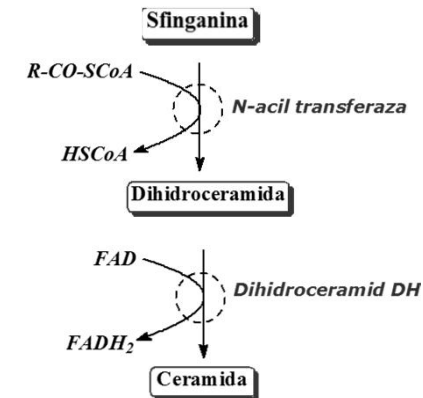
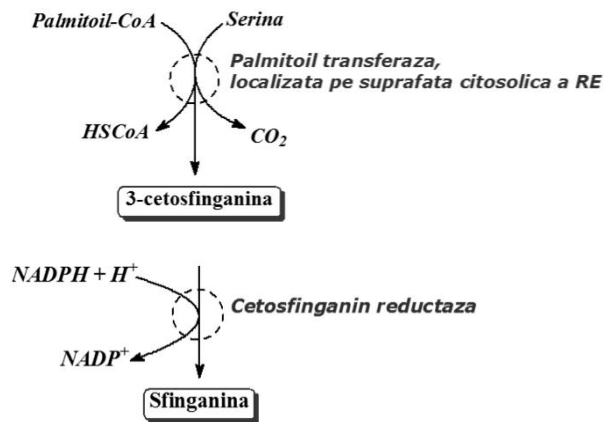
- Această schimbare de la o condiție hipoxică la una relativ hiperoxică poate duce la o creștere a producerii metaboliților  $O_2$  potențial citotoxici cum ar fi: radicalul superoxid ( $O_2^-$ ), peroxidul de hidrogen ( $H_2O_2$ ), radicalul hidroxil ( $OH^-$ ), oxigenul singlet ( $^1O_2$ ) și radicalul peroxid ( $ROO^-$ ).
- Sistemul enzimelor antioxidante constă din superoxid dismutaza, glutatión peroxidaza și catalaza.
- În plus la aceste enzime, alții antioxidanți sunt vitamina E, acidul ascorbic,  $\beta$ - carotenul și compușii tiolici (de exemplu: glutatiónul, cisteina).

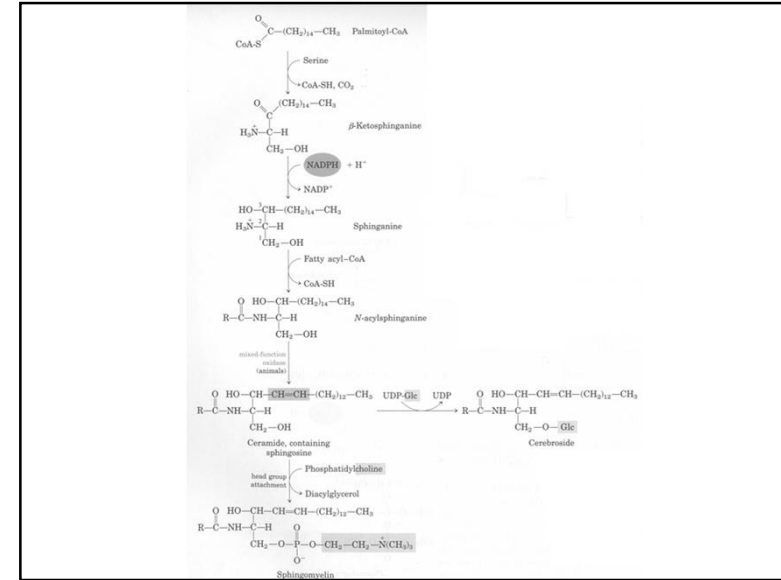
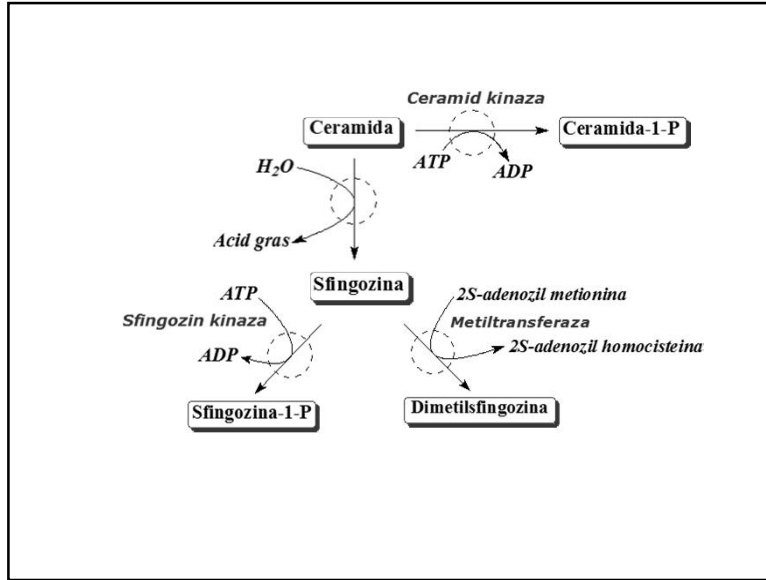
- În particular nou-născuții imaturi sunt susceptibili la deficiența surfactantului și a protecției antioxidanților.
- Administrarea surfactantului și enzimelor antioxidante folosind lipozomi are o potențială aplicare în monitorizarea RDS.
- Administrarea de surfactant în plămâni infantilor prematuri printr-un tub endotraheal a redus morbiditatea și mortalitatea din cauza RDS-ului.

### Metabolismul sfingolipidelor

#### Sinteza sfingolipidelor

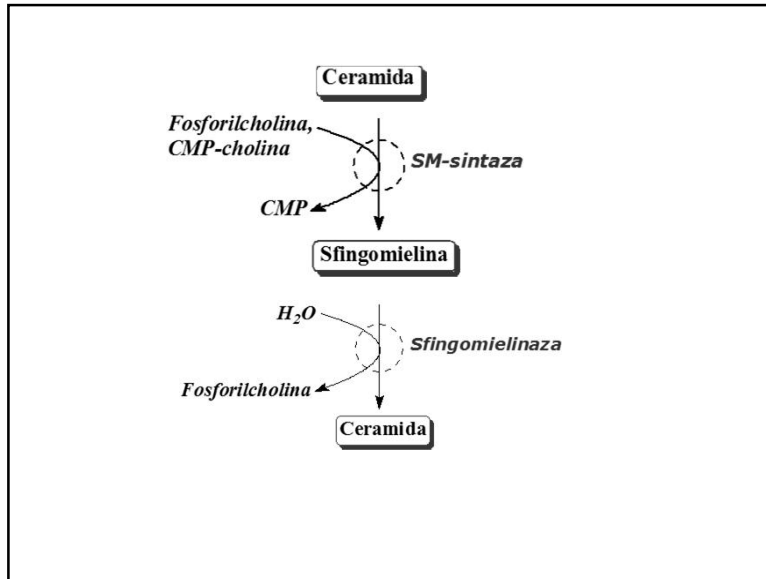
- Procesul parcurge câteva etape: condensarea serinei cu palmitoil-CoA, cu formarea rezultatelor.
- Recent, s-a stabilit că sfingozina liberă se formează din ceramidă, ca rezultat al hidrolizei de către ceramidază, dar nu în consecința oxidării sfingoninei de flavoproteid.
- Actualmente, schema metabolismului sfingolipidelor ar fi următoarea:





- *Sfingofosfatidele* (sfingomielinele), deși se găsesc în toate membranele celulelor eucariote, apar în cantități mari în teaca de mielină a axonilor țesutului nervos, în cantități mai mici în ficat, mușchi, splină etc.
- Sfingomielinele se deosebesc între ele după acidul gras din compoziția lor.
- Predominanți sunt radicalii acil, ce aparțin acidului palmitic și stearic. Acidul nervonic ( $C_{24:1}$ ) și behemic ( $C_{22:0}$ ) se decelează cu o frecvență mai mică în acești compuși.

- Toate etapele de sinteză a ceramidei se desfășoară pe suprafața citozolică a membranelor reticulului endoplasmatic.
- *O cale alternativă* de sinteză a sfingomielinei cuprinde donarea radicalului de fosfocholină de la fosfatidilcholină. Reacția dintre ceramidă și CDP-etanolamină poate să conducă la ceramid-fosfoetanolamină.



- *Sfingozina* influențează activitatea multiplelor sisteme fermentative în celule.
- Un rol deosebit este determinat de capacitatea de inducție a apoptozei – moartea programată a celulelor.
- Acest proces stă la baza apărării organismului de infecțiile virale, imunodeficitului în SIDA- infecții, morții celulelor la radiație și sub influența glucocorticoizilor.

- *Apoptoza* indusă prin receptorii FNT (factor necrotic tumoral) se studiază intensiv, fiind determinată de rolul biologic vădit. E stabilit că componența lipidică a membranei plasmatică în care sunt situați acești receptori joacă un rol esențial în transmiterea semnalului apoptozei în nucleu.
- Fosfolipidele sunt sursa mesagerilor secunzi, ce reglează activitatea enzimelor apoptozei: proteinkinazele, fosfatazele și proteazele.

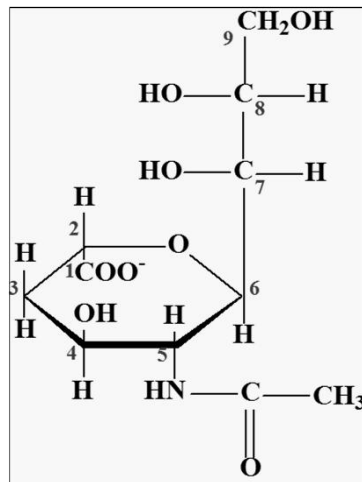
- Interacțiunea moleculelor-semnal cu receptorii induc activitatea enzimelor lipolitice (fosfolipazele A,C,D și a sfingomielinazei), cu acumularea ulterioară a compușilor hidrolizei (a.arahidonic, DAG, ceramidei etc.), care iau parte la transmiterea semnalului indus de FNT.
- Dar numai produsele ciclului sfingomielinei (ceramida și sfingozina) posedă acțiune proapoptotică la contact cu celula.
- Acidul arahidonic, acidul fosfatidic, DAG activează enzima – sfingomielinaza și în final induc acumularea produselor toxice ale ciclului sfingomielinazei.

- *Glicosfingolipidele* acoperă 5-10% din lipidele membranei plasmatică, în care îndeplinesc roluri majore.
- În procesele de sinteză se utilizează formele active ale glucozei (UDP-β-D-glucoza) sau galactozei (UDP-β-D-galactoza).
- Glucozil sau galactozil transferazele respective au o activitate intensă în perioada de mielinizare a sistemului nervos.

- *Sulfatidele* (galactocerebrozid-3-sulfatul) se sintetizează, utilizând PAPS (3'- fosfoadenozin-5'-fosfosulfat) care însuși este format prin următoarea secvență de reacții.



- Reacția de sinteză a *sulfatidelor* este catalizată de galactocerebrozid sulfokinază.
- Sulfatidele alcătuiesc 15% din lipidele substanței albe a creierului.

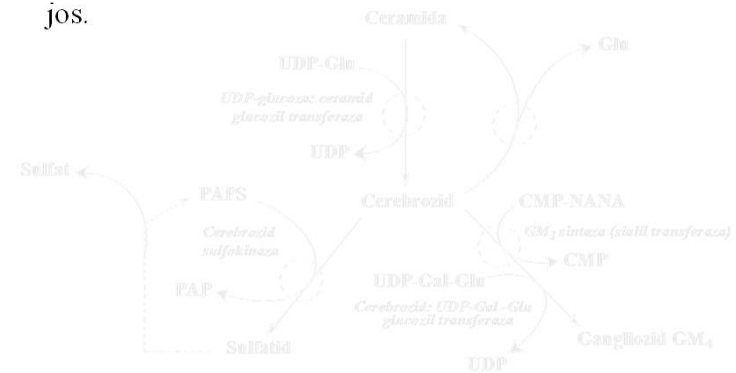


Acidul N-acetilneuraminic (NANA)

- Cele mai complexe glicosfingolipide sunt *gangliozele*.
- Componenti ubiquitari ai membranelor celulare, ele se găsesc în cantități variabile și au o repartitie diversă în toate țesuturile organismului uman și animal, cu o concentrație avansată în țesuturile nervoase.
- Fiecare tip de celulă are un profil al său gangliozidic, care se modifică în timpul embriogenezei.

- Fiind localizate pe partea externă a membranei plasmatică, ele sunt ancorate prin intermediul componentei ceramidice, iar porțiunea lor oligoglucidică este orientată spre mediul extracelular.
- *Biosinteza gangliozidelor* se realizează în aparatul Golgi prin adăugarea secvențială a monoglucidelor activate la lactozilceramidă.
- Adăugarea ultimilor, cât și a acizilor sialici (NANA) este controlată de enzime specifice: galactozil transferaze, sialil transferaze, N-acetilgalactozaminil-, N-acetilglucozaminil transferaze.

- Enzimele date posedă o specificitate relativă față de substraturi.
- *Ceramida* este sursa de sinteză a cerebrozidelor, sulfatidelor și a gangliozidelor, conform schemei de mai jos.

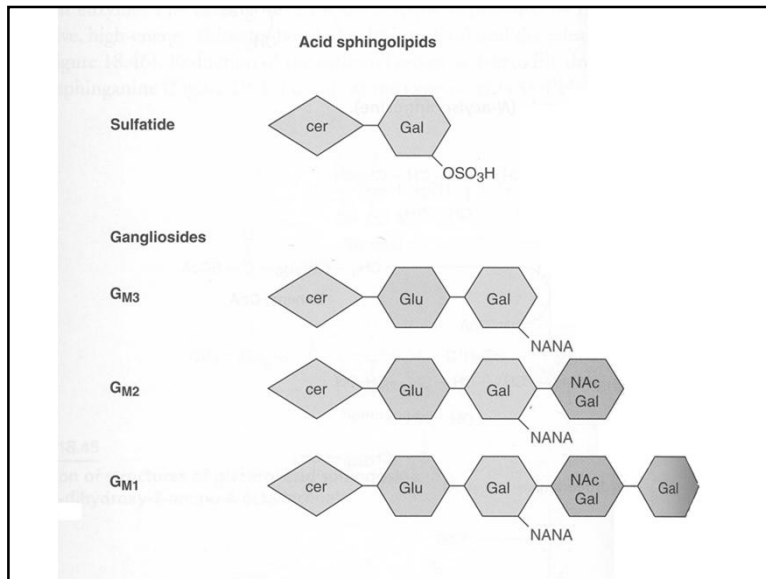
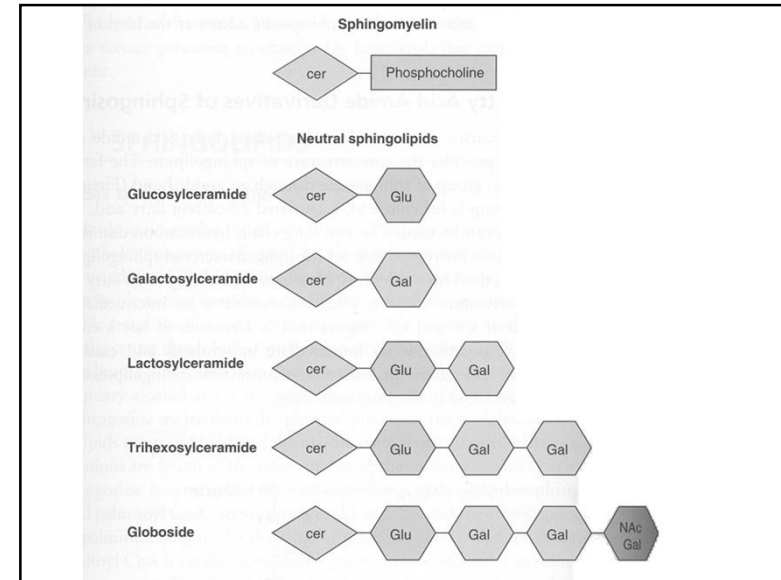


- În condiții normale, există un echilibru dinamic între procesele de sinteză și scindare a lipidelor membranare, gangliozidelor.
- Scindarea este specifică și are loc în lizozomi.

### CATABOLISMUL ȘI DEREGLĂRILE DEPOZITĂRII SFINGOLIPIDELOR

- Sunt patru grupe de glicosfingolipide : cerebrozide , sulfatide, globozide și gangliozide.
- Cerebrozidele conțin un singur rest de zahăr legat la ceramidă care este un N-acilsfingozină.
- Sulfatidele conțin o grupare sulfat atașată la restul de zahăr.
- Globozidele conțin două sau mai multe rămășițe și o grupare N –acetilgalactozamină legată la ceramidă.

- Gangliozele (G) conțin lanțuri de oligozaharide care conțin reziduri de acid sialic.
- Ele sunt clasificate în baza numărului de reziduri de acid sialic (acid N-acetilneuraminic, NANA) pe care îl conțin și secvențele de reziduri de zaharuri.
- GM, GD, GT, și GQ conțin gangliozele cu 1, 2, 3 și respectiv 4 reziduri de acid sialic.
- Numărul asociat la M, D, T și Q semnifică secvența de reziduuri de zahăr.



- Sfingolipidele sunt într-o continuă stare de transformare.
- Ele sunt catabolizate de enzimele lizozomale prin îndepărtări treptate a rezidurilor începând cu capătul nereducător al moleculei.
- Fiecare reziduu de zahăr îndepărtat implică o exoglicozidază specifică.
- Sulfatazele sunt necesare pentru îndepărtarea grupelor sulfat de la sulfolipide.

- La degradarea sfingolipidelor, pe lângă necesitatea acestora în hidrolaze specifice, procesul este dependent de glicoproteine neenzimatice numite – *proteide activatoare de sfingolipide* (SAPs).
- Degradarea sfingolipidelor stimulate de SAP se crede că implică legarea proteinei activatoare cu sfingolipidele astfel încât hidrolazele solubile în apă pot accesa situsurile specifice ale hidrolizei.
- Genele pentru SAPs sunt localizate în cromozomul 5 și 10.

- Genele SAP care sunt localizate în cromozomul 5 codifică activatorul hexozaminidazei A, care hidrolizează GM<sub>2</sub>.
- Gena de pe cromozomul 10 codifică un precursor care, după sinteza în RE, este exportat la suprafața celulei, urmată de importul acesteia în compartimentul lizozomal.
- În lizozom proteina precursoră este prelucrată pentru producerea a patru proteine activatoare mature sap-A , sap-B, sap-C, sap-D.

- Funcția activatoare a acestor proteine este următoarea:
  - ✓ sap-A stimulează glucozil ceramidaza și galactozil ceramidaza în prezența detergenților;
  - ✓ sap-B este un activator nespecific care stimulează hidroliza a o serie de glicolipide, de asemenea și hidroliza sulfatidelor de către arilsulfataza A;
  - ✓ sap-C este esențial pentru acțiunea glucozil ceramidazelor
  - ✓ funcția sap-D este necunoscută.

- Importanța SAPs este exemplificată în dereglările unde aceste proteine activatoare nu sunt prezente ca rezultat al unor mutații.
- Defectele în sinteza enzimei sau proteinei sale activatoare pot fi prezente în același fenotip.
- Ca exemple pot servi: deficiența de hexozaminidasa A sau a proteinei sale activatoare (activator Gangliosid GM<sub>2</sub>) rezultă în boala Tay-Sachs.



- Deficiența de arilsulfataza A sau de proteina sa activatoare sap-B rezultă în *leukodistrofie juvenilă metacromatică* și deficiența de glucosil ceramidază sau de proteinele lor activatoare sap-C care rezultă în boala lui Gaucher.
- Toate aceste dereglări suntacompaniate de acumulări pronunțate a respectivelor precursori lipidici în sistemul reticuloendotelial.
- Sfingomielina este hidrolizată la ceramidă și fosforilcolină de către sfingomielinază:



- Deficiența de sfingomielinază duce la boala *Niemann–Pick A și B*, în care sfingomielina se acumulează în celulele reticuloendoteliale, țesuturile periferice și sistemul nervos central afectectând toate aceste țesuturi și organe.
- Boala *Niemann-Pick C (și D)* au niveluri tisulare normale de sfingomielinază, dar expune defecte în traficul intracelular a colesterolului exogen, ducând la acumulări lizozomale de colesterol neesterificat.

- Varianta C este caracterizat de traume hepatice și boli neurologice.
- Fiecare din aceste dereglări este moștenită autosomal recesiv.
- Ceramiada este hidrolizată la sfingozină și acid gras de către ceramidază:



- O ceramidază nelizozomală în unele țesuturi funcționează optim la un pH neutru sau alcalin și participă în sinteza și distrugerea ceramidelor.
- Deficiența ceramidazei lizozomale (acide) în *boala lui Fabry (lipogranulomatoza)* cauzează acumulări de ceramide.
- Boala este moștenită autosomal recesiv și este caracterizat de leziuni granulomatoase în piele, articulații și laringe, disfuncții moderate a sistemului nervos; de asemenea poate implica inima, plămîinii, și nodulii limfatici.
- De obicei fatală în timpul primilor câțiva ani de viață.

- Sfingozina este catabolizată la trans-2-hexadecanal și fosfoetanolamina prin calea fosfatsfingozinei și clivajul acestei de către o liază.
- Catabolismul sfingolipidelor implică îndepărtarea rezidurilor succesive de glicozil de la capătul nereducător pînă când ceramida este eliberată.
- Anormalitățile de obicei implică exoglicozidaze specifice și proteinele lor activatoare (discutate anterior) decât hidroliza legăturilor glicozidice, cu excepția leucodistrofiei metacromatice, în care este o deficiență a sulfatidazelor.

➤ **Unele concluzii:**

- ✓ Acumulare lipidelor specifice în aceste dereglări sunt frecvent acompaniată de depozitarea unuia sau a mai multor polizaharide structurale ce au legătură cu lipidele.

- ✓ Tratamentul este în general paliativ sau nu există. Terapia de înlocuire a enzimelor s-a dovedit a fi folositoare în unele din aceste dereglări. Din cauza că enzimele exogene nu pot să traverseze bariera hemato-encefalică, eficacitatea lor în glicosfingolipidozele ce au o implicare neurologică este pusă la îndoială. Încercările în modificarea enzimelor pentru a trece de această dificultate, oferă o speranță.

- ✓ Un progres considerabil a fost realizat în identificarea transportatorilor și în diagnosticul prenatal al homozigoților. Astfel, determinările de laborator a *activității enzimelor în leucocite* sau în *cultura de celule* sau *cultură de celule ale pielii* utilizându-se substraturi sintetice cromogene sau fluorogene, au redus substanțial incidența *bolii Tay-Sachs*.

- *Boala Gaucher* este cea mai comună dereglare lizozomală de stocare și este cea mai des întâlnită boală moștenită printre evreii Ashkenazi, cu o frecvență aproape 1 la 14.
- Patru mutații în gena care codifică  $\beta$ -glucoronidaza explica cel puțin 90% din simptomatologia pacienților.
- Boala Gaucher are 3 forme în care efectele genetice apar datorită erorilor în aceiași loci sau în loci apropiați.

- Tipul I - *nonneuropatie cronică* (întâlnită la adulți), este varietatea cea mai comună.
- Cuprinde un grup eterogen de pacienți caracterizați prin prezența unor anomalii hematologice (anemie, trombocitopenie) și erozia cortexului oaselor lungi.
- Tipul II - *neuropatie acută*, de obicei apare înainte de 6 luni și este fatală până la 2 ani.
- Leziunile mintale sunt o caracteristică primară și boala progresează rapid.

- Tipul III - *neuronopatie subacută* (juvenilă), cuprinde un grup eterogen în care moartea apare între vârsta copilăriei și 30 de ani.
- Anormalitățile cerebrale apar la vârsta de 2 ani.

- Toate 3 tipuri au în comun anumite caracteristici, și anume: *hepatosplenomegalie*, celule Gaucher în măduva osoasă (acumulări de glucocerebrozide în celulele reticuloendoteliale în ficat, splină și măduvă osoasă) și moștenire autosomal recesivă.
- Unele studii arată o corelație între *activitatea  $\beta$ -glucocerebrozidazei reziduale* și severitatea clinică, însă substratul molecular a heterogenității genetice este neclară.

- Celulele Gaucher obținute din măduva osoasă manifestă o apariție caracteristică în citoplasmă a corpilor incluzionali striati în formă de bastonașe ce conțin în principal glucocerebrozide.
- Pacienții cu boala lui Gaucher au niveluri mărite a activității *fosfatazei acide în ser și splină*, sunt crescute *depozitățile de fier*, activitatea *convertazei angiotensinei* și o deficiență relativă a *factorului de coagulare IX*.

- Terapia enzimatică cu  $\beta$ - glucocerebrozidaza umană și macrofage țintă purificate în tipul I a bolii Gaucher cauzează distrugerea depozitelor de glucocerebrozide.
- Aceasta duce la reducerea în dimensiuni a ficatului și splinei, la îmbunătățirea anormalităților hematologice (anemia și trombocitopenia), o mineralizare crescută a oaselor și descreșterea durerilor în oase.

- Două surse de  $\beta$ -glucocerebrozidaze umane sunt disponibile: una este derivată din placenta umană (agluceraza) și alta este obținută din DNA recombinat (imigluceraza).
- Ambele enzime sunt modificate în catenele laterale ale oligozaharidelor pentru a le expune resturilor terminale de manoză.
- Macrofagele, prin intermediul receptorilor de manoză internalizează enzimele modificate.

- Studiile cazurilor de  $GM_1$ -ganglioziidoze au evidențiat 2 tipuri distincte.
- În *ganglioziidoza generalizată*,  $GM_1$  și desialo  $GM_1$  – ganglioziide acumulate în creier și organe.
- Activitățile celor  $3\beta$ -galactozidaze izolate din ficatul uman normal sunt absente.
- Boala începe la sau aproape de naștere, progresează rapid și are sfârșit fatal până la 2 ani.
- În *ganglioziidoza  $GM_1$  - juvenilă*, anormalitățile psihomotorii încep la 1 an și moartea urmează în următorii 3-10 ani.

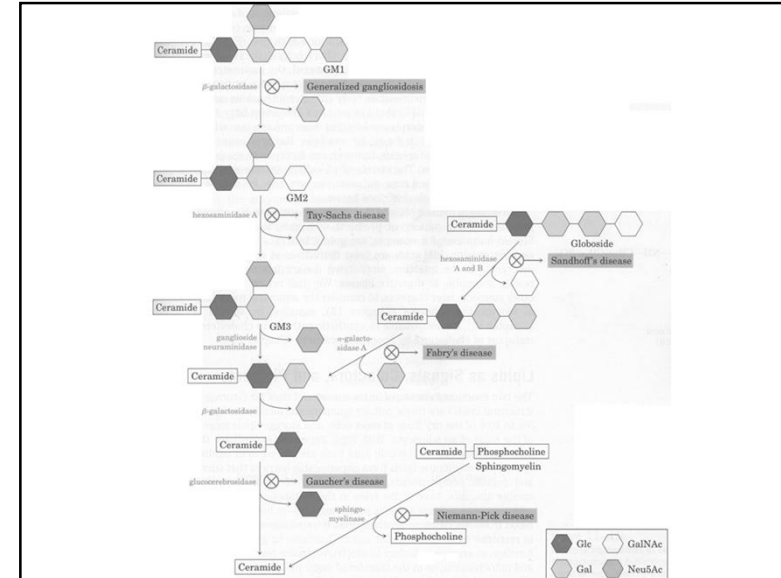
- Două  $\beta$ -galactozidaze cu activitate în ficat sunt absente, posibil justificându-se lipsa de acumulării lipidelor în acest organ.
- Aceste constatări enzimatiche susțin separarea genetică a lor în două forme.

- Gangliozidozele GM<sub>2</sub> sunt de două tipuri:
  - ✓ boala Tay-Sachs, caracterizată prin deficiența  $\beta$ -hexozaminidazei A (Hex-A).
  - ✓ boala Sandhoff, caracterizată prin deficiența  $\beta$ -hexozaminidasei A și B (Hex A și Hex B).

- Relația dintre aceste boli este bazată pe compoziția subunităților acestor enzime afectate.
- Hex-A, un heteropolimer, care constă din 2 catene  $\alpha$  (codificate de cromozomul 15), o catenă  $\beta$  (codificată de cromozomul 5) și o proteină activatoare.

- Hex-B este un tetramer de  $\beta$ -catene.
- Mutațiile la locusul  $\alpha$  dă naștere bolii Tay-Sachs.
- O variantă poate apărea din mutația locusului proteine activatoare; totuși demonstrează o activitate normală a Hex-A *in vitro* cu substrate cromogene.
- Mutațiile la locusul  $\beta$  produc boala lui Sandhoff și afectează Hex-A și Hex-B, ambele din ele conținând subunitatea  $\beta$ .

- Tratamentul sfinolipidozelor este simptomatic și de susținere.
- De exemplu, la pacienții cu anemie datorată bolii lui Gaucher, trombocitopenia asociată cu hipersplenism este ușurată cu splenectomie.
- Infuzia cu enzime potrivite din țesut placentar purificat la pacienții cu boala lui Gaucher și boala lui Fabry redus acumulările de glicolipide în circulație și în ficat.
- Avansările recente în clonare și amplificarea segmentelor DNA uman în plasmide bacteriene și izolarea ulterioară a produselor genetice a dus la obținerea enzimelor necesare pentru tratament.



Disorder	Principal Signs and Symptoms	Principal Storage Substance	Enzyme Deficiency
1. Tay-Sachs disease	Mental retardation, blindness, cherry red spot on macula, death between second and third year	Ganglioside GM <sub>2</sub>	Hexosaminidase A
2. Gaucher's disease	Liver and spleen enlargement, erosion of long bones and pelvis, mental retardation in infantile form only	Glucocerebroside	Glucocerebrosidase
3. Fabry's disease	Skin rash, kidney failure, pain in lower extremities	Ceramide trihexoside	α-Galactosidase A
4. Niemann-Pick disease	Liver and spleen enlargement, mental retardation	Sphingomyelin	Sphingomyelinase
5. Globoid leukodystrophy (Krabbe disease)	Mental retardation, absence of myelin	Galactocerebroside	Galactocerebrosidase
6. Metachromatic leukodystrophy	Mental retardation, nerves stain yellowish brown with cresyl violet dye (metachromasia)	Sulfatide	Arylsulfatase A
7. Generalized gangliosidosis	Mental retardation, liver enlargement, skeletal involvement	Ganglioside GM <sub>1</sub>	GM <sub>1</sub> ganglioside: β-galactosidase
8. Sandhoff-Jatzkewitz disease	Same as 1; disease has more rapidly progressing course	GM <sub>2</sub> ganglioside, globoside	Hexosaminidase A and B
9. Fucosidosis	Cerebral degeneration, muscle spasticity, thick skin	Pentahexosylfucoglycolipid	α-L-Fucosidase

- Utilizarea eritrocitelor ca recipiente de enzime sunt cercetate pentru a minimaliza complicațiile imunologice.
- Expunerea eritrocitelor la condiții hipotonice în prezența enzimelor cauzează formarea porilor în membrană, care permite schimbul rapid a enzimei cu conținutul celular.
- Restabilirea izotonicității eliberează membrana și sunt prinse câteva enzime.
- Alte enzime transportatoare sunt lipozomii.

- Tratamentul ideal pentru aceste dereglări va fi adiția sau înlocuirea materialului genetic ce codifică produsele genice deficitare.
- Terapia de înlocuire cu o formă polietilenică glicol-modificată a enzimelor absente, care au un timp de înjumătățire extins și o imunogenicitate redusă pot furniza un acces promițător spre tratament.

- Deficitul de sinteză sau anomaliile apo A1 cauzează reducerea captării colesterolului și deficitul esterificării lui sub acțiunea LCAT.
- În afecțiunile respective se observă un risc crescut pentru ateroscleroza coronariană.
- Mai frecvent se întâlnește *hipo-* sau *β-lipoproteinemia*, adică nu are loc sinteza LDL și a chilomicronilor de la naștere, în consecință nu se absorb lipidele și vitaminele corespunzătoare.

### *Patologia lipidelor*

- E concludentă o maladie rară, *afecțiunea Tangier*, cauzată de insuficiența sau lipsa totală de  $\alpha$ -LP (HDL) în sânge și acumularea în țesuturi a esterilor colesterolului.
- Sunt descrise peste 30 de cazuri, în care predomină absorbția intensivă a chilomicronilor saturați de esterii colesterolului, de macrofagele reticulului endotelial.
- Afecțiunea este incurabilă.

- Plasma conține puțin colesterol, TAG, ceea ce provoacă dereglări în sistemul nervos, aparatul vizual.
- *Insuficiența enzimei LCAT* cauzează creșterea nivelului de colesterol, ateroscleroza infantilă.
- Deficitul ereditar determină în consecință, imposibilitatea esterificării colesterolului.

- Lipoproteinele au o structură modificată și transportul colesterolului prin intermediul HPL este diminuat.
- Afecțiunile se manifestă prin opacieri corneene și dezvoltarea precoce a aterosclerozei coronariene, iar insuficiența hidrolazei acide a esterilor colesterolului (*maladia Wolman*) duce la o afecțiune gravă, cu dereglări frecvente ale glandelor suprarenale, provocând exitus.

- *Hipercolesterinemia familială tip IIa* e cauzată de insuficiența sau lipsa receptorilor activi la  $\beta$ -LP.
- Mutațiile au loc la nivelul genei pentru receptorul LDL.
- Homozigoții nu le posedă absolut și copiii mor de afecțiuni ale vaselor coronariene în primul an de viață.
- La heterozigoți sunt de 2 ori mai puțini decât normal, ceea ce se soldează cu diferite forme de dereglări ale transferului  $\beta$ -LP în celule.

- Tratamentul constă în reducerea colesterolului seric, prin administrarea de inhibitori ai HMG-CoA reductazei, diminuarea aportului alimentar de colesterol și eliminarea altor factori de risc.
- Hipercolesterolemia familială tip IIb e caracterizată prin majorarea colesterolului seric (peste 6,3 mmol/L) și cu creșterea conținutului TAG și VLDL.
- Deficitul genetic nu e definit.
- Tratamentul este același ca și la tipul IIa.

- Studiile întreprinse în ultimii ani au stabilit modificări ale concentrației lipidelor totale plasmatică sau unele fracțiuni, dezechilibrarea raportului dintre diversele componente lipidice.
- *Hiperlipidemiile primare* sunt de natură genetică, iar cele *secundare* sunt determinate de diferite afecțiuni renale, diabet, hipotireoză, intoxicații de alcool.
- *Hiperlipidemia alcoolică*: se observă o lipidemie alimentară o dată cu consumul de alcool; e însoțită și de o secreție intensă a pre- $\beta$ -LP, de o hiperchilomicronemie și de un curenț lent al ambelor particule.

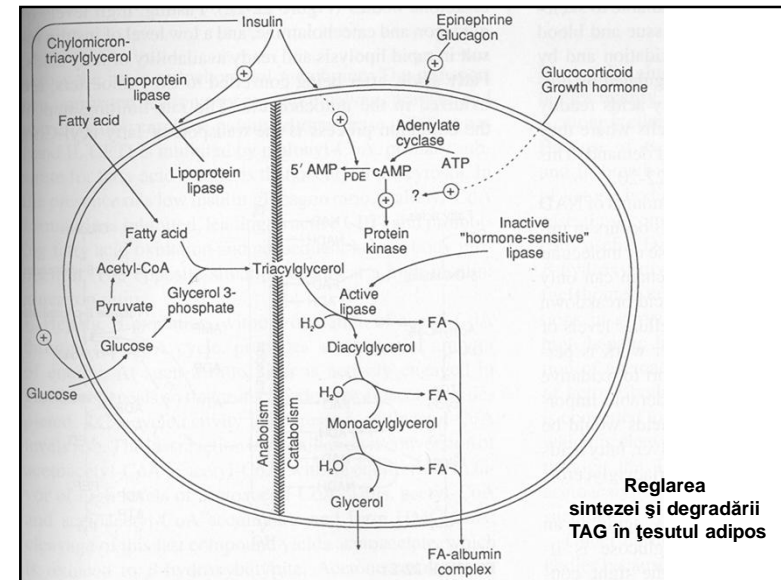


- Alcoolul amplifică sinteza și secreția pre- $\beta$ -lipoproteinelor determinate de valorile majorate ale NADH.
- Se formează la metabolizarea alcoolului sub acțiunea alcool dehidrogenazei.
- NADH inhibă oxidarea acizilor grași și amplifică sinteza TAG și a pre- $\beta$ -lipoproteinelor (VLDL).
- Alcoolul favorizează inducția enzimelor microzomale în ficat.

- *Diabetul zaharat* se manifestă prin diminuarea lipoproteinlipazei celulare, iar nivelul mare de acizi grași amplifică producerea de pre- $\beta$ -LP.
- Rația tipică care provoacă conținutul excesiv de grăsimi, colesterol și cantități mici de glucide provoacă apariția hiperlipidemiei.

### Reglarea metabolismului lipidic

- Stresul emoțional negativ, inaniția, hipotermia, efortul muscular cauzează pierderea din greutate a organismului.
- Catecolaminele stimulează lipoliza prin mesagerul secund, activează lipaza hormono-dependentă.
- Glucagonul are acțiuni asemănătoare.



- La fel și hormonul de creștere, dar cu o fază mai tardivă (stimulează sinteza adenilat ciclazei *de novo*).
- Insulina posedă efect contrar, activează fosfodiesteraza.
- Steroizii, tiroxina au efecte benefice – insuficiența lor favorizează depozitarea de grăsime.

- O serie de substanțe, medicamente poartă denumirea de *substanțe lipotrofe*.
- Ficatul este un organ specific de sinteză a fosfolipidelor plasmiei.
- În lipsa cholinei sau a grupelor  $\text{CH}_3$ , necesare pentru sinteza lor, diminuează viteza de sinteză a fosfolipidelor și, respectiv, viteza cu care acizii grași sunt eliminați din ficat.

- În consecință, are loc depozitarea lipidelor în ficat.
- Orice substanță donatoare de  $\text{CH}_3$  pentru sinteza cholinei este denumită lipotropă.
- Substanțele ce achiziționează grupele  $\text{CH}_3$  din sinteza cholinei sunt capabile în anumite condiții să provoace distrofia grasă a ficatului.

- Actualmente una din problemele cardinale ale medicinei este cea a *obezității*.
- În sens biochimic este vorba de majorarea cantității lipidelor neutre în organism.
- Cantitatea optimă este determinată de mai mulți factori – de la cei genetici, până la cei estetici.
- Surplusul de grăsimi este caracteristic în special sexului frumos.



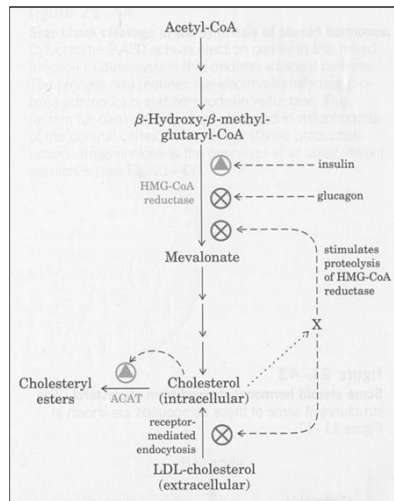
- Aportul normal (800 mg – sinteza endogenă) compensează pierderea inevitabilă prin eliminarea intestinală a acizilor biliari.
- Se sintetizează colesterolul din acetil-CoA care spre deosebire de sinteza AG, se unesc în moleculă în alt mod.

### **Metabolismul colesterolului**

- Colesterolul este nu doar un component primordial al membranelor celulare și al lipoproteinelor plasmei sângelui, dar și un precursor al multiplelor steroizi biologici – acizilor biliari, al diferitor hormoni steroizi.
- Colesterolul se conține numai în alimente de origine animală.
- Esterii lui sunt hidrolizați de colesterol esteraza pancreatică, apoi e absorbit în faza micelară, capacitatea de absorbție a colesterolului fiind limitată (300 mg).

### **Reglarea biosintezei colesterolului**

- Reacția – limită a biosintezei e formarea acidului mevalonic, catalizată de o enzimă compusă reglatoare – *hidroximetil-glutaril-CoA reductaza*.
- Enzima este inhibată de mevalonat și de colesterol, se localizează în reticulul endoplasmatic și în formă activă are stare nefosforilată – în stare fosforilată a inactivă.
- Reglarea e dependentă și de concentrația proteinei specifice ce transportă colesterolul.

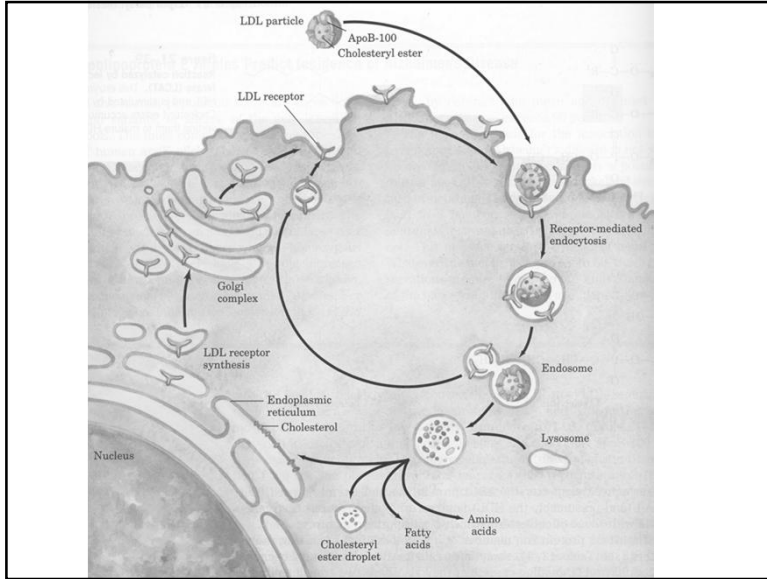


Reglarea biosintezei colesterolului este echilibrat de aportul alimentar

- Sunt caracterizate 8 tipuri de apoproteine, care solubilizează intens lipidele hidrofobe, posedă semnale care reglează transferul lipidelor în țesuturile specifice – țintă și ieșirea lor din ele.
- La fixarea lipoproteinelor plasmei, ce conțin colesterol cu receptori corespunzători pe suprafața celulelor, biosinteza colesterolului este inhibată.
- Viteza de sinteză e dependentă și de conținutul altor steroizi în țesuturi.

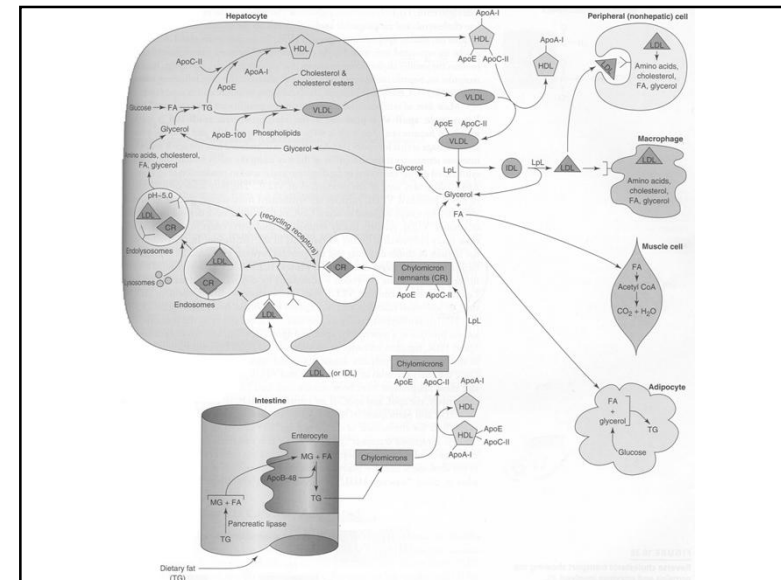
- Hormonii de tipul insulinei și hormonii tiroidieni activează enzima HMG-CoA reductaza, iar glucagonul la animale are efect antagonist.
- Unele statine: *simvastatina*, *lovastatina* și *mevastatina* au o structură asemănătoare cu HMG-CoA și sunt inhibitori reversibili ai HMG-CoA reductazei.
- Acești compuși micșorează nivelul plasmatic al colesterolului.

- Conținutul colesterolului depinde de regimul alimentar. Acest colesterol alimentar frânează sinteza reductazei în ficat și inactivează moleculele de enzimă din țesut.
- Celulele extrahepatice și ale intestinului recepționează colesterolul din serul sanguin. Sursa principală sunt lipoproteinele de densitate mică – celulele nu-l sintetizează *de novo*.
- Înglobarea colesterolului în celulele din lipoproteinele de densitate mică (LPDM-LDL) include următoarele etape.

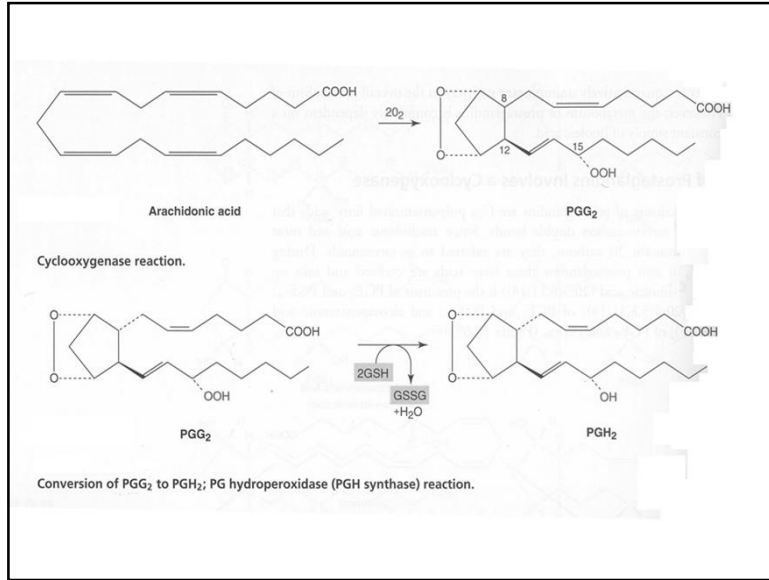


- În condiții fiziologice, mari cantități de esteri ai colesterolului se acumulează în unele glande endocrine, unde servesc ca precursori ai hormonilor steroizi.
- Colesterolul liber se acumulează și în calculii biliari – cota lui e de până la 60-80% din întreaga masă.
- Procesul depinde de starea bilei și de procesele inflamatorii din vezica biliară, ce duc la micșorarea solubilității lui.

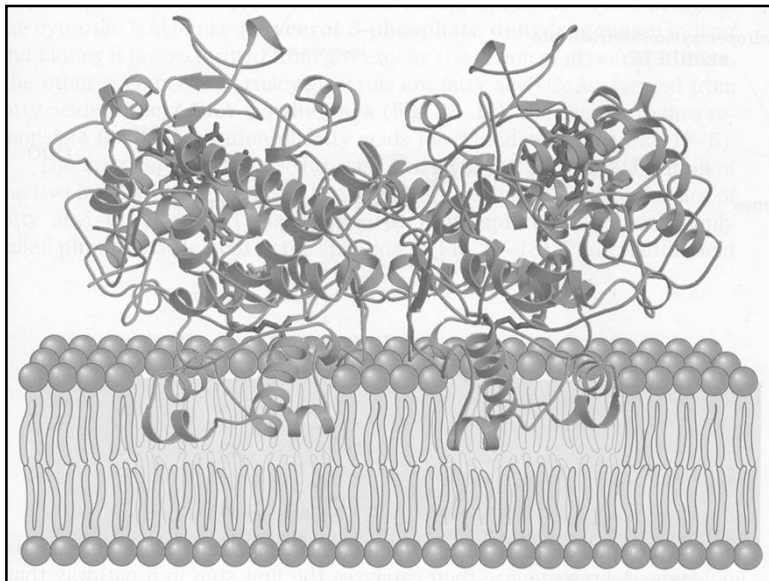
- Solubilitatea colesterolului în bila care conține micle e dependentă de sărurile acizilor biliari și ai fosfolipidelor.
- Deficitul ereditar al *cholesterol-7 α-hidroxilazei* împiedică sinteza acizilor biliari și determină creșterea concentrației de colesterol liber în componența bilei, ce va avea în consecință apariția precoce a litiazei biliare.





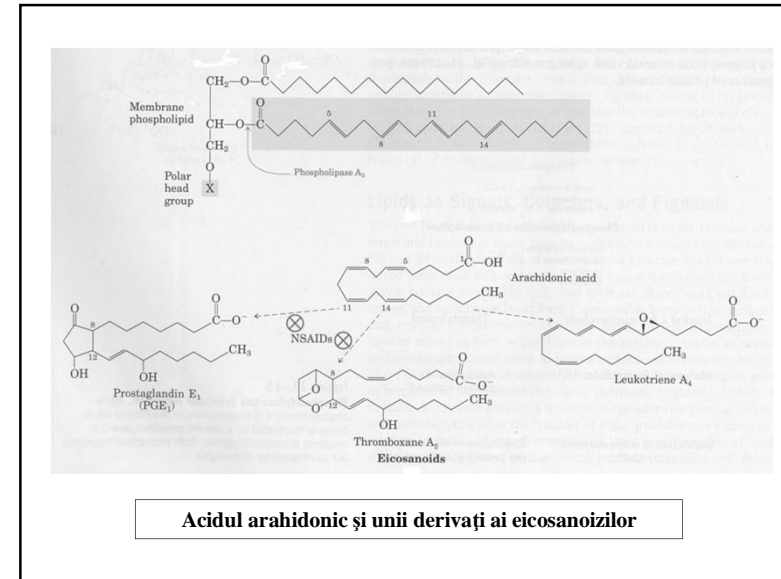


- **Ciclooxigenaza** este o hemoproteină, cu o activitate dublă, dioxigenazică (încorporează O<sub>2</sub> în substrat) și peroxidazică (descompune peroxidul).
- Secvența de aminoacizi omoloagă cu COX1 (care se află în rinichi, mucoasa gastrică, endoteliul vascular) și COX2 (care apare ca răspuns la inflamație) este aproape de 60%.
- Totuși, în regiunea situsului activ omologia de aminoacizi este de aproape 90% și ambele izoforme conțin un canal hidrofobic cu o îngustare lungă.



- O diferență unică a unui singur aminoacid în peretele canalului hidrofob (poziția 523) a COX1 și COX2 a fost utilizat pentru a obține inhibitori COX2 specifici.
- La poziția 523, COX1 are o izoleucină în timp ce COX2 are o valină care este mai mică printr-o singură grupare CH<sub>2</sub>.
- În COX1 voluminoasa izoleucină previne intrarea inhibitorilor selectivi a COX2.
- În tratamentul și monitorizarea durerii și inflamației produse de metaboliții acidului arahidonic, inhibitorii COX2 sunt pe larg utilizați.

- Acești agenți sunt cunoscuți ca droguri non-steroidice anti-inflamatoare (NSAID).
- Acetilsalicilatul (aspirina) este clasicul medicament anti-inflamator și analgezic.
- Aspirina este un inhibitor ireversibil a ambelor COX1 și COX2 prin acetilarea grupelor hidroxil a resturilor de serină localizate la situsul activ al enzimelor.
- Sunt NSAIDs nonaspirinice, majoritatea cărora sunt acizi organici (de ex. indometacina, ibuprofen) care sunt inhibitori a ambelor COX1 și COX2.



- Acești inhibitori formează o legătură H<sub>2</sub> cu un rest de arginină la poziția 120 a ambelor COX1 și COX2 în canal și blochează intrarea acidului arahidonic.
- Din cauza neselectivității acestora, aspirina și NSAID non aspirinice cauzează efecte adverse datorate inhibiției enzimelor COX1.
- Efecte adverse includ dereglări gastro-intestinale, disfuncții renale și tendințe de sângerări.

- Astfel inhibitorul selectiv sau preferențial a COX2 care reduce activitatea COX1 este valoros în tratamentul durerii și inflamației.
- Datorită diferențelor biochimice dintre COX1 și COX2, au fost obținute medicamente cu activitate inhibitorie a COX2, astfel ele fiind asociate cu o incidență joasă a leziunilor gastro-intestinale.
- Aceste medicamente deseori posedă grupări funcționale: sulfonil, sulfone sau sulfonamide.



- Exemple de COX2 inhibitori sunt: *celecoxib* (derivat al sulfonamidei) și *rofecoxib* (derivat al metilsulfonilfenil).
- Deoarece oxidul nitric (NO) protejează mucoasa gastrică, un NO legat la NSAID pot neutraliza efectele toxice gastrice datorate deficienței de prostaglandine.
- Astfel NO-NSAID sunt testate.
- Alte utilizări potențiale ale inhibitorilor COX (în particular inhibitorii COX2) pot include tratamentul bolii Alzheimer și cancerul de colon.

- În boala Alzheimer se crede că componenta inflamatorie poate duce la depunerea proteinei  $\beta$ -amyloid în plăcile neuritice, în hipocamp și cortex.
- Întrebuințarea potențială a inhibitorilor COX2 în cancerul de colon apare din studiile cu animale experimentale în care activitatea COX2 este legată cu înaintarea și supraviețuirea adenomelor intestinale și tumorilor de colon.
- Reacția ciclooxigenazică este de asemenea inhibată de analogii acidului arahidonic cum ar fi acidul eicosatetranic.

- PGH2 este convertit la prostacilinele PGD2, PGE2 și PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  și tromboxanii A2 (TXA2) de către enzime specifice.
- PGA2 este obținut din PGE2 prin dehidratare.
- NAD(P)<sup>+</sup> inhibă conversia PGE2 în PGF<sub>2 $\alpha$</sub> , în timp ce agenții reducători favorizează formarea sa.
- Totuși formarea PGE2 este favorizată de glutation.

- Raportul NAD(P) redus la cel oxidat poate controla interconversia PGE2 și PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  și de asemenea primul pas în catabolismul acestora.
- Această constatare este importantă deoarece în multe țesuturi PGE și PGF au efecte opuse.
- Biosinteza PG poate fi reglată de asemenea prin activarea formelor latente ale ciclooxigenazelor, promovate de catecolamine și serotonină.

- PG sintetizate diferă de la țesut la țesut: în cadrul aceluiași țesut diferite celule pot ceda produse cu acțiuni antagoniste.
- De exemplu celulele parenchimale ale plămânilor pot produce TXA<sub>2</sub>, în timp ce celulele endoteliale vasculare ale plămânilor pot produce PGI<sub>2</sub>.
- Catabolismul prostanoidelor are loc în întregul organism, dar plămânii pot îndepărta majoritatea PG din plasmă în timpul unui singur ciclu circulator. În ciuda acestei rapide îndepărtări, PG au acces adecvat la organele țintă.

- Catabolismul începe cu oxidarea grupei alilice – OH la C<sub>15</sub> și reducerii legăturii duble la Δ<sup>15</sup>.
- PGDH este localizat în citoplasmă (plămâni), necesită NAD și este specific pentru gruparea alcool a C<sub>15</sub> (S).
- Aceste reacții sunt urmate de β-oxidare, ω-oxidare a catenelor laterale de alchil și eliminarea produselor.

- Tromboxanii (TX) au fost pentru prima dată izolați din corpul uman și trombocitele cabaline (plachete).
- TXA<sub>2</sub> este sintetizat de PGH<sub>2</sub> de către sintaza tromboxanică microzomală.
- Sintaza tromboxanică este inhibată de derivații imidazolului.

- TXA<sub>2</sub> are o perioadă de înjumătățire foarte scurtă (t<sub>1/2</sub> - 30 secunde la 37 °C și pH 7,5) și suferă o hidroliză rapidă, nonenzimatică la inactivul TXB<sub>2</sub>.
- Prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) este un metabolit activ și instabil (t<sub>1/2</sub> - 3 minute la 37 °C și pH 7,5), formată din PGH<sub>2</sub> de către sintaza prostaciclincă și este convertită printr-o hidroliză nonenzimatică la forma inactivă.

### *Proprietățile biologice ale prostanoidelor*

- O serie de efecte ale prostanoidelor sunt mediate prin intermediul adenilat-ciclazelor sau prin mobilizarea  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular.
- PG crește AMPc în adenohipofiză, corpus luteum, osul fetal, plachetele pulmonare și tiroidă, însă descrește în țesutul adipos.
- Tromboxanii blochează producerea de AMPc de către PG și mobilizează  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular.

- Doze joase de PGE1 la oameni tind să stimuleze lipoliza prin intermediul stimulării eliberării de catecolamine.
- PGE stimulează activitatea osteoclastelor cu mobilizarea de  $\text{Ca}^{2+}$  din os, un efect independent de acela al hormonilor paratiroidieni.
- Problemele în descrierea acțiunilor primare a PG apar din frecvențele efecte opuse și din dificultatea de a distinge acțiunile fiziologice și farmacologice ale acestora.

- În general PGE2 și  $\text{PGF}2_{\alpha}$  au efecte opuse asupra tonusului mușchilor netezi, eliberarea mediatorilor cu hipersensibilitate imediată și nivelurile nucleotidelor ciclice.
- Schimbările în raportul  $[\text{NAD}]/[\text{NADH}]$  poate fi un factor crucial în controlul unui răspuns fiziologic dat.
- Proporțiile relative ale TX și leukotrienilor, ca opuse la PGI, de asemenea apar să exercite o influență importantă în răspunsul fiziologic.

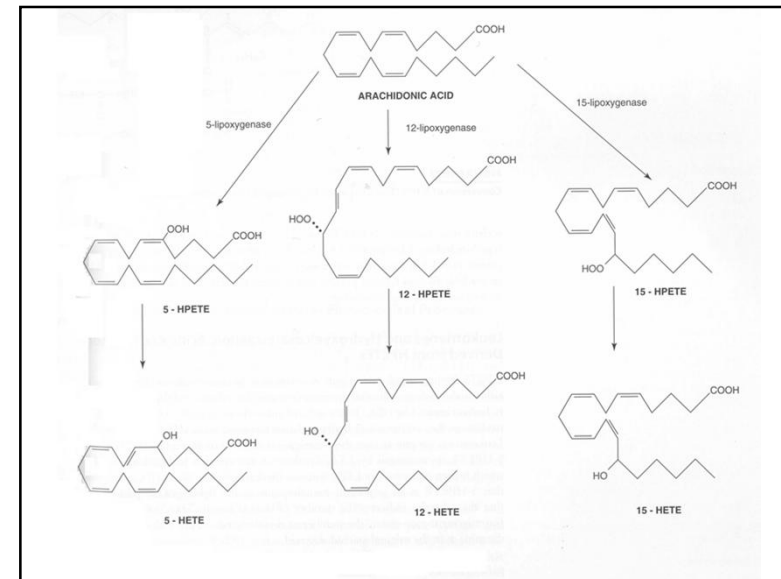
- La majoritatea speciilor de animale PGI<sub>2</sub>, PGEs și PGAs sunt vasodilatatoare, în timp ce TXA<sub>2</sub> este vasoconstrictor.
- $\text{PGF}2_{\alpha}$  și 15-metil- $\text{PGF}2_{\alpha}$  sunt folosite pentru inducerea avorturilor din trimestrul mijlociu deoarece ei stimulează musculatura uterină.
- Câteva PG împiedică producerea HCl gastric, care are potențial terapeutic în tratamentul ulcerărilor gastrice și pot explica efectul aspirinei de a mări secreția HCl prin inhibiția sintezei de PG.

- Actualmente un interes major reprezintă efectul prostanoidelor asupra plachetelor.
- TXA2 sintetizat în plachete induce agregarea plachetelor, în timp ce PGI2 generat în peretele vaselor inhibă agregarea plachetelor.
- Efectul net este efectul antiplachetar care poate fi benefic la pacienții cu complicații trombotice (de ex. infarctul miocardic).

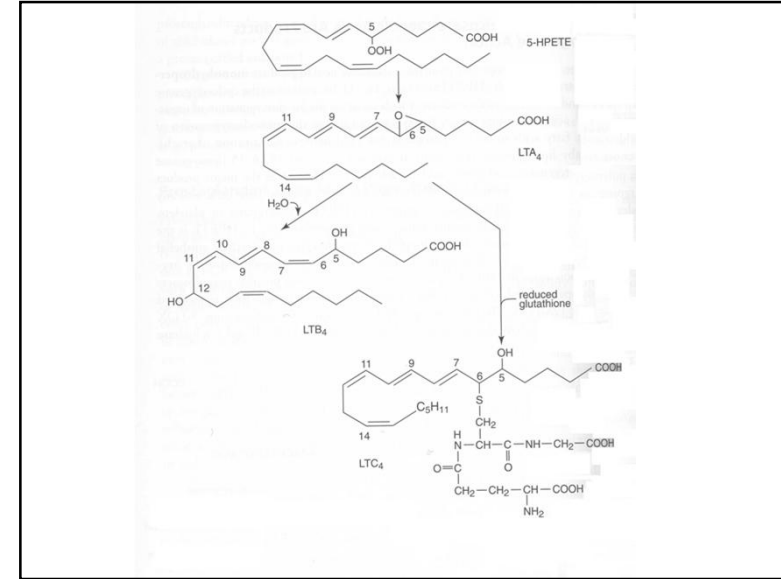
- Incidența joasă a trombozei coronariene la *eschimoșii din Groenlanda* a căror dietă este complet derivată din surse marine, bogate în acizi grași  $\omega$ -3 este atribuită efectelor antiplachetare.
- Această dietă este de asemenea asociată cu niveluri joase ale colesterolului din ser și triacilglicerolului decât în dietele tipice din vest.

### *Leukotrienele*

- Leukotrienele (LT) sunt mai des întâlnite în leucocite, celulele mastoidiene, plachete și țesuturile vasculare a plămânilor și inimii.
- Sunt formate mai ales din acid arahidonic, dar pot fi derivate din acizii eicosatrienoic și eicosapentanoic.
- Numele de “leukotriene” derivă de la descoperirea lor în leucocite și de la structura de trienă conjugată pe care o conțin.



- LT se produc în calea 5-lipooxigenazică.
- Sinteza lor începe cu acidul arahidonic obținut din clivajul membranelor fosfolipidelor datorită acțiunii fosfolipazei A2.
- Acidul arahidonic este convertit într-o secvență catalitică de către complexul 5-lipooxigenazic și proteina sa activatoare în acidul 5-hidroperoxieicosatetraenoic (5-HPETE) și apoi în leukotriena A4 (acidul 5,6-oxido-7,9-trans-11,14-cis-eicosatetraenoic).



- Leukotriena A4 (LTA<sub>4</sub>) este transformată de către hidroliza LTA<sub>4</sub> în acidul 5,12-dihidroxi-eicosatetraenoic (leukotriena B<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>) sau într-un derivat al glutationului de către leukotriena C<sub>4</sub> sintaza (de asemenea cunoscută și ca glutathion S-transferaza).
- Leucotrienele cisteinil LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> și LTE<sub>4</sub> sunt mediatori puternici ai inflamației și cauzează permeabilitate microvasculară, chemotaxis (în particular *eozinofilele*), hipersecreția de mucus și stimularea neuronală.

- Rolul potențial al LTC<sub>4</sub> în calitate de neuromesager sau modulator a fost folosit la un copil cu deficiență de LTC<sub>4</sub>-sintază.
- Caracteristicile clinice includ hipotonie musculară, retard psihomotor, microcefalie și sfârșit letal.
- În țesutul pulmonar celulele mastoidiene, eozinofilele și macrofagele alveolare posedă activități enzimatice de a sintetiza leukotrienele cisteinil și a cauza, în plus la acțiunile biologice menționate mai sus, constricția și proliferarea mușchilor netezi bronhiali.

- Astfel leukotrienele cisteinil sunt mediatori importanți a reacțiilor inflamatoare mediate imunologic a anafilaxiei și sunt constituenții substanțelor originale numite “substanțe încet reacționante a anafilaxiei” (SRS-A).
- Ele sunt de câteva ori mai puternice decât histamina în constricția căilor respiratorii și susține formarea edemului tisular.
- Efectul proinflamator al LTE<sub>4</sub> este mai mic decât acel al LTC<sub>4</sub> și LTD<sub>4</sub>; este excretat în urină și este utilizat ca marker a producerii leukotrienelor.

- Agenții antileukotrienici, care pot fi utilizați în tratamentul alergiei și astmei indus prin exercițiu și a rinitei alergice, inhibă 5-lipooxigenaza sau legarea proteinei activatoare cu 5-lipooxigenaza sau antagoniștii receptorilor leukotrienici la celula țintă (de exemplu celulele epiteliale ale căilor respiratorii).

- Medicamentele tradiționale utilizate pentru tratamentul astmei includ: inhalarea corticosteroizilor,  $\beta_2$ -agoniști și teofilinele.
- Antagoniștii receptorilor leukotrienelor sunt activi oral și sunt o nouă clasă de agenți terapeutici antiastmatici (zafirlukast și montelukast).

