

## CAPITOLUL VII. SISTEMUL HORMONAL

### VITAMINELE

#### NOȚIUNI GENERALE

Existența omului, ca specie umană, e dependentă de posibilitatea lui de a-și păstra funcțiile vitale și capacitatea de reproducere. Aceste procese necesită o reglare judicioasă a homeostazei, la care participă diferite sisteme fiziologice – cardiovascular, pulmonar etc. Remiterea informației, coordonarea diferitelor procese necesită sisteme de comunicare intercelulare. Acest rol revine sistemelor nervos și hormonal, care, fiecare prin mijloacele proprii, dar interdependente, coordonează mesajele diverselor celule. Și dacă sistemul nervos utilizează transmitători chimici eliberați de extremitățile nervoase din vecinătatea celulelor-țintă, apoi glandele endocrine elimină hormonii în sânge, în sistemul circulator. Aceste semnale reglatoare sunt transmise la alte țesuturi-țintă, potențial programate pentru interceptarea lor.

Reglarea proceselor intracelulare poate fi atât simplă, cât și complexă. Reglarea simplă, examinată deja, este determinată de substanțele chimice ce participă la această reacție – retroinhibiția enzimelor.

Reglarea mai sensibilă e și mai complexă, presupunând participarea unor liganzi reglatori celulari, care nu rezultă din proces și nici din substanțele direct reglate. Legătura lor vizibilă cu substanțele chimice participante la reacție e probabilă. Pentru ca acest ligand să se impună efectiv în reglarea complexă e nevoie de modificarea concentrației lui în anumite condiții ale mediului extern care ar crea priorități vădite pentru organism. Și dacă există mecanism de reglare a nivelului ligandului de stimulenți adecvați, devine oportun și mecanismul efectiv de stimulare a reacției respective, ce constă în interacțiunea ligandului cu diverse molecule din celulă.

Evoluția oferă un reglator-cheie al metabolismului – *AMPc*, un mediator al efectului hormonal și al semnalelor nervoase ale omului.

Între sistemul endocrin și cel nervos există multiple interdependențe, complicându-se o dată cu evoluția organismelor. La etapele anterioare exista o legătură directă între sistemul nervos central, celulele periferice și neuromediatorii, ce se secretau în vecinătatea celulei-țintă. Asemenea mecanism persistă ca sistem nervos autonom și la organismele mai superioare. O dată cu evoluția speciilor, însă, el devine insuficient pentru asigurarea supraviețuirii speciei. Substanța produsă de către corpul neuronilor printr-un curent axoplasmic ajunge în extremitatea axonală, eliminându-se în sânge și acționează asupra unei celule situate la distanță. Semnalul neurocrin, neurohormon, ce transformă activitatea nervoasă în descărcare hormonală, constituie vasopresina, oxitocina (neurohipofiza) sau catecolaminele stratului medular al suprarenalei. Unele celule cu capacitate de neurosecreție se deplasează în alte regiuni, păstrându-și capacitatea de neurosecreție sau de secreție a peptidelor – mai frecvent în intestinul subțire. Astfel se explică prezența *somatostatinei*, *peptidei intestinale vasoactive*, *neurotenzinei*, *substanței P* în intestin și pancreas; a granulelor neurosecretoare în bronhii: celulele paracrine (hormoni locali) reglează activitatea celulelor învecinate. Hiperactivitatea lor



cauzează apariția tumorilor hormono-active ale pulmonului, intestinului și pancreasului.

Complexitatea organismelor necesită crearea unei concentrații substanțiale de hormoni în anumite regiuni, fapt ce determină localizarea glandelor corespunzătoare detașată de sistemul nervos central. Apar mijloace auxiliare de reglare a acestor glande, ce formează organe producătoare de hormoni intermediari, localizate în preajma sistemului nervos central și supravegheate de acesta. Astfel, adenohipofiza se postează lângă sistemul nervos central, ce permite secreției sale hormonale să se afle sub controlul rilizing-factorilor sintetizați de creier.

Procesul evolutiv a condus la formarea și a altor mecanisme, care au favorizat integrarea sistemului endocrin:

a) au apărut sistemele venoase port (ficat și hipofizar), ce au permis localizarea efectului hormonal în corespundere cu concentrația și specificitatea receptorilor tisulari;

b) a fost asigurat gradul diferit de sensibilitate a hormonilor la neutralizare în plasmă, fapt ce joacă un rol primordial în determinarea duratei efectului hormonal. Hormonii secretați în sistemele port au o perioadă mică de înjumătățire. Rezultă o eliminare rapidă și efectivă a hormonului, în condiții de un surplus al lui în sistemul circulant, contribuind la neutilizarea lui în organe sau celulele-țintă.

Termenul **hormon** a fost utilizat pentru prima dată, în 1904, de către W.Bayliss și E.Starling pentru a descrie

*secretina*, substanță secretată de duoden și stimulator de secreție exocrină a pancreasului. Această lucrare a conturat concepția vitală, conform căreia hormonii:

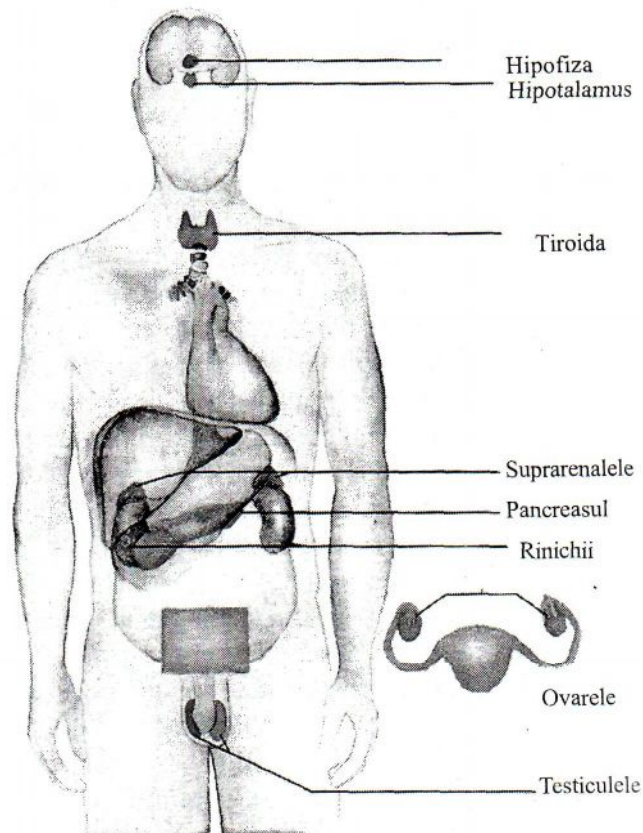
1) sunt molecule sintetizate de țesuturi specializate (glande);

2) sunt secretați direct în sânge;

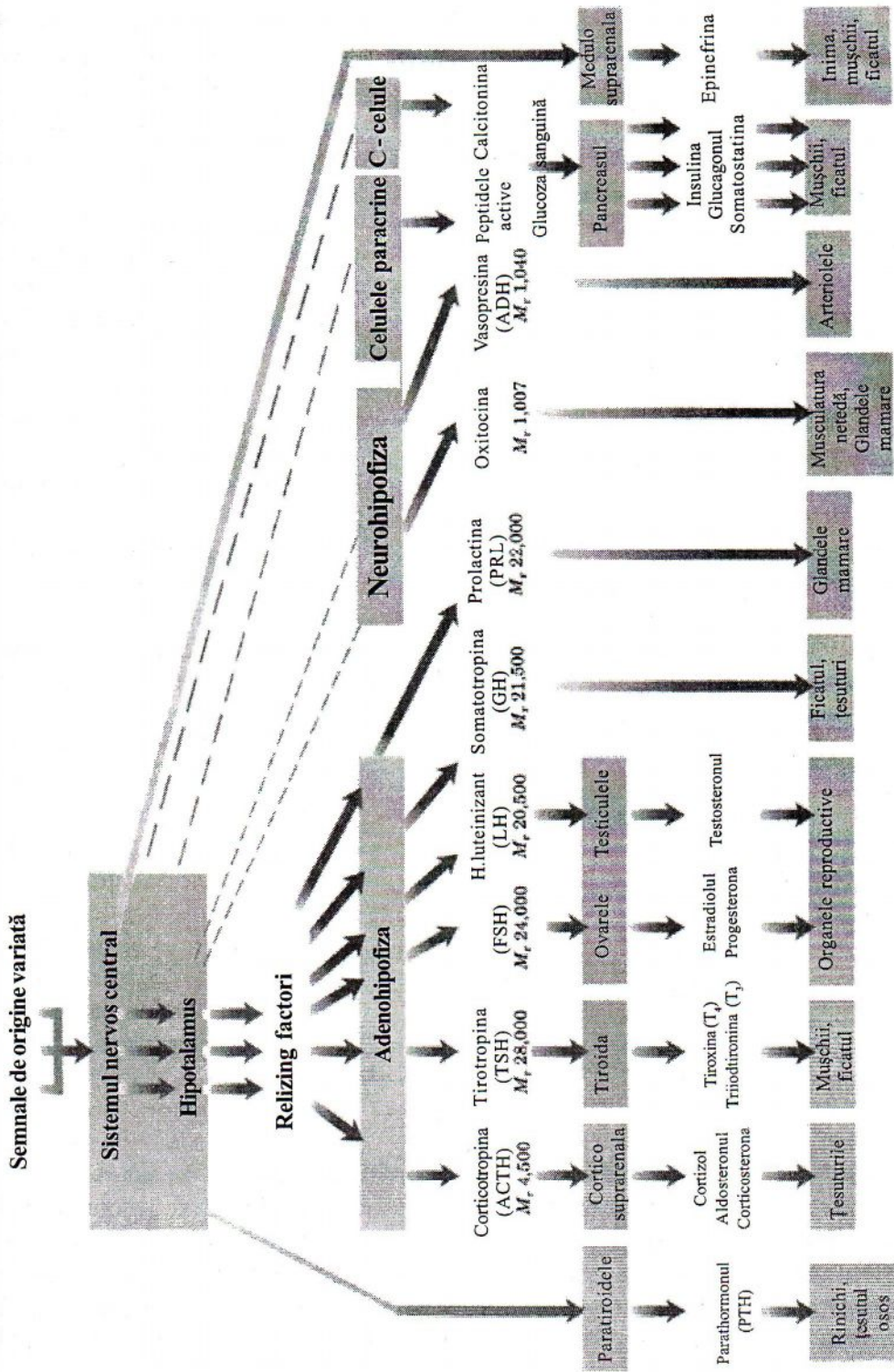
3) modifică specific activitatea unor organe sau celule-țintă.

Hormonii, ca mesageri chimici, coordonează activitatea celulelor într-un organism multicelular.

În 1855, Klod Bernard utilizează termenul *glandă cu secreție internă*, ce elimină secreții direct în sânge, fără a dispune de



Glandele majore cu secreție internă



**Sistemul endocrin major și țesuturile-țintă**



canale corespunzătoare adecvate.

Centrul coordonator al sistemului endocrin este o regiune specifică a creierului – hipotalamusul care recepționează și integrează semnalele din SNC. El elimină hormoni reglatori, care în adenohipofiză (localizată sub hipotalamus) stimulează sau inhibă sinteza unui anumit hormon. La stimulare, hormonii hipofizari, prin sânge, ajung la destinație – la un șir de glande endocrine de alt rang (suprarenale, tiroidă, sexuale, pancreas), care, la rândul lor, elimină hormoni specifici.

Circulând prin sânge, sunt captați de receptori specifici, localizați atât în exteriorul, cât și în interiorul celulelor-țintă, care conțin mesageri secunzi, ce transmit semnalul de la receptor la o structură intracelulară specifică, cu funcția de țintă finală în efectul hormonal. Activitatea sistemului endocrin se reglează după legități similare principiului retroinhibiției.

Somatostatina secretată de hipotalamus sau pancreas inhibă secreția tiroliberinei (legătura inversă internă). Activarea diferită a acestor sisteme endocrine e dependentă

de o rețea complicată de interlegături reglatoare.

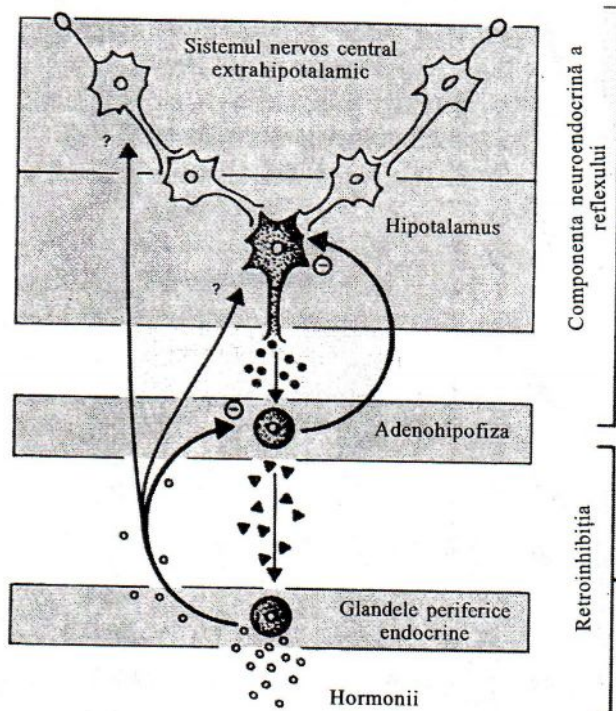
### Proprietățile comune ale hormonilor

1. Hormonii după structură se împart în trei clase:

a) *hormoni peptidici sau polipeptizi*, conțin pînă la cîteva sute de resturi aminoacidice; resturile terminale sau alte resturi ale aminoacizilor sunt modificate prin prelucrări postraducționale – hormonii hipotalamusului, hipofizei și, de asemenea, insulina, glucagonul, hormonul paratireotrop;

b) *hormoni de structură steroidică* – androgenii, estrogenii, hormonii cortexului suprarenalelor, ușor solubili în lipide;

c) *hormoni compuși hidrosolubili*, cu o masă



Reglarea feedback a secreției hormonale

moleculară mică, ce conțin aminogrupe – catecolaminele și hormonii tireoidieni.

2. Hormonii acționează în concentrații mici, posedînd funcții fiziologice majore. Nivelul bazal în sânge e foarte mic – în limitele  $10^{-6}$  M -  $10^{-12}$  M. Hormonii se identifică și se determină cantitativ foarte problematic. Glandele reacționează la stimulenți printr-o anumită sporire a concentrației – la cota de mii de ori, dar de o durată mică – după finalizarea efectului excitant. Hormonii, imediat ce și-au încheiat funcția, sunt rapid inactivați de enzime.



Catecolaminele și hormonii peptidici au o perioadă de înjumătățire de durată mică – câteva minute, pe când cei de natură steroidică și tireoizii – de la 30 minute la câteva zile. Acționând lent, participă, mai ales, la asigurarea reglării tardive a metabolismului.

Hormonii polipeptidici și catecolaminele au un efect imediat și determină inducția reacțiilor momentan. Adrenalina dilată rapid bronhiile, pe când glucocorticoizii vor efectua aceeași reacție abia după câteva ore. De aceea, pentru a asigura modificări urgente și spontane în cantitatea hormonilor peptidici și a catecolaminelor, e oportună și binevenită expulzarea lor rapidă din sânge.

### 3. Mecanismele de sinteză și secreție:

a) Precursorii hormonilor peptidici sunt molecule mult mai mari sintetizate în glandele corespunzătoare, denumite *prohormoni*; uneori, ca rezultat al sintezei ribozomale, se produc proteine și mai mari – *preprohormoni*. La formarea hormonilor, o importanță mare o au modificările posttranslaționale ale produsului primar, care constă din proteoliză și glicozilare. De obicei, este detașat capătul N hidrofob al moleculei necesar pentru pătrunderea lui în reticulul endoplasmatic. Drept exemplu servesc modificările preproinsulinei sau preproparathormonului (fig. 7.1).

Este valabilă și proteoliza de alt tip – ACTH, ce conține 39 aminoacizi, formându-se dintr-un precursor preproopiomelanocortina ce include 285 aminoacizi. În proteoliza

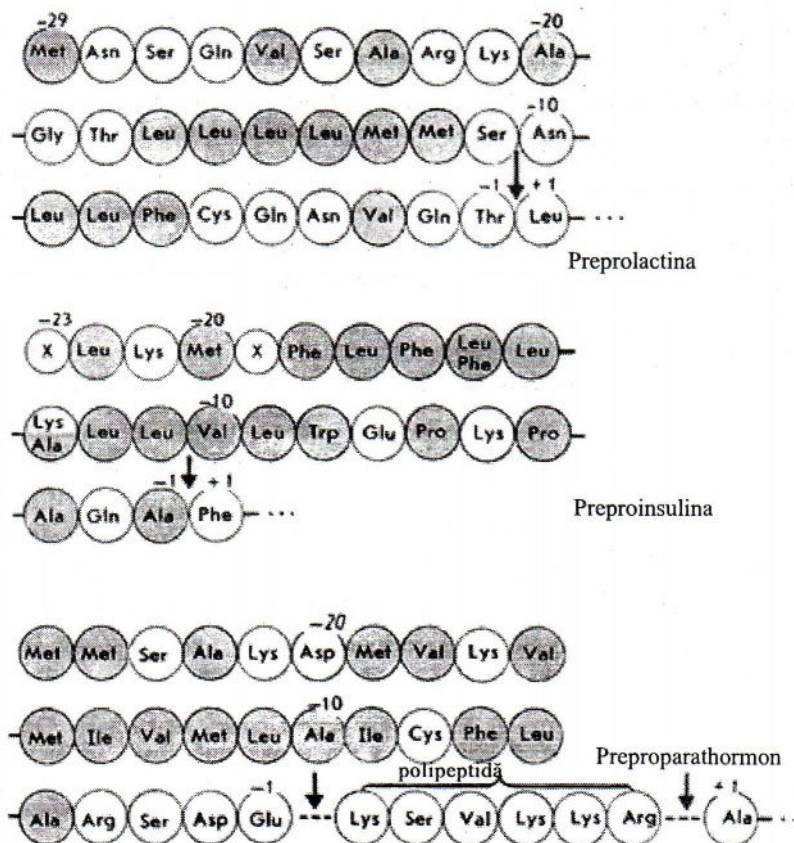


Figura 7.1. Precursorii unor hormoni peptidici



dată se mai formează  $\beta$ -lipotropina,  $\beta$ -endorfina, encefalinele, A și B - hormoni melanostimulatori și câteva proteine mai mici. Așadar, o singură moleculă de mRNA asigură formarea mai multor hormoni.

Unii hormoni, precum sunt ACTH, TSH, FSH, LH etc., se supun glicozilării. Componentul glucidic micșorează viteza degradării hormonului în sânge, mărinđ durata efectului biologic.

Tema "Enzimele" a elucidat transformările zimogenelor neactive în forme active, unde depozitarea hidrolazelor, în forme neactive, constituie un mecanism de preîntâmpinare a efectului distructiv al enzimelor asupra celulelor care le sintetizează. Atare prudență față de hormoni este inutilă. Prohormonii reprezintă o formă de rezervă potențială a hormonilor și, posibil, o mărturie a evoluției, dacă ținem cont în acest context că unii hormoni de natură peptidică manifestă o activitate biologică intensivă, iar în unele cazuri, drept rezultat al proteolizei specifice, produc un șir de substanțe cu diverse efecte biologice.

Această formă e reprezentativă și din motiv că unor hormoni (proinsulina, proparat-hormonul) le este proprie o activitate slabă și, în condiții de proliferare a structurii endocrine (adenom), crește cantitatea lor. Chiar și prin metode moderne de investigații e problematic și dificil de a-i diferenția unul de altul (prohormon-hormon), cu consecințele respective.

Referitor la steroizi. Modificările metabolice inițiale de colesterol creează posibilități pentru formarea androgenilor, exstrogenilor etc. Modificările rezidă în scindări catenare, hidroxilare, reducere, aromatizare. Caracterul hormonului final și specializarea țesutului capabil de sinteză e determinat de concentrația enzimelor, diferită în țesuturile corespunzătoare. De exemplu, spre finalul sintezei de cortizol se formează și se elimină în sânge *progesterona*, *dezoxicorticosterona*, *corticosterona* etc. De aceea, secreția de țesut specific al citorva steroizi este o regulă. Dacă se resimte deficitul de enzimă participantă la sinteza hormonală, în sânge sporește cantitatea precursorilor ce conduc la modificări nefaste.

Hormonii tiroizi, *tiroxina* și *triiodtironina* se sintetizează din *tiroglobulină* – proteină ce conține aproximativ 5000 aminoacizi cu 120 resturi de tirozină. Grupele fenol sunt iodate diferit, condensate și după o proteoliză se eliberează  $T_4$  și  $T_3$ . Molecula tirozinei, fiind hidroxilată și decarboxilată, formează noradrenalina, ultima fiind metilată - adrenalina. În general, glandele endocrine secretă hormonul într-o formă activă în celulele-țintă. Numai în unele cazuri ea se formează la metabolizarea hormonului în țesut: testosteronul în țesutul periferic se modifică la *dihidrotestosteron*, care determină majoritatea efectelor hormonale. Vitamina D, forma activă, este 1,25-dihidroxicolecalciferol. Hormon activ tiroid e  $T_3$ , care se formează la monodeiodarea  $T_4$  în țesuturile periferice.

Mecanismele de secreție nu sunt suficient studiate. Hormonii se acumulează în acele țesuturi, unde se sintetizează. Se concentrează în granule formate din reticulul endoplasmatic.

Alipirea hormonilor la membrana celulară provoacă eliminarea lor în sânge (fig.7.2).



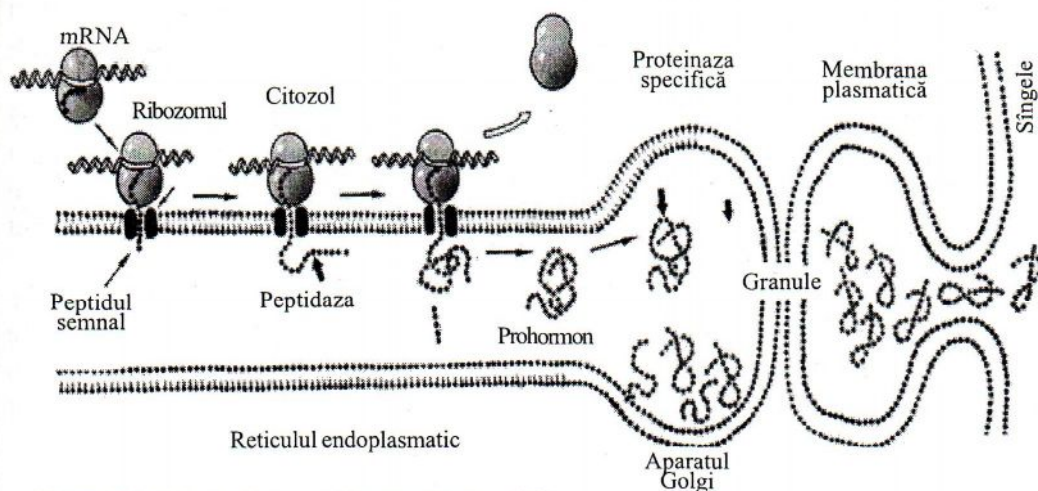


Figura 7.2. Schema biosintezei hormonilor peptidici

4. Majoritatea hormonilor ce circulă prin sînge se fixează de proteinele plasmei. Procesul de fixare nu e decisiv pentru efectul hormonal. Mai activ este hormonul liber, dar nu cel legat de proteine. Procesul de coaptare la proteinele plasmei diminuează efectul hormonal, dar nicidecum nu-l intensifică.

Proteinele cu o afinitate mare față de hormon separă o parte considerabilă din cantitatea acestuia în plasmă. Fixarea nu e rigidă. Cînd solicitarea de hormon crește, are loc disocierea hormonului din acest complex. Hormonii tiroizi se fixează de prealbumină și de o globulină specifică, o altă globulină – *transcortina* – fixează cortizolul.

5. Specificitatea hormonilor față de celulele-țintă e determinată de prezența în celule a unor proteine specifice – *receptorii*, componenți ai membranei celulare. După structură sunt glicoproteide (GP). Specificitatea e asigurată de componentul glucidic al GP. Un rol deosebit îl au și fragmentele glucidice ale gangliozidelor, ce se localizează în bistratul lipidic.

Fiecare hormon are o afinitate mare la receptorul său specific. Unii din hormoni (hidrosolubili) își au receptori în membrana celulară, alții – intracelular. Receptivitatea majoră creează posibilități pentru fixarea hormonului la concentrații foarte mici.

Interacțiunea hormon-receptor este asigurată de forțe slabe, necovalente, iar specificitatea – de complementaritatea sterică a hormonului și a situsului de legare de pe receptor (legarea e reversibilă). Interacțiunea reprezintă un fenomen de saturație. Receptorii se află în stare dinamică, numărul lor e variabil în raport cu diverși factori. Nivelul hormonului reglează numărul de receptori. Hormonii ce au un precursor comun evolutiv (omologi) reglează sensibilitatea celulelor la el - negativ, determinată de micșorarea numărului de receptori (insulina, somatomedina, glucagonul). Acești hormoni le pot reduce sensibilitatea, influențînd asupra componentelor din reacțiile distanțate de receptori. Reacția de acest tip servește drept mijloc de adaptare la un surplus de hormoni, la stimularea glandelor respective. Un exemplu elocvent este rezistența mare a sistemului cardiovascular la surplusul de catecolamine și angiotenzină sau diminuarea sensibilității

țesuturilor periferice la insulină (ca rezultat al micșorării numărului de receptori). Dar și viceversa – *prolactina* provoacă o creștere a numărului de receptori în glanda mamară; angiotenzina mărește sensibilitatea suprarenalelor.

S-a observat și s-a demonstrat că multe țesuturi hormonosensibile se caracterizează printr-un surplus de receptori - «rezervă», ce asigură posibilitatea sporirii sensibilității celulelor-țintă la acțiunea concentrațiilor minime de hormoni. În așa caz factorii-limită se localizează distanțat de receptori. Însă când fixarea hormonului și reacțiile biologice sunt corelate perfect, anume atunci receptorii limitează activitatea celulelor.

Complexul *hormon-receptor* poate fi internalizat în interiorul celulei. De regulă, procesul nu e fenomen obligatoriu pentru efectul hormonal, în special pentru hormonii ce activează prin adenilatciclază, dar joacă un anumit rol pentru transferul hormonului în locusul intracelular de acțiune. Asemenea proces contribuie la degradarea hormonilor și receptorilor.

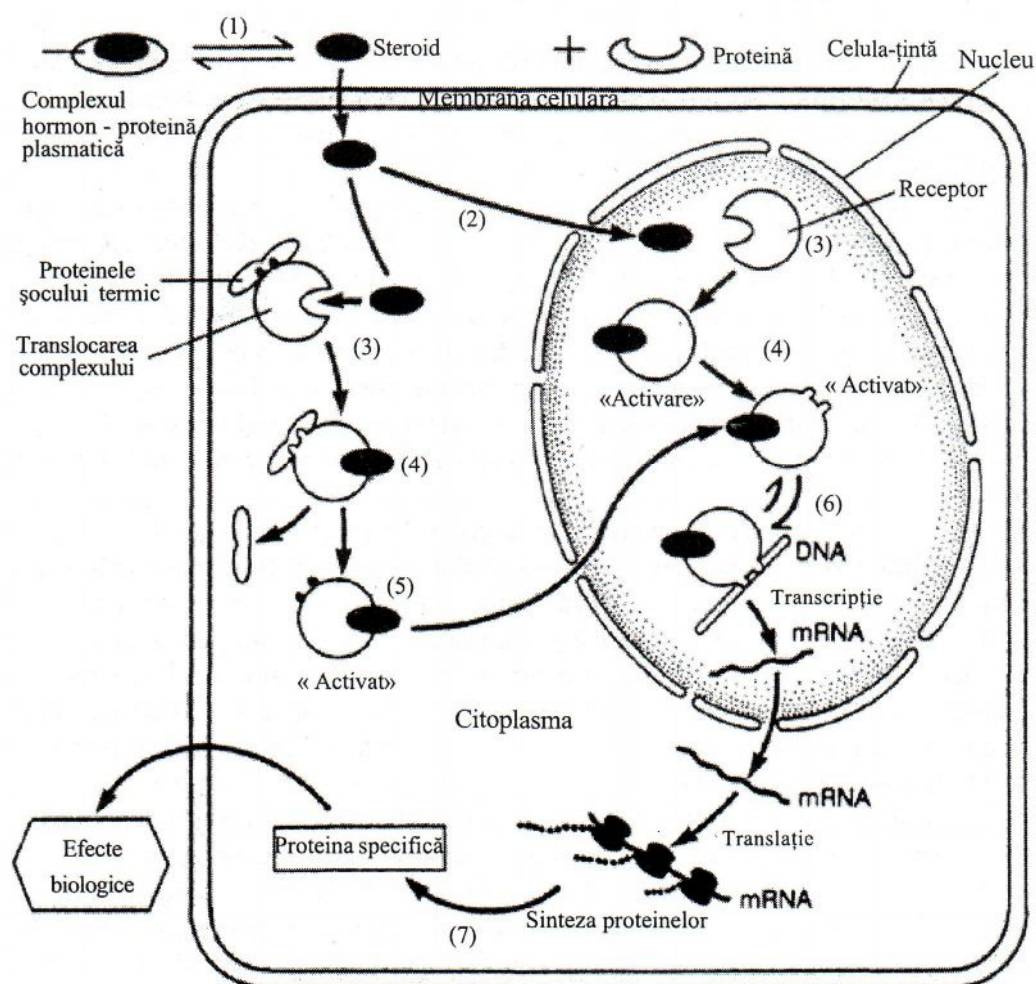


Figura 7.3. Mecanismul de acțiune al hormonilor steroizi (posibil și al tiroizilor)



Hormonii liposolubili pătrund în citoplasma celulei-țintă și se fixează de proteinele citoplasmice, fiind deosebit de compatibili cu acestea. Interacțiunea hormonului cu receptorii rezultă cu modificări conformaționale ale ultimilor, fapt ce permite legarea cu receptorii nucleici. Aceste complexe sunt transportate în nucleul celulei, unde manifestă compatibilitate deosebită față de cromatină. Locusurile de fixare pe cromatină sunt determinate de fragmentele DNA, însă procesul de fixare e dependent de unele proteine cromozomiale nehistonice. Schimbând accesibilitatea DNA pentru transcripție, hormonii influențează asupra sintezei mRNA, adică acționează efectiv la nivelul genomului. Steroizii determină inducția sintezei unei proteine noi sau amplifică sinteza celor existente (fig.7.3).

Ce soartă anume are steroidul sau alți hormoni după încheierea funcției nu e limpede. Unii hormoni, cu excepția receptorilor membranari, atestă și locusuri specifice în nucleul celulei – *insulina*, *tiroxina*, aceștia posedând câte două mecanisme de acțiune. Receptorii la tiroxină se manifestă în cromatină, indiferent de prezența sau lipsa hormonului. Reacția la acești hormoni evoluează lent și ei participă la modularea metabolismului, pe o durată lungă.

#### **Mecanismul molecular al acțiunii hormonilor. Mesagerii secunzi.**

Sunt atestate trei căi de efecte specifice hormonale:

1. modificări în permeabilitatea membranelor celulare;
2. modificări în viteza reacțiilor fermentative;
3. accelerarea sintezei noilor molecule de enzime.

În studiul mecanismelor de acțiune a hormonilor un rol important îi revine lui E. Sutherland. În anii 50, el studia mecanismul de acțiune a adrenalinei și glucagonului la scindarea glicogenului și formarea glucozei în ficat. Anume lucrările sale au stabilit că fosforilaza se activează la fosforilare și se inactivează la defosforilare (primul exemplu de activare covalentă a enzimelor). S-a demonstrat că efectul hormonal are loc și în homogenatul incelular, anterior se considera că hormonii sunt capabili să acționeze numai asupra celulei-țintă intacte. S-a mai elucidat că nu toate componentele sistemului celular sunt solubile. După centrifugarea homogenatului celular hepatic, reacția de răspuns la hormon dispare, ceea ce denotă că ingredientul esențial al sistemului hormonal este localizat în fracția membranară. Într-adevăr, efectul hormonal se restabilește prin adaosul fracției particulelor subcelulare la supernatant. Acest factor mai e și un activator termostabil. Analiza chimică a demonstrat că este, de fapt, un adeninribonucleotid cu proprietăți neordinare.

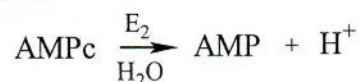
Alt savant, David Lipkin, capătă un nou nucleotid din acțiunea hidroxidului de bariu asupra ATP. Acest compus – AMPc sau adenzin-3',5'-monofosfat – se formează în celulă din ATP, sub acțiunea enzimei membranare *adenilatciclazei* ( $E_1$ ).





Drept sursă pentru sinteză servește hidroliza pirofosfatului.

O fosfodiesterază ( $E_2$ ) specifică scindează AMPc, hidrolizînd-o la AMP.



Este o reacție cu nivel de energie liberă evaluată la 12 kcal/mol. În absența fosfodiesterazei, AMPc este un compus foarte stabil.

Investigațiile lui E. Sutherland au permis acceptarea concepției despre rolul AMPc ca mesager secundar al mecanismului de acțiune a unor hormoni, unde drept prim mesager e considerat însuși hormonul. Sensul concepției lui Sutherland constă în următoarele:

- 1) membranele plasmaticice celulare conțin receptori la hormoni;
- 2) interacțiunea hormonului cu receptorul specific stimulează adenilatciclaza la fel fixată pe membrană;
- 3) ca rezultat al activării ei în celulă, sporește concentrația de AMPc;
- 4) efectul AMPc se produce în interiorul celulei și rezidă în modificările de viteză a unui sau a mai multor procese.

Particularitatea esențială a acestei ipoteze constă în faptul că nu presupune transferul hormonului în celulă. Efectul se limitează la membrana celulară. Concepția a fost experimental argumentată de mai mulți savanți. AMPc e mesager secundar nu numai la acțiunea adrenalinei și glucagonului, dar și a altor hormoni ca: ACTH, FSH TSH, LH, noradrenalina (NA), parathormonul, calcitonina etc. De altfel, AMPc se implică efectiv în multiple procese biologice.

Cum anume are loc *procesul de interacțiune dintre hormon și receptor*, în urma căruia se produce o activare a moleculei adenilatciclazei? Locusurile de fixare a hormonilor sunt situate pe partea exterioară a membranei, pe cînd locusurile catalitice ale adenilatciclazei sunt orientate spre citozol. Acestea constituie proteine diferite ce se pot separa prin centrifugare. Fixarea e determinată de interacțiuni hidrofobe și electrostatice. Hormonul capătă înainte de fixare o anumită conformație tridimensională pentru insulină și spiralată – pentru glucagon etc.

*Complexul hormon-receptor* influențează considerabil asupra adenilatciclazei (AC), deși nu direct, ci printr-un intermediar, mai bine zis prin diferite proteine intermediare, denumite *G-proteine* ce fixează guanin nucleotidele. Aceste proteine reglatoare pot fi active și inactive și în ultimii ani li se acordă o atenție sporită. G-proteinele sunt situate în partea internă a membranei plasmaticice. Molecula e compusă din trei subunități – catene polipeptidice cu valoare (mărime) descrescîndă  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . În toate G-proteinele separate  $\alpha$  subunitățile sunt diferite,  $\beta$  și  $\gamma$  – nu neapărat specifice. La diverse  $\alpha$  subunități pot fi aceleași sau diferite  $\beta$  și  $\gamma$  perechi. Sunt descrise 5 tipuri structurale  $\beta$  și mai mult de 10 tipuri  $\gamma$ , ce pot conferi mai bine de 1000 de combinații.

*Cum G-proteina își realizează funcția?* În stare de relaxare, subunitățile formează un complex, unde GDP e fixat de  $\alpha$ -subunitate. La fixarea unui mesager primar de receptor, conformația ultimului se modifică, legîndu-se cu G-proteina. Ca rezultat al acestei interacțiuni,  $\alpha$ -subunitatea eliberează GDP. GTP, fiind în concentrație mai mare,



ocupă locusul de legătură eliberat și modifică forma subunității  $\alpha$ , activînd-o. Deja activată și fixată cu GTP,  $\alpha$  subunitatea se desprinde de complex și, prin difuzie, se deplasează pe partea internă a membranei plasmactice pînă la fixarea cu efectorul, de exemplu, cu adenilatciclaza. În mod normal, peste cîteva secunde  $\alpha$ -subunitatea hidrolizează GTP la GDP și se inactivează, apoi succesiv se desprinde de la efecteur și se asociază cu subunitățile  $\beta$  și  $\gamma$  libere (fig.7.4).

Așadar, G-proteinele servesc drept comutatori, precum și ca timeri ce stabilesc momentul și timpul activității căilor de semnalizare. Durata de timp e determinată de viteza de hidroliză a GTP.

G-proteinele posedă capacitatea de a amplifica semnalele. Hidroliza GTP e reglată și de proteinele ce nu participă la transmiterea semnalelor. Aceste proteine, împreună cu transmițătorii de semnale, formează superfamilia GTP-azelor care participă la sinteza proteinelor și la reglarea vitezei mitozei celulare. Rolul - cheie îl joacă subunitatea  $\alpha$ . Apare întrebarea: oare perechile  $\beta$  și  $\gamma$  participă în reglarea efecturilor? Se profilează ideea că și complexul  $\beta$ - $\gamma$  funcționează ca un tot întreg în procesul de transmitere a semnalelor: pe unele le activează, pe altele le inhibă, datorită interacționării cu diferite G-proteine. Precum se constată, are loc un schimb de subunități (fig.7.5).

Metoda cristalografiei cu raze X oferă posibilitatea studierii locusurilor de interacțiune moleculară. S-a stabilit că în molecula receptorilor ce interacționează cu G-proteinele, se conțin 7 locusuri bogate în aminoacizi hidrofobi, care formează o pungă de captare a mesagerilor primari. Unele porțiuni ale receptorilor, ce ies la citozol și racordează locusurile hidrofobe, reprezintă niște inele, ce se unesc cu G-proteinele specifice. Ultimele n-au locusuri hidrofobe puternice. S-a constatat că  $\gamma$ -subunitatea se asociază cu o moleculă lipidă-izoprenoidă, pe cînd  $\alpha$ -subunitatea se fixează în membrane cu ajutorul acidului miristic. Aceste lipide acționează ca niște ancore, fixîndu-le (G-proteine) în membrană. Sunt atestați și indicii referitori la conformația și structura adenilatciclazei: are 12 locusuri transmembranare ce formează un canal pentru transferul ionilor, posedă 2 domenii hidrofobe orientate spre citozol, necesare pentru sinteza AMPc. Capacitatea receptorilor, G-proteinelor, efecturilor de a interacționa cu diferite molecule intracelulare conferă celulei, la diferite etape, proprietatea de a alege efectul respectiv din multiplele căi potențiale de transmitere a semnalului. Posibil că membrana celulară reprezintă un sistem de comutare a variatelor semnale din mediu, ceea ce determină diferiți mesageri să se ralieze la recepționarea specifică de către celule a modificărilor din mediul extern (fig.7.6).

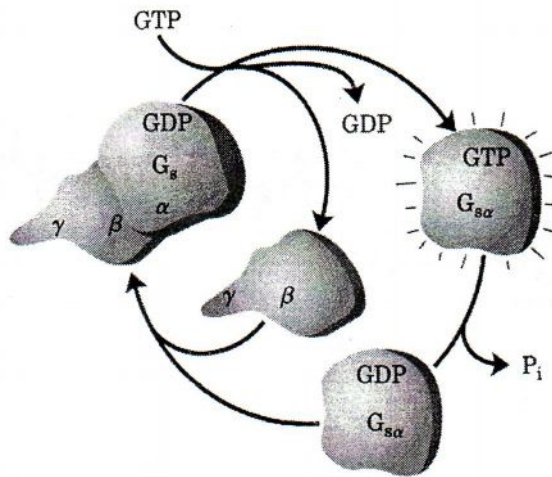


Figura 7.4. Ciclul de activare și inactivare a proteinei  $G_s$



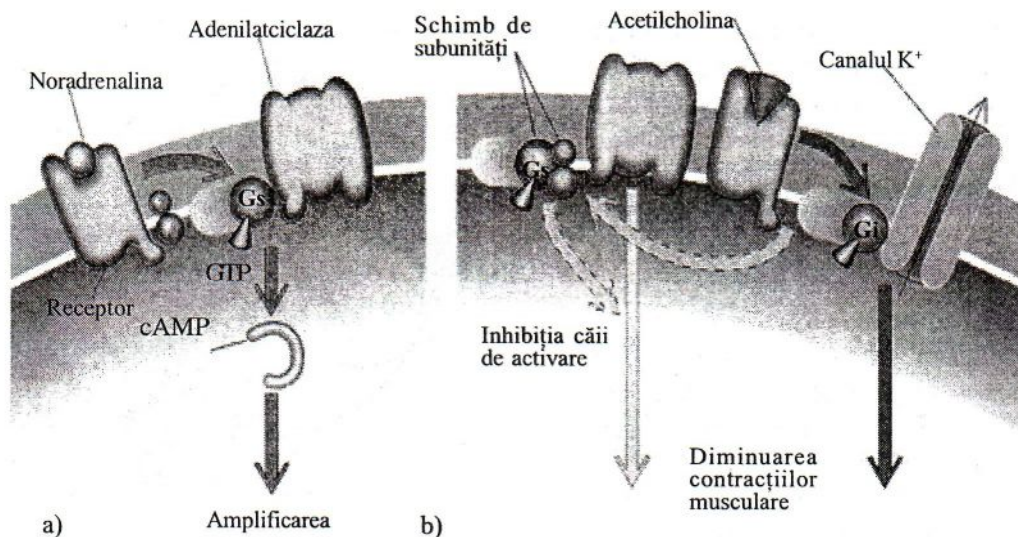


Figura 7.5. Amplificarea căii de transmitere a semnalului în mușchiul cardiac (a) poate fi parțial inhibată de schimbul de subunități (b). Conracțiile se majorează la activarea proteinei Gs de  $\alpha$ -subunitate. Conracțiile diminuează cînd  $\alpha$ -subunitatea din proteina C, deschide canala de  $K^+$ , ultimul părăsind celula. Schimbul de subunități conduce la diminuarea conracțiilor, dacă  $\beta$  și  $\gamma$  subunitățile proteinei G, sunt asociate cu  $\alpha$ -subunitate din Gs, se blochează efectul asupra adenilatciclazei.

Studierea mecanismelor de transfer al semnalelor transmembranare are o importanță practică evidentă.

*Vibrionul de holeră*, pătrunzînd în celulele intestinului, blochează  $\alpha$ -subunitatea a Gs-proteinei (ADP-ribozilare), astfel GTP nu se hidrolizează în GDP. În celule se acumulează AMPc, ce cauzează o eliminare în lumenul intestinal a unei mari cantități de apă și electroliți (Na), favorizînd dehidratarea și deionizarea organismului.

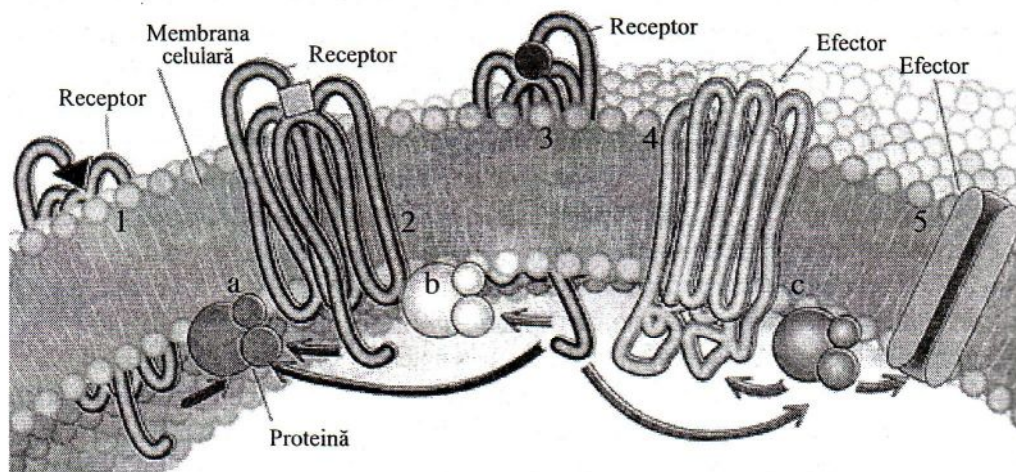


Figura 7.6. Membrana celulară. Reprezintă un sistem de comutare compus, conform necesităților celulare. Semnalele transmise prin diferiți receptori (1, 2, 3) au același efect, dacă activează aceeași G-proteină a; semnalul transmis prin receptorul 3 produce diferite efecte, dacă activează diferite G-proteine (b,c), sau G-proteina c activează diferiți efectori (4, 5).



O toxină asemănătoare elimină și bacilul *tusei convulsive*. Toxinele atacă celulele, provocând imunodeficitul însoțit de o tuse caracteristică. La maladiile cancerigene un rol decisiv îl au formele *mutante de G-proteine* (tumori ale hipofizei); în gena ce codifică  $\alpha$  subunitatea sunt depistate mutații și, ca rezultat, interacțiunea ei cu efectorii are loc timp de minute, dar nu de secunde, ceea ce provoacă o înmulțire intensivă. Se studiază rolul G-proteinelor la depresia psihică, insuficiența cardiacă, diabet.

Interacțiunea hormon-receptor pînă în prezent nu e studiată definitiv. După eluție, hormonul își păstrează proprietățile sale biologice active. O parte din acest complex poate fi internalizat și supus degradării sub acțiunea enzimelor lizozomale. La o eventuală disociere incompletă, parvine o ocupare a receptorilor, cauzînd potențial o pierdere funcțională a receptorilor, adică o micșorare a locusurilor de fixare a hormonilor.

Desemnarea *AMPc ca substanță reglatoare* are o istorie evolutivă evidentă. La bacterii ea servește ca un semnal al foamei și al lipsei de glucoză, conducînd la sinteza altor enzime, cu utilizarea altor surse de energie. La mamifere își păstrează funcția tradițională, dar mai stimulează și proteinkinazele. La organismele superioare e mesageră în procesele intracelulare.

*Care-i cauza transformărilor: de la comunicația extracelulară la mesager intracelular?* Presupunem că un rol deosebit aici l-au avut următorii factori:

1. AMPc în totalitate se formează din ATP, ca rezultat al unei reacții simple în baza hidrolizei de pirofosfat.

2. Fiind un derivat și ocupînd un rol central în transformările metabolice, ea însăși se postează departe de căile principale ale metabolismului. E un integrator al metabolismului, dar nu participă nici la biosinteză, nici nu e produs intermediar în metabolismul energetic. De aceea concentrația ei se reglează univoc.

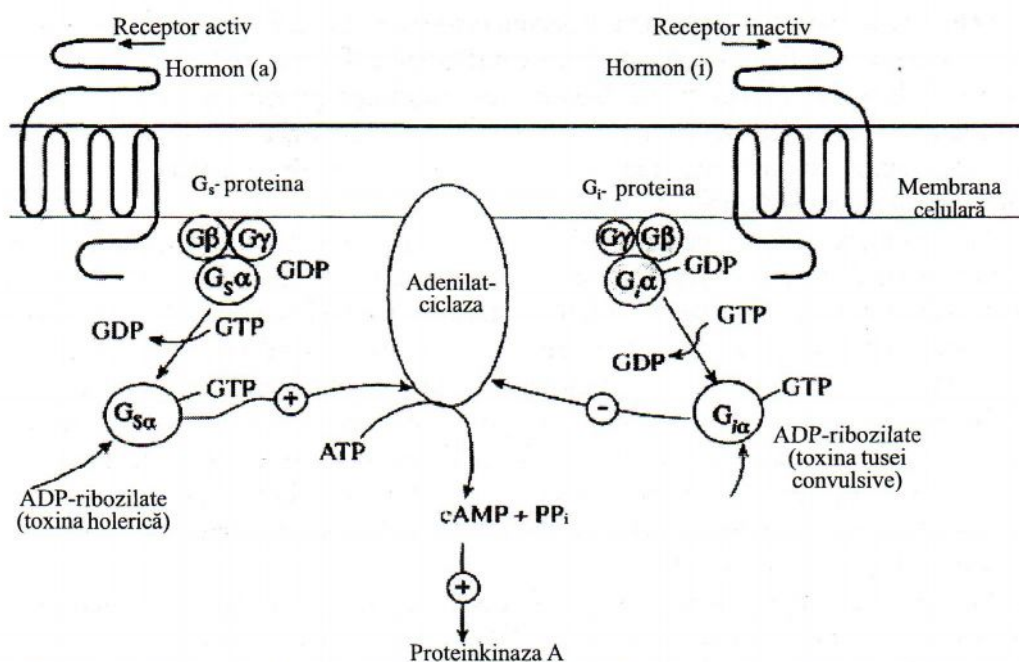
3. Posedă destule grupe funcționale ce permit fixarea rigidă și specifică cu proteinele receptorice, rezultînd efecte corespunzătoare alosterice.

Utilizarea AMPc ca mesager secundar amplifică semnalul hormonal. O moleculă activă de *adenilatciclază* (AC) sintetizează mai multe molecule de AMPc. *Proteinkinaza* activată de AMPc fosforilează multe molecule proteice. De aceea, cantități minime de hormoni ( $10^{-10}$ ) pot modifica esențial metabolismul celulei. În figura ce urmează este ilustrat mai clar controlul dublu al activității adenilatciclazei de G-proteine.

În sistemul transductor al semnalelor hormonale un rol deosebit îl au proteinkinazele – enzime ce fosforiliază proteinele la resturile de serină, treonină sau tirozina. Defosforilarea proteinelor e catalizată de fosfataze. Deosebim fosfataze receptorice și intracelulare. Cele receptorice posedă un domen extracelular. Toate proteinazele formează un *kinom*. În *proteoma* omului sunt depistate peste 518 proteinkinaze, ce prezintă aproximativ 2% din proteinele codificate de genom. 92% din ele aparțin unei superfamilii compuse din 7 clase. Proteinkinazele sunt considerate cele ce fosforilează resturile de serină și treonină (82%), iar cele ce fosforilează tirozina sunt denumite *tirozinkinaze* (18%).

Ca substrat pentru proteinkinaze servesc enzimele, canalele ionice, factorii de translație, transcriere, proteinele structurale și altele.





Controlul dublu al activității adenilatciclazei de proteinele G. Subscriptul a și i denotă activarea sau inhibiția proceselor

Procesul fosforilare-defosforilare este un mecanism universal de reglare a metabolismului. În țesuturi a fost identificat un număr mic de forme de bază ale proteinkinazelor ce nu explică efectele multiple ale AMPc. De aceea, specificitatea reacțiilor de fosforilare este determinată de localizarea și caracterul substratului proteic. Subunitățile catalitice în toate proteinkinazele sunt identice, pe când cele reglatoare au particularități individuale. În lipsa AMPc, se formează holoenzima neactivă. S-a constatat că reacțiile de fosforilare au o specificitate mare cu referință la serina depistată în anumite fragmente ale secvențelor aminoacidice din proteine. Substratul ce solicită o fosforilare conține doi aminoacizi bazici situați în apropiere – unul e arginina localizată la 2-5 resturi de aminoacizi de la serina fosforilată la capătul N-terminal.

Specificitatea altor proteine, ca substrat de fosforilare, poate fi determinată de conformația secundară sau terțiară, care reduce din fragmentele potențial fosforilate pentru subunitatea catalitică a enzimei.

Un alt sistem transductor al semnalelor externe în mesageri intracelulari este compus din fosfolipaza C ce acționează asupra lipidelor membranare, generând diacilglicerol și inozitol-1,4,5-trifosfați. Simultan, se mai formează o cantitate minoră de formă ciclică  $IP_{3c}(4,5)$ , când în reacție ia parte grupa OH din poziția 2 a inozitei. În condiții fiziologice, cota acestui izomer ce se acumulează la acțiunea hormonului poate atinge 30% din nivelul  $IP_3(1,4,5)$ . Sunt caracterizate mai multe izoforme de fosfolipaze C, unde fiecare în parte poate hidroliza toate fosfoinozitidele (3), cu formarea următorilor compuși: neciclici  $IP_2(1,4)$ ,  $IP_3(1,4,5)$  și trei ciclici –  $IP_c(1:2)$ ,  $IP_{2c}(1:2,4)$ ,  $IP_{3c}(1:2,4,5)$ .

În condiții fiziologice, fosfolipaza C(PLC) scindează preponderent  $PIP(4)$  și  $PIP_2(4,5)$ , utilizând pentru hidroliza lor concentrații submoleculare ( $10^{-7}M$ ) de  $Ca^{2+}$  –



nivelul normal ce se află în citozol. Masa moleculară a *izoformelor PLC* se află în diapazonul de la 60 la 150 kDa, unde unele forme sunt libere în citoplasmă, altele sunt fixate rigid de membrana plasmatică. Toate izoformele se deosebesc vădit după structura primară și au în aceeași poziție un domen analogic, cu aproximație de 250 aminoacizi. Fiind foarte conservativ, acest domen presupune prezența sa în formarea centrului catalitic. Interacțiunea formelor PLC cu membranele se realizează prin intermediul G-proteinelor sau a receptorilor membranari.

Prezența izoformelor multiple e cauzată de faptul că enzima conduce efectul multor agoniști.  $\beta$  forma este activată de hormoni, receptori care sunt cuplați cu G-proteinele. Este stabilit că mai mult de 30 de receptori își au efectul prin activarea  $\beta$  izoformei PLC (fig.7.7).

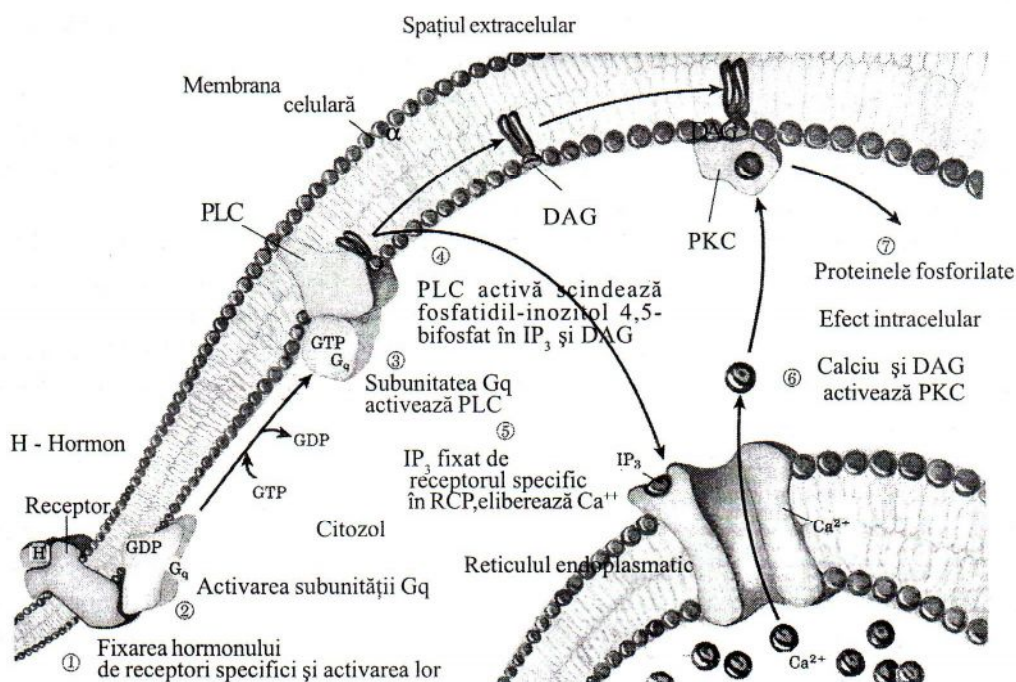


Figura 7.7. Rolul inozitol trifosfaților în semnalizarea intracelulară

Acești receptori se referă la proteinele membranare cu 7 domeni transmembranari:  $\alpha$ -1-adrenergice; M-1, M-3, M-5—muscarin colinergice; P<sub>2i</sub> și P<sub>2y</sub>—purinergice; 5HT—serotonergice; Vi<sub>a</sub> și Vi<sub>b</sub>—vasopresinice; H<sub>1</sub>—histaminice ș.a.

Receptorii la factorii de creștere diferă după structură de cei hormonal. Ei transferă o singură dată membrana și duc un domen în partea citozolică, ce posedă funcție tirozinkinazică.

*Fosfolipaza C* este o proteină fixatoare de Ca<sup>2+</sup> care posedă ca și alte proteine similare EF-domen, ce determină o afinitate majoră de legare a Ca<sup>2+</sup>.



Micșorarea  $Ca^{2+}$  în citoplasmă, cât și dofamina (activează canalele  $K^+$ ),  $AMP_c$ ,  $GMP_c$ , care micșorează nivelul  $Ca^{2+}$  în citozol blochează metabolismul inozitolfosfaților. Și dimpotrivă, majorarea  $Ca^{2+}$  în citozol pînă la  $10^{-6}$ - $10^{-5}$  M, îl activează. Așa mecanism e posibil la stimularea oxidării peroxidice a lipidelor, distrugerea membranelor, acțiunea Ca-inoforilor, cât și altele.

Trigherul cardinal în oscilațiile calciului este  $IP_3(1,4,5)$ , ca rezultat al activării PLC.  $IP_3(1,4,5)$  difuzează de la membrana plasmatică, unde se formează la membranele reticulului endoplasmatic în zecimi de secunde. Cantitatea și concentrația  $IP_3(1,4,5)$  este suficientă ca să ocupe toate moleculele receptorilor specifici, însă iese  $Ca^{2+}$  numai din unele porțiuni (focare active).

Receptorul la  $IP_3(1,4,5)$  prezintă un tetramer compus din aceleași subunități, ce formează o piră nespecifică pentru cation. Fixarea inozitfosfatului este cooperativă cu receptorul și se finalizează cu desensibilizarea – micșorarea sensibilității receptorului la agonistul său. Acest canal poate fixa ATP-ul și poate fi fosforilat de proteinkinaza  $AMP_c$  dependentă. Focarele active apar în corelație cu concentrațiile locale mari de  $Ca^{2+}$ , inozitoltrifosfați sau ale receptorului respectiv.  $Ca^{2+}$ , în continuare, difundează pe RE și majorează sensibilitatea receptorului la  $IP_3(1,4,5)$ , favorizînd transmiterea unei de  $Ca^{2+}$ . Majorarea  $Ca^{2+}$  local inactivează canalul respectiv, ca rezultat porțiunea activă se strînge,  $Ca^{2+}$  difundînd, generează alte porțiuni de eliminare a  $Ca^{2+}$  din reticulul.

Reglează nivelul de  $Ca^{2+}$  și  $IP_4(1,3,4,5)$ , care activează torentul din exterior în celulă și depozitele intracelulare. Se presupune rolul de bufer al acestui compus, din care se restabilesc rezervele de  $IP_3(1,4,5)$ , mesager secund, mobilizator al  $Ca^{2+}$ .

Un component esențial al sistemelor de comunicare e și *Calciul-mesager* intracelular, ce reglează contracția tuturor formelor de mușchi, secreția produselor exo-endo-neurocrine, proliferarea celulară, cu transcripția genelor.

În membranele celulare funcționează structuri ce asigură intrarea  $Ca^{2+}$  în citozol după gradientul de concentrație, utilizînd energia ATP (pompa de  $Ca^{2+}$ ) sau gradientul altor ioni (Na/Ca). Funcționarea concordată a ambelor sisteme de transport al  $Ca^{2+}$  prin membranele citoplasmatică și intracelulare determină majorarea tranzitorie a concentrației de  $Ca^{2+}$ . *Intensitatea oscilației concentrației citoplasmatică de  $Ca^{2+}$*  e dependentă de produsele hidrolizei fosfatidilinozitolilor și crește sub influența stimulatoarelor extracelulari (hormoni, factori de creștere, excitanți mecanici celulari).

*Unda oscilațiilor de  $Ca^{2+}$*  se răspîndește de la nucleu și poate avea formă de sferă sau spirale compuse. În unele țesuturi (miocard, creier, endoteliu) oscilațiile apărute într-o celulă provoacă asemenea oscilații și în vecinătatea sa, cu aceeași intensitate. Unda e transmisă prin contactele intercelulare, care posedă o conductibilitate deosebit de mare pentru ioni.

Efectul reglator asupra sistemelor enzimatică e asigurat de fixarea lui de o proteină mică (M) denumită *calmodulină* și are o funcție intermediară de control al  $Ca^{2+}$  în activitatea enzimelor din țesuturi (fig.7.8).

*Calmodulina* are aceeași secvență aminoacidică la toate speciile de animale, fiind o proteină foarte conservativă, cu o sensibilitate mare la  $Ca^{2+}$ . Posedă 4 locusuri de



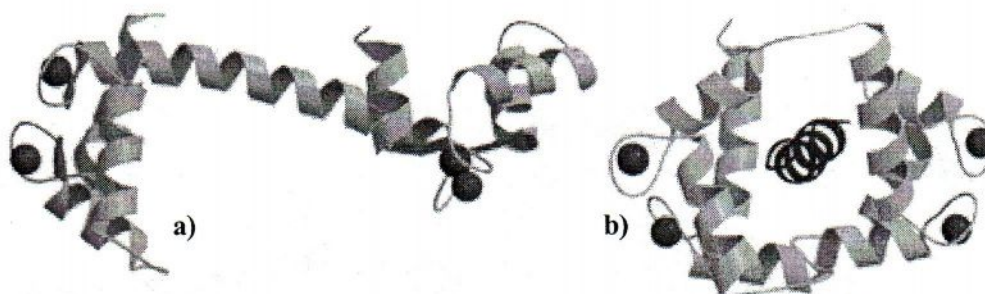


Figura 7.8 Calmodulina. Proteină mediatoare a multor reacții enzimatic stimulate de  $Ca^{2+}$ , calmodulina are 4 locusuri de legare, cu înaltă afinitate pentru  $Ca^{2+}$  ( $K_d$  aproximativ 0,1 pînă la  $1\mu M$ ). a) Un model schematic al structurii cristalice a calmodulinei; toate locusurile de legare cu  $Ca^{2+}$  sunt ocupate (bilele); domeniul aminoterminal este la sfînga, domeniul terminal carboxil este la dreapta; b) Calmodulina asociată cu un domen helical (spirală) al uneia din multele enzime pe care le reglează - proteinkinaza II calmodulin-dependentă. E de notat că helixul  $\alpha$  central lung vizibil în a) s-a legat din urma lui, la domeniul substratului helical

fixare a  $Ca^{2+}$ , saturația cărora modifică conformația proteinei, conferindu-i o configurație de  $\alpha$ -spirală, ce reglează sisteme enzimatic dependente de el. În creier, conform investigațiilor din ultimul timp, a fost separată o altă proteină, ce fixează calmodulina și inhibă fosfodiesteraza, fiind un reglator nou în homeostazia  $Ca^{2+}$ .

Un act primar în aceste reacții celulare este transferul calciului în citozol din mitocondrii, microzomi sau din lichidul extracelular, unde concentrația lui este mare. Calmodulina eliberează ușor ionii de  $Ca^{2+}$ , căpătînd conformația inactivă și disociindu-se de proteină.

Concentrația calciului, ca și a AMPc, reflectă echilibrul dinamic dintre apariția și dispariția semnalului. Diferiți mesageri intracelulari pot interacționa reciproc. Studiile din ultimii ani atestă complicarea vădită a modelului de relații reciproce dintre mesageri. Același hormon, acționînd asupra unor receptori de tip similar, poate provoca intensificarea torentului de  $Ca^{2+}$  în celulă, precum și a concentrației AMPc. Multiple efecte ale calciului și AMPc sunt realizate prin același mecanism – reglarea și activarea proteinkinazelor. Schema clasică nu poate reproduce mecanismul reacțiilor de lungă durată ale celulelor, însoțite permanent de semnale extracelulare. Și dacă pentru AMPc atare mecanism e efectiv, apoi concentrația  $Ca^{2+}$ , la interacțiunea acestor semnale, se amplifică la intervale mici de timp (1 min.), apoi revine la inițial, dacă reacția celulară durează cîteva ore.

Evident că rolul de mesager în reacțiile de durată lungă îl joacă circulara  $Ca^{2+}$ , blocajul acestuia determină o reacție de scurtă durată. Procesul circulant al  $Ca^{2+}$  în membrană sau în apropierea ei devine un mesager important (fig.7.9).

S-a confirmat că fixarea semnalului  $Ca^{2+}$  și preschimbarea lui în forma ce modifică procesele celulare necesită un mesager – proteină sensibilă la  $Ca^{2+}$ , asociată cu membrana. S-au depistat mai mulți de acest fel, dar incită un interes deosebit - proteinkinaza C - enzimă ce reglează funcția pompei de  $Ca^{2+}$ .

Cele două scheme alăturate ilustrează clar modul de transmitere intracelulară a semnalelor. Particularitatea esențială a schemei de transmitere intracelulară a semnalului



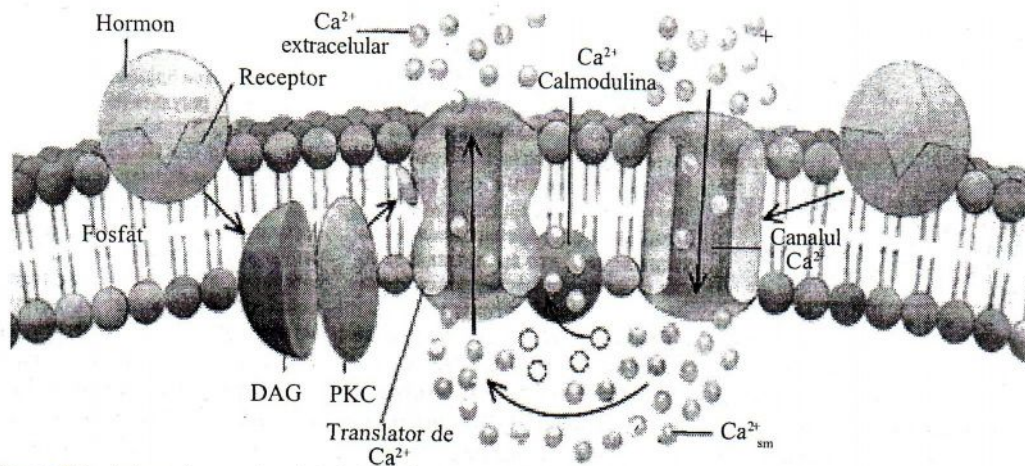


Figura 7.9. Autoreglarea circuitului de  $Ca^{2+}$ . Torentul de  $Ca^{2+}$  în celulă prin canalele membranare se majorează la interacțiunea hormonului cu receptorul său. Creșterea  $Ca^{2+}$  în regiunea premembranară ( $Ca^{2+}_{sm}$ ) activează calmodulina ce fixează  $Ca^{2+}$  și PKC. Ultimele, în ansamblu, activează translatorul de  $Ca^{2+}$  și în consecință se echilibrează torentul de  $Ca^{2+}$  intra și extra celulă. Circulația  $Ca^{2+}$  mărește concentrația sa în zona premembranară, ce prezintă semnal de  $Ca^{2+}$  pentru DAG.

constă în prezența indispensabilă a două căi separate în timp, unde  $Ca^{2+}$  îndeplinește funcția de mesager secundar. În reacția primară se activează calea prin calmodulină, unde majorarea de scurtă durată a  $Ca^{2+}$  în citozol, determinată de  $IP_3$ , acționează asupra proteinkinazei activate de calmodulină, la care se activează o grupă de proteine celulare, ce determină reacții celulare, cu secreția aldosteronului (fig.7.10).

A doua cale, cu participarea *proteinkinazei C*, se realizează în fază prolongată, unde majorarea concentrației de calciu în regiunea premembranară activează, asociată

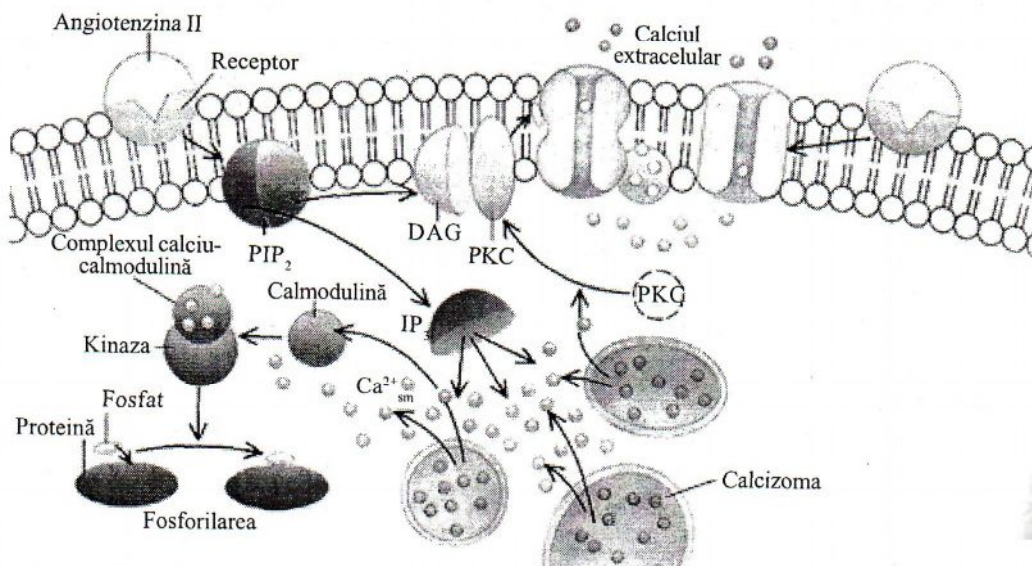


Figura 7.10. Activarea celulelor zonei glomeruloza a suprarenalelor de angiotenzina II. Prima cale de acțiune a  $Ca^{2+}$  în calitate de mesager secund în reacția celulară



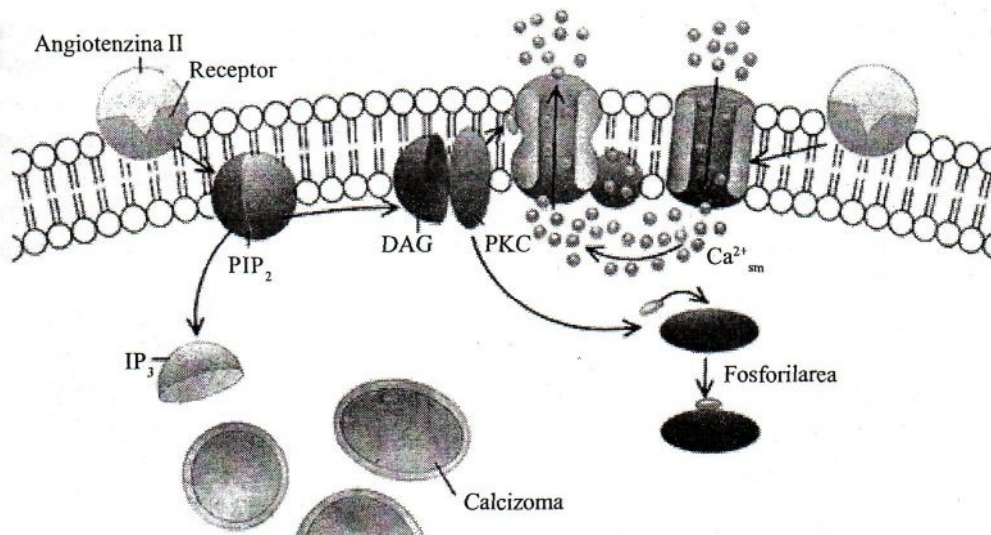


Figura 7.11. În faza prolongată a reacției celulare, angiotenzina II provoacă o amplificare a circulației  $Ca^{2+}$  prin membrana plasmatică

cu membrana, proteinkinaza C, ulterior fosforilează proteinele, ce determină durata reacțiilor celulare. Avalanșa kinazelor determină efectul proteinkinazei C, care nu părăsește membrana plasmatică. Alte kinaze active sunt capabile să fosforileze substraturile, să intensifice activitatea diferitelor enzime, influențind asupra proteinelor-țintă (fig.7.11; 7.12).

E valabilă o astfel de schemă și pentru stimularea secreției insulinei de  $\beta$  celule, contracția musculaturii netede, la care acțiunea de mesager a  $Ca^{++}$  se interferează cu activitatea AMPc.

La eliberarea receptorilor de hormoni, adenilatciclaza devine inactivă, iar formarea de AMPc se întrerupe. AMPc deja creat este degradat de o enzimă fosfodiesterază ce hidrolizează 3' legătura fosfat, cu formarea 5'-adenozinmonofosfatului liber. Consecutiv, are loc eliberarea AMPc din subunitățile reglatoare ale proteinkinazei, fapt ce duce la asocierea lor cu asamblarea în holoenzimă.

Activitatea fosfodiesterazei este ușor stopată de cofeină și teofilină – alcaloizi de cafea și ceai. Acești al-

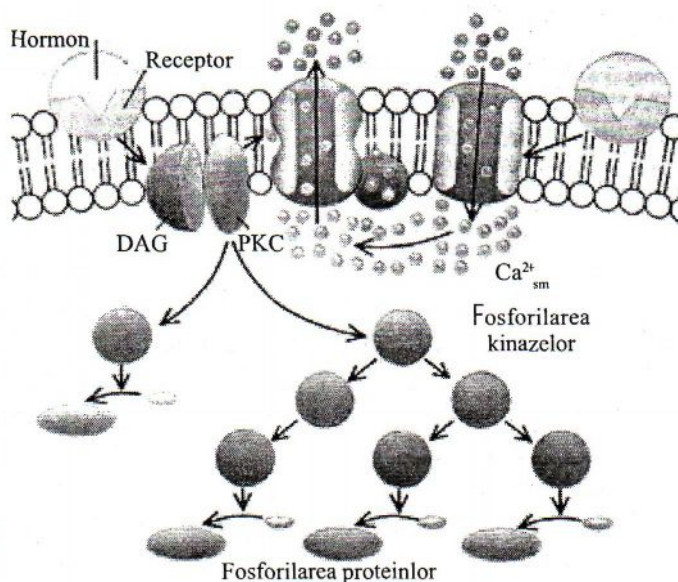
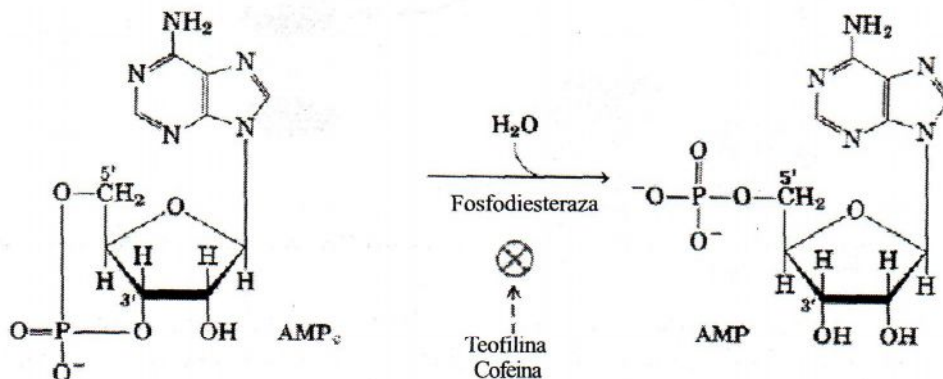


Figura 7.12. Avalanșa kinazelor determină efectul activării proteinkinazei C ce nu părăsește membrana plasmatică



caloizi prelungesc și amplifică efectul adrenalinei, micșorând viteza de scindare a AMPc. În țesuturi fosfodiesteraza (FDE) este dinamizată de ionii de  $Ca^{++}$ . Complexul  $Ca^{++}$ -calmodulin - se atașează de FDE și o stimulează. Fosfodiesteraza este inhibată de *ciclamilast*, *piclamilast* – antiinflamatoare utilizate în tratamentul artritelor, astmului bronșic. Este un inhibitor al FDE și *viagra (sildenafil)* ce provoacă acumularea GMPc cu efectele respective (se utilizează în disfuncția erecției). *Aptocina*, un modern inhibitor al FDE, majorează concentrația GMPc, activând proteinkinaza G și provocând apoptoza celulelor cancerigene.



Un regulator deosebit este și NO, acționând nu numai intracelular, dar și extracelular. Ultimul efect e determinat de faptul că NO este un gaz lipofil ce ușor părăsește membrana celulară. El se deosebește de regulatorii obișnuiți atât prin incapacitatea de a se depozita în celulă, cât și de a realiza un efect direcțional. NO acționează asupra tuturor celulelor, reprezentând un regulator de volum. NO cauzează ADP-ribozilarea GADPH (gliceraldehidri-fosfat dehidrogenaza), determinând în consecință diminuarea glicolizei. Concentrații majore de NO inhibă fiero-și metaloproteinele, inclusiv enzimele ciclului Krebs și lanțului respirator, provocând apoptoza și necroza celulelor macroorganismului și a agenților invazivi (bacterii, fungii etc).

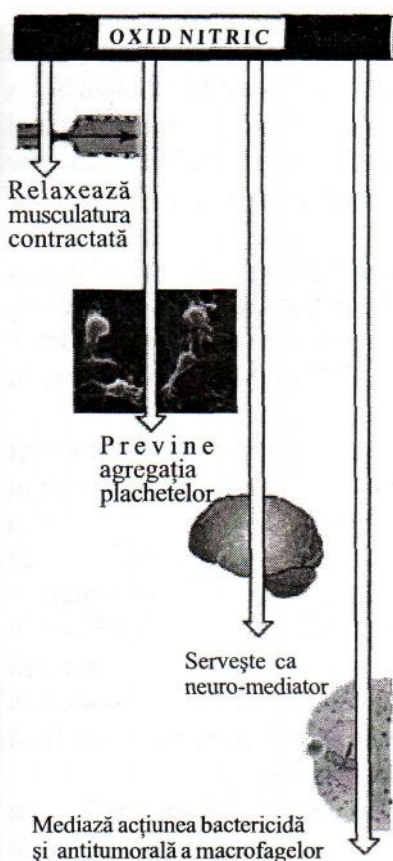
NO endogen e factor primordial în reglarea diferitelor procese biochimice și fiziologice. Multe dintre ele sunt determinate de activarea formei solubile a GMPc. Ambele forme, solubilă și fixată de membrană, reprezintă nu doar diferite proteine, dar și enzime cu diverse mecanisme de reglare.

*Guanilatciclaza* solubilă este un heterodimer compus din 2 subunități imunologice diferite. O caracteristică esențială a enzimei e prezența la suprafața ei a grupelor labile sulfhidrice, ușor oxidate de oxidanți de diferită origine ce activează enzima. O acțiune mai îndelungată a oxidanților inhibă enzima. O altă particularitate a ei este prezența în structură a hemului.

Rolul hemului în funcționarea guanilatciclazei constă în activarea coerentă a enzimei de NO și NO – sisteme generatoare. Activatorul real al enzimei e complexul nitrozil-hem, ce se formează la interacțiunea grupei NO cu hemul enzimei. S-a stabilit că GMP-ciclaza, în lipsa hemului, pierde capacitatea de a fi activată de NO.

În ultimii ani s-au studiat mai minuțios domeniile funcționale ale GMP-ciclazei solubile





și rolul resturilor cisteinil în funcționarea enzimei. S-a constatat că centrele reglatoare și catalitice sunt decuplate și se află în diferite porțiuni ale subunităților. Centrul catalitic e situat la capătul C-terminal al  $\alpha$  și  $\beta$  subunităților. El e responsabil de formarea GMPc și nu e sensibil la NO.

Capătul N-terminal al  $\beta$ -subunității răspunde de stimularea GMP-ciclazei de NO. Locul de fixare a hemului în enzimă nu e stabilit, însă mutația punctiformă a histidinei 105 în  $\beta$ -subunitate cu fenilalanina distruge legătura hemului cu proteina, astfel GMP-ciclaza pierde capacitatea de a fi activată de NO, dar se păstrează activitatea catalitică bazală. De altfel, și mutația Cys-78 și Cys-214, situate în  $\beta$ -subunitate în apropierea histidinei 105, produce o proteină recombinată, nesensibilă la NO. Mutațiile punctiforme ale 15 resturi de cisteinil în  $\alpha$  și  $\beta$  subunități cu serină produc o enzimă recombinată, ce își păstrează capacitatea de sinteză a GMPc. Un rol adecvat al grupelor SH nu se înregistrează.

*Sistemul NO - GMPc* e localizat completament în citozol și activează proteinele-receptori specifici ca proteinkinaza G. GMPc participă în protejarea vaselor arteriale în ateroscleroză, hipertonii, hipertrofia miocardică. Sistemul respectiv reglează

expresia genelor la diferite nivele – transcripțional și posttranscripțional.

Care ar fi mecanismul acțiunii anti-hipertensive a NO? Prin activarea GMP-ciclazei solubile, intermedie de mecanismul dependent de hem și acumularea GMPc. Apoi, activarea proteinkinazei GMPc dependente și a  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPazei, ce participă la defosforilarea catenelor ușoare ale miozinei, contribuie la ieșirea  $\text{Ca}^{2+}$  din celulele mușchiului și, în final, la vasodilatare. Efectul curativ al nitrovasodilatoarelor (nitroglicerina etc.) e determinat de biotransformările lor, cu eliberarea și interacțiunea NO cu hemul guanilatciclazei, activarea enzimei și acumularea GMPc. Sinteza simplistă și rolul NO este redată în schemele respective.

