

Fiziopatologie

Ediția a doua

Stefan Silbernagl

Professor
Institute of Physiology
University of Würzburg
Germany

Florian Lang

Professor
Institute of Physiology
1st Department of Physiology
University of Tübingen
Germany

Ilustrații
Rüdiger Gay și
Astrid Rothenburger

Editori:

Dr. Gh. P. Cuculici

Dr. Anca W. Gheorghiu

callisto.ro

1

Noțiuni introductive S. Silbernagl și F. Lang

2

- Creșterea și adaptarea celulară ... 2
- Tulburări de transmitere intracelulară a semnalului ... 6
- Transducția semnalului ... 10
- Necroza celulară ... 12
- Apoptoza celulară ... 14
- Dezvoltarea celulelor tumorale ... 16
- Efectele tumorilor ... 18
- Îmbătrânirea și speranța de viață ... 20

2

Temperatura. Energia S. Silbernagl

24

- Febra ... 24
- Hipertermia și leziunile cauzate de căldură ... 26
- Hipotermia și leziuni cauzate de temperatura scăzută ... 28
- Obezitatea și tulburările de alimentație ... 30

3

Sângele S. Silbernagl

32

- Generalități ... 32
- Eritrocitele ... 34
- Eritropoieza. Anemia ... 34
- Turnover-ul eritrocitar: anomalii, compensare și diagnostic ... 36
- Anemia megaloblastică produsă de anomalii ale sintezei ADN-ului ... 38
- Anemii cauzate de tulburări în sinteza hemoglobinei ... 40
- Anemia feriprivă ... 42
- Anemiile hemolitice ... 44
- Imunitatea ... 46
- Inflamația ... 52
- Reacțiile de hipersensibilitate (alergii) ... 56
- Bolile autoimune ... 60
- Defectele imune ... 62
- Hemostaza și elemente de patologie ... 64

4

Respirația. Echilibrul acido-bazic F. Lang

70

- Generalități ... 70
- Ventilația. Perfuzia ... 72
- Tulburări ale difuziunii ... 74
- Tulburări ale distribuției ... 76
- Afecțiuni pulmonare restrictive ... 78
- Afecțiuni pulmonare obstructive ... 80
- Emfizemul pulmonar ... 82

- Edemul pulmonar ... **84**
- Fiziopatologia reglării respirației ... **86**
- Sindromul de detresă respiratorie acută ... **88**
- Hipoxia ... **90**
- Hiperoxia. Stresul oxidativ ... **92**
- Alcaloza ... **94**
- Acidoza ... **96**
- Efectele acidozei și ale alcalozei ... **98**

5 Rinichiul. Metabolismul hidrosalin F. Lang **100**

- Generalități ... **100**
- Tulburările excreției renale ... **102**
- Fiziopatologia proceselor renale de transport ... **104**
- Tulburările mecanismului de concentrare a urinei ... **108**
- Boala renală polichistică ... **110**
- Tulburările funcției glomerulare ... **112**
- Tulburările permeabilității glomerulare selective. Sindromul nefrotic ... **114**
- Nefrita interstițială ... **116**
- Insuficiența renală acută ... **118**
- Insuficiența renală cronică ... **120**
- Hipertensiunea renală ... **124**
- Boala renală în sarcină ... **126**
- Sindromul hepatorenal ... **128**
- Urolitiaza ... **130**
- Tulburările echilibrului hidrosalin ... **132**
- Tulburările homeostaziei potasiului ... **134**
- Tulburările homeostaziei magneziului ... **136**
- Tulburările homeostaziei calciului ... **138**
- Tulburările homeostaziei fosfatului ... **140**
- Fiziopatologia osului ... **142**

6 Stomacul. Intestinul. Ficatul S. Silbernagl **146**

- Funcțiile tractului gastro-intestinal ... **146**
- Esofagul ... **148**
- Greața și vărsăturile ... **152**
- Gastrita (gastropatia) ... **154**
- Ulcerul ... **156**
- Tulburările funcționale induse de chirurgia gastrică ... **160**
- Diareea ... **162**
- Maldigestia și malabsorbția ... **164**
- Constipația și (pseudo-)obstrucția ... **168**
- Boala intestinală inflamatorie cronică ... **170**
- Pancreatita acută ... **172**
- Pancreatita cronică ... **174**
- Fibroza chistică ... **176**
- Litiaza biliară (colelitiaza) ... **178**

Icterul ... **182**

Colestaza ... **182**

Hipertensiunea portală ... **184**

Fibroza și ciroza hepatică ... **186**

Insuficiența hepatică ... **188**

7

Cordul și sistemul circulator S. Silbernagl

190

Generalități ... **190**

Fazele activității cardiace (ciclul cardiac) ... **192**

Originea și propagarea excitației la nivelul cordului ... **194**

Electrocardiograma (ECG) ... **198**

Tulburări ale ritmului cardiac ... **200**

Stenoza mitrală ... **208**

Insuficiența mitrală ... **210**

Stenoza aortică ... **212**

Insuficiența aortică ... **214**

Valvulopatii: defecte la nivelul valvelor tricuspide și pulmonară ... **216**

Șunturi circulatorii ... **216**

Presiunea arterială și metoda de măsurare... **220**

Hipertensiunea arterială ... **222**

Hipertensiunea pulmonară ... **228**

Circulația coronariană ... **230**

Boala cardiacă coronariană ... **232**

Infarctul miocardic ... **234**

Insuficiența cardiacă ... **238**

Afecțiuni pericardice ... **244**

Șocul circulator ... **246**

Edeme ... **250**

Ateroscleroza ... **252**

Sindromul metabolic ... **256**

Afecțiuni vasculare nonaterosclerotice ... **258**

Afecțiuni venoase ... **258**

8

Metabolismul S. Silbernagl

260

Generalități ... **260**

Aminoacizii ... **260**

Tulburările metabolismului carbohidraților ... **262**

Lipidoze ... **262**

Tulburările metabolismului lipoproteic ... **264**

Guta ... **268**

Metabolismul fierului. Hemocromatoza ... **270**

Metabolismul cuprului. Boala Wilson ... **272**

Deficitul de α 1-antitripsină ... **272**

Disproteinemii ... **274**

Sinteza hemului. Porfiriile ... **276**

- Fiziopatologia generală a hormonilor ... 278
- Tulburări ale circuitului reglator endocrin ... 280
- Hormonul anti-diuretic ... 282
- Prolactina ... 282
- Hormonul somatotrop ... 284
- Hormonii corticosuprarenali:
- defecte enzimatice în procesul de sinteză ... 286
- Hormonii corticosuprarenali: anomalii ale secreției ... 288
- Excesul de hormoni corticosuprarenali: boala Cushing ... 290
- Deficitul de hormoni corticosuprarenali: boala Addison ... 292
- Cauzele și efectele excesului și deficitului de androgeni ... 294
- Secreția hormonilor sexuali feminini ... 296
- Acțiunile hormonilor sexuali feminini ... 298
- Hermafroditismul ... 300
- Cauzele hipotiroidismului, hipertiroidismului și gușei ... 302
- Efectele și simptomele hipertiroidismului ... 304
- Efectele și simptomele hipotiroidismului ... 306
- Cauzele diabetului zaharat ... 308
- Complicațiile acute ale deficitului de insulină (diabet zaharat) ... 310
- Complicațiile cronice ale hiperglicemiei prelungite (diabet zaharat) ... 312
- Hiperinsulinismul. Hipoglicemia ... 314
- Histamina, bradikina și serotonina ... 316
- Eicosanoizii ... 318

- Generalități ... 320
- Fiziopatologia celulei nervoase ... 322
- Demielinizarea ... 324
- Tulburările transmiterii neuromusculare ... 326
- Disfuncțiile unității motorii și afecțiunile musculare ... 328
- Leziunile tracturilor motorii descendente ... 332
- Disfuncțiile ganglionilor bazali ... 334
- Leziunile cerebeloase ... 338
- Tulburările sistemului somatosenzorial ... 340
- Durerea ... 342
- Afecțiunile aparatului optic ... 344
- Retinopatiile ... 346
- Calea vizuală și procesarea informației vizuale ... 348
- Tulburările auditive ... 350
- Sistemul vestibular. Nistagmusul ... 352
- Simțul olfactiv. Simțul gustativ ... 352
- Disfuncțiile sistemului nervos vegetativ ... 354
- Leziunile hipotalamusului ... 356
- Electroencefalograma (EEG) ... 358
- Epilepsia ... 360

- Tulburările de somn ... **362**
- Starea de conștiență ... **364**
- Afaziile ... **366**
- Tulburările de memorie ... **368**
- Boala Alzheimer. Demența ... **370**
- Depresia ... **372**
- Schizofrenia ... **374**
- Dependența. Adicția ... **376**
- Lichidul cefalorahidian. Bariera hemato-encefalică ... **378**
- Presiunea lichidului cefalorahidian. Edemul cerebral ... **380**
- Tulburările fluxului sanguin cerebral. Accidentul vascular cerebral ... **382**

Recomandări bibliografice

384

Index

387

Creșterea și adaptarea celulară

La mijlocul secolului al XIX-lea, Rudolf Virchow a formulat pentru prima dată ideea de *patologie celulară*, și anume că boala reprezintă o tulburare a proceselor fiziologice **celulare**. Celula este cea mai mică unitate componentă a organismelor vii (Wilhelm Roux), ceea ce înseamnă că celula (și nu altă entitate de dimensiuni mai mici) este capabilă să îndeplinească funcțiile de bază ale organismului, respectiv *metabolism, mobilitate, reproducere și ereditate*. Ultimele trei procese sunt posibile doar prin intermediul **diviziunii celulare**, deși celulele care nu se mai pot divide pot fi active metabolic și sunt parțial mobile.

Cu excepția celulelor germinale ale căror seturi de cromozomi sunt reduse la jumătate în timpul diviziunii meiotice (*meioza*), majoritatea celulelor se divid după ce are loc replicarea setului de cromozomi, adică după mitoză (așanumita diviziune indirectă a nucleului), care este urmată de diviziunea celulei (*citochineza*). În cadrul acestui proces fiecare celulă capabilă de mitoză parcurge un **ciclu celular** sau **ciclu de viață** ($\rightarrow A$) în care o mitoză (cu durată de cca 0,5–2 ore) este întotdeauna separată de următoarea mitoză printr-o **interfază** (cu durată de 6–36 ore, în funcție de frecvența diviziunilor). Ciclu celular este controlat de anumite proteine specifice fiecărei faze, numite *ciclone*. Acestea formează împreună cu o protein-kinază un complex denumit *cdc2* sau *p34^{cdc2}*, care este exprimat în timpul tuturor fazelor. Când *citochineza* este completă (= sfârșitul telofazei; $\rightarrow A$), celulele care se divid permanent (numite celule labile, vezi mai jos) intră în *faza G₁* (faza gap 1), în timpul căreia ajung la talia normală, se rediferențiază și își îndeplinesc rolul specific în țesuturi (sinteză crescută de acid ribonucleic [ARN], apoi sinteză intensă de proteine). În continuare urmează *faza S*, cu durată de aproximativ opt ore. În timpul acestei faze setul de cromozomi se dublează (sinteză intensă de ADN). Apoi urmează *faza G₂*, cu durată de 1–2 ore (în care crește sinteza proteică și de ARN, se stochează energie pentru mitoză ulterioară, și are loc diviziunea centriolului cu formarea fusului de diviziune). După *faza G₂* începe următoarea **mitoză**. *Profaza* (dediferențierea celulelor, de ex. pierderea microvililor și a aparatului Golgi; spiralizarea cromozomilor) este urmată de *metafază* (învelișul nuclear dispare, iar cromozomii ajung în plan ecuatorial). Apoi are

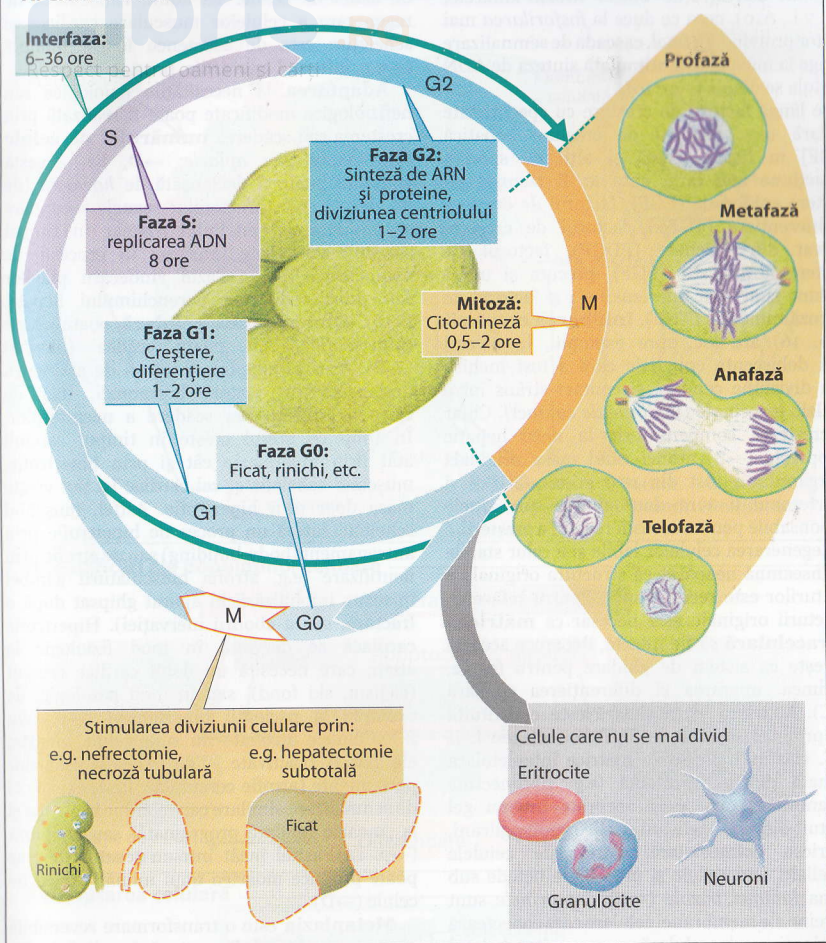
loc *anafaza* (clivarea cromozomilor și migrarea acestora către polii celulei), urmată de *telofază* (formarea învelișului nuclear). *Citochineza* începe în stadiul final al anafazei, odată cu formarea șanțului de clivaj în membrana celulară. După aceasta începe o nouă fază *G₁*.

Celulele cu o durată de viață scurtă, numite **celule labile**, parcurg în mod continuu acest ciclu, având rolul de a înlocui celulele distruse și de a menține constant numărul total al celulelor. Țesuturile care au în componența lor celule labile includ epiteliile de suprafață, cum sunt tegumentul, mucoasa orală, vaginală și cervicală, epitelii glandelor salivare, al tractului gastrointestinal, al ductului biliar, al uterului și al tractului urinar inferior, precum și celule din măduva osoasă. În majoritatea acestor țesuturi, celulele noi iau naștere prin diviziunea celulelor stem slab diferențiate ($\rightarrow p. 32$ ff.). O celulă fiică (celulă stem) rămâne de obicei nediferențiată, iar cealaltă se diferențiază într-o celulă care nu mai este capabilă de diviziune, cum ar fi un eritrocit sau granulocit ($\rightarrow A$). De exemplu, această *diviziune celulară diferențiată* este caracteristică spermatogenezei.

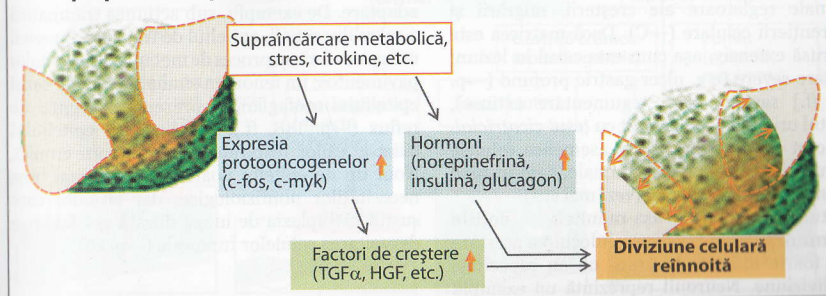
În mod normal, celulele anumitor organe și țesuturi nu proliferază (vezi mai jos). Imediat după mitoză, aceste **celule stabile** sau în **repaus** intră într-o fază de repaus, *faza G₀*. Exemple de astfel de celule sunt celulele parenchimului hepatic, renal și pancreatic, precum și celulele țesutului conjunctiv și celulele mezenchimale (fibroblaști, celule endoteliale, condrocite, osteocite, și celule musculare netede). Pentru ca aceste celule să reintre în *faza G₁*, sunt necesari stimuli speciali, declanșați de necesități funcționale sau de distrucții tisulare (de ex. nefrectomie unilaterală sau necroză tubulară; excizie sau necroza unor porțiuni de țesut hepatic) sau de traumatisme tisulare (de ex. leziuni tegumentare) ($\rightarrow A, B$). În mod normal, mai puțin de 1% din celulele hepatice se divid; acest procent crește la peste 10% după hepatectomie parțială.

Trecerea din *faza G₀* în *faza G₁*, și în general declanșarea **proliferării celulare** necesită legarea factorilor de creștere (GF – growth factors) și a **hormonilor** stimulatori ai creșterii (e.g. insulina) de receptori specifici care de obicei sunt localizați pe suprafața celulară. Spre deosebire de aceștia, receptorii sensibili la hormoni steroidieni sunt prezenți în citoplasmă sau în nucleul celular ($\rightarrow C$). Receptorii pentru

A. Ciclul celular



B. Hiperplazie compensatorie



GF sunt activați (de obicei tirozin-kinazele; →p. 7 f., A10), ceea ce duce la *fosforilarea* mai multor proteine. În final, cascada de semnalizare ajunge la nucleu, este stimulată sinteza de ADN și celula se divide (→p. 16).

Pe lângă factorii de creștere cu specificitate tisulară (e.g. factorul de creștere hepatică [HGF] în ficat), există și alții cu spectru de acțiune mai larg, cum ar fi factorul de creștere epidermic (EGF), factorul de creștere și diferențiere (TGF α), factorul de creștere derivat din plachete (PDGF), factorul de creștere fibroblastic (FGF), precum și unele citokine cum sunt interleukina 1 și factorul de necroză tumorală (TNF). **Inhibarea creșterii** (→p. 16) are loc, spre exemplu, la nivelul unei dehiscențe epiteliale care a fost închisă prin diviziune celulară și contact strâns între celulele învecinate (*inhibiție de contact*). Chiar și creșterea compensatorie la nivel hepatic se oprește (→B) atunci când masa originală a organului a fost din nou atinsă. TGF- β și interferonul β sunt două dintre substanțele responsabile pentru această reglare a creșterii.

Regenerarea celulelor labile și a celor stabile nu înseamnă neapărat că structura originală a țesuturilor este reconstituită. Pentru refacerea structurii originale este necesar ca **matricea extracelulară** să fie intactă, deoarece aceasta servește ca sistem de ghidare pentru forma, mărimea, migrarea și diferențierea celulară (→C). Matricea extracelulară este constituită din proteine structurale fibrilare (colagen I, II și V, elastină) și dintr-o matrice intercelulară formată din glicoproteine (e.g. fibronectină și laminină) care sunt ancorate într-un gel alcătuit din proteoglicani și glicozaminoglicani. Matricea extracelulară mărginește celulele epiteliale, endoteliale și musculare netede sub forma *laminei bazale* (→E). *Integrinele* sunt proteine ale membranei celulare care conectează matricea extracelulară cu citoscheletul intracelular și transmit în interiorul celei semnale reglatoare ale creșterii, migrației și diferențierii celulare (→C). Dacă matricea este distrusă extensiv, așa cum este cazul în leziuni tisulare severe (e.g. ulcer gastric profund [→p. 156 ff.] sau în plăgi tegumentare extinse), țesutul original este înlocuit cu *țesut cicatricial*. În acest caz proliferază de asemenea celulele conjunctive și cele mezenchimale, care în mod obișnuit se află în repaus (vezi mai sus).

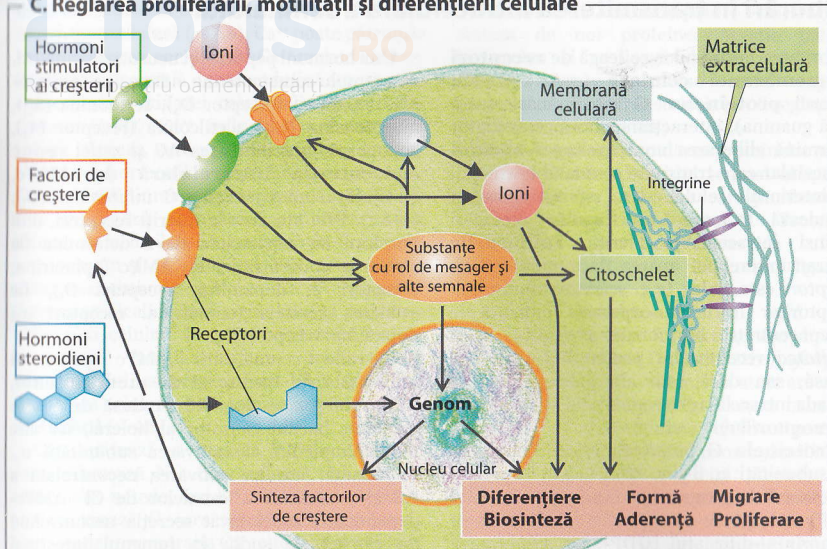
Atunci când așa-numitele **celule permanente** sunt distruse, înlocuirea acestora este foarte dificilă, deoarece nu au capacitate de diviziune. Neuronii reprezintă un exemplu

de astfel de celule. La adult, capacitatea de regenerare a celulelor musculare cardiace și scheletice este de asemenea foarte limitată (→e.g. infarctul miocardic; p. 234).

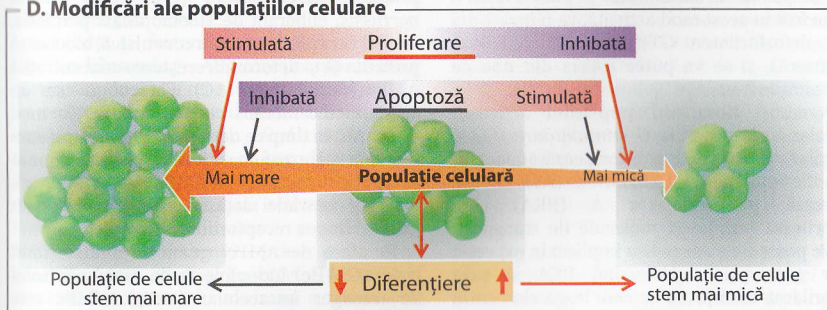
Adaptarea la necesitățile fiziologice sau nefiziologice modificate poate fi realizată prin creșterea sau scăderea **numărului de celule** (*hiperplazie* sau *aplazie*; →D, E). Această adaptare poate fi declanșată de *hormoni* (de ex. dezvoltarea caracterelor sexuale secundare și proliferarea epitelului mamar în timpul sarcinii) sau poate interveni în procesul de *compensare*, ca în cazul vindecării plăgilor sau după reducerea parenchimului hepatic (→B). **Dimensiunea celulară** poate crește (*hipertrofie*), sau poate scădea (*atrofie*) (→E). Această adaptare poate fi de asemenea declanșată de factori hormonal, sau de către o creștere sau scădere a necesităților. În timp ce uterul crește în timpul sarcinii atât prin hiperplazie cât și prin hipertrofie, mușchiul scheletic și cel cardiac își pot crește masa doar prin hipertrofie. Astfel, mușchiul scheletic suferă un proces de hipertrofie prin antrenament (body-building) sau de atrofie prin neutilizare (e.g. atrofia musculaturii gambei în urma imobilizării în aparat ghipsat după o fractură, sau a abolirii inervației). Hipertrofia cardiacă se dezvoltă în mod fiziologic la atleți, care necesită un debit cardiac crescut (ciclism, ski fond), sau în mod patologic, de exemplu la pacienții hipertensivi (→p. 222 ff.). Celulele atrofiate nu sunt celule moarte; ele pot fi reactivate – cu excepția celulelor permanente (atrofie cerebrală). Însă, există căi de semnalizare similare care conduc la atrofie și la „moarte celulară programată” sau apoptoză (→p. 14), astfel încât într-un țesut atrof se poate produce moartea unui număr ridicat de celule (→D).

Metaplazia este o transformare reversibilă a unui tip de celulă matură în altul (→E). Aceasta reprezintă de asemenea o modalitate de adaptare. De exemplu, sub acțiunea traumatică a calculilor renali, epitelul de tranziție al vezicii urinare suferă un proces de metaplazie în epitelul pavimentos; un fenomen similar are loc în cazul epitelului esofagian, în prezența esofagitei de reflux (→p. 148, ff.), sau în cazul epitelului ciliat al căilor respiratorii la fumătorii cronici. Noul tip de epiteliu poate răspunde mai bine necesităților nefiziologice, dar stimuli care susțin metaplazia de lungă durată pot favoriza dezvoltarea celulelor tumorale (→p. 16).

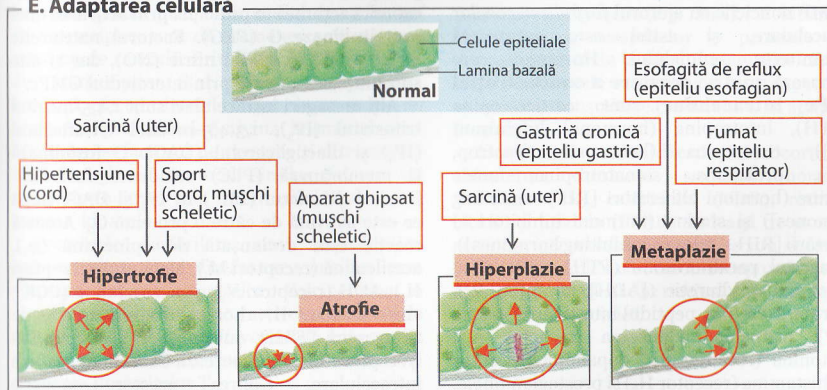
C. Reglarea proliferării, motilității și diferențierii celulare



D. Modificări ale populațiilor celulare



E. Adaptarea celulară



Tulburări în transmiterea intracelulară a semnalului

Majoritatea hormonilor se leagă de **receptori ai membranei celulare** ($\rightarrow A$ 1-3). Cu ajutorul **proteinelor G** membranare (care leagă guanina), interacțiunea hormon-receptor determină eliberarea unui **mesager secund** intracelular care transmite semnalul hormonal în interiorul celulei. Un anumit hormon stimulează formarea mai multor mesageri secunzi intracelulari diferiți. **Tulburările** de transmitere pot apărea dacă *numărul de receptori* este redus (e.g. scăderea numărului receptorilor în urma expunerii îndelungate la concentrații hormonale crescute), dacă *afinitatea* receptorului pentru hormoni este redusă, sau dacă este alterată cuplarea la cascada intracelulară a semnalului ($\rightarrow A$, *defecte ale receptorilor*).

Proteinele G heterotrimerice constau în trei subunități: α , β și γ . Atunci când hormonul se atașează de receptor, guanozin-5'-trifosfatul (GTP) se leagă de subunitatea α la schimb cu guanozin-5'-difosfatul (GDP), iar subunitatea α se desprinde de subunitatea β . Subunitatea α care a fost în acest mod activată, va fi inactivată prin defosforilarea GTP la GDP (GTP-ază intrinsecă), și se va putea asocia din nou cu subunitățile β - γ .

Numeroși **hormoni peptidici** activează pe calea unei **proteine G stimulatorie** (G_s) o **adenilat-ciclază** (AC) care formează adenozin-monofosfatul ciclic (**AMPc**) ($\rightarrow A1$). AMPc activează **protein-kinaza A** (PKA) care fosforilează enzime și molecule de transport. AMPc poate fi de asemenea implicat în expresia unor gene prin intermediul PKA și prin fosforilarea unei proteine care leagă elementul responsabil la AMPc (CRBE). AMPc este convertit la AMP nonciclic cu ajutorul **fosfodiesterazelor** intracelulare, și astfel este întreruptă transmiterea semnalului. Hormonii care acționează printr-o **creștere a concentrației AMPc intracelular** sunt: corticotropina (ACTH), lutotropina (hormonul luteinizant [LH]), tirotropina (hormonul tireotrop, TSH), prolactina, somatotropina, unele liberine (hormoni eliberatori [RH - releasing hormones]) și statine (hormoni inhibitori ai eliberării [RIH - release-inhibiting hormones]), glucagonul, parathormonul (PTH), calcitonina, hormonul anti-diuretic ([ADH], receptori V_2), gastrina, secretina, peptidul intestinal vasoactiv (VIP), oxitocina, adenozina (receptor A_2), serotonina (receptor S_2), dopamina (receptor D_1), histamina (receptor H_2) și prostaglandinele.

Unii hormoni peptidici și neurotransmițători, de exemplu somatostatina, adenozina (receptor A_1), dopamina (receptor D_2), serotonina (S_{1a}), angiotensina II și acetilcolina (receptor M_2), acționează prin inhibarea AC și astfel **reduc concentrația intracelulară de AMPc**, cu ajutorul unei **proteine G inhibitoare** (G_i), ($\rightarrow A2$). Prin atașarea la diferiți receptori, unii hormoni au capacitatea de a determina fie creșterea concentrației de AMPc (epinefrina: receptori β ; dopamina: receptori D_1), fie scăderea acesteia (epinefrina: receptori α_2 ; dopamina: receptori D_2).

Cascada semnalizării AMPc poate fi influențată de **toxine** și de **medicamente**, cum sunt **toxina holerică** produsă de Vibrio cholerae, bacilul cauzator al holerei, iar alte toxine împiedică dezactivarea subunității α_2 . Ca rezultat are loc activarea necontrolată a AC și consecutiv a canalelor de Cl^- AMPc-dependente, astfel încât secreția necontrolată de clorură de sodiu în lumenul intestinal produce diaree severă ($\rightarrow p. 162$). **Toxina pertussis**, eliberată de Haemophilus pertussis, bacilul care produce tusea convulsivă, blochează proteina G_i și determină creșterea concentrației AMPc (dezinhibirea AC). **Forscolina** este un agent medicamentos care stimulează în mod direct AC, în timp ce **derivații xantini**, precum teofilina sau cafeina, inhibă fosfodiesteraza și implicit degradarea AMPc ($\rightarrow A4$). Totuși, derivații xantini acționează cel mai eficient prin inhibarea receptorilor purinergici.

În afară de AMPc, guanozin-monofosfatul ciclic (**GMpc**) îndeplinește de asemenea rolul de mesager intracelular ($\rightarrow A5$). GMpc este produs sub acțiunea **guanilat-ciclazei** și își exercită acțiunea în principal prin activarea unei protein-kinaze G (**PKG**). Factorul natriuretic atrial (ANF) și oxidul nitric (NO), dar și alte substanțe, acționează prin intermediul GMpc.

Alți mesageri intracelulari sunt 1,4,5-inozitol trifosfatul (IP_3), 1,3,4,5-inozitol tetrafosfatul (IP_4) și diacilglicerolul (DAG). O fosfolipază C membranară (PLC) scindează fosfatidil-inozitol difosfatul (PIP_2) în IP_3 și DAG, după ce este activată de către o proteină G_q . Această reacție este declanșată de epinefrină (α_1), acetilcolină (receptori M_1), histamină (receptori H_1), ADH (receptori V_1), pancreozimină (CCK), angiotensina II, hormonul eliberator de tirotropină (TRH), substanța P și serotonină (receptori S_1). **IP_3** eliberează Ca^{2+} din depozitele intracelulare. Golirea acestor depozite

determină deschiderea canalelor de Ca^{2+} din membrana celulară ($\rightarrow A6$). Ca^{2+} poate pătrunde în celulă și prin canalele de Ca^{2+} reglate chimic. Prin legarea parțială de calmodulină și activarea consecutivă a kinazei calmodulin-dependente (kinaza CaM), Ca^{2+} influențează numeroase funcții celulare, cum sunt transportul epitelial, eliberarea hormonilor și proliferarea celulară. **DAG** și Ca^{2+} stimulează protein-kinaza C (PKC), care la rândul ei reglează activitatea altor kinaze, a factorilor de transcripție (vezi mai jos), precum și citoscheletul. PKC activează de asemenea sistemul antiport Na^+/H^+ și astfel determină alcalinizarea citosolului și creșterea volumului celular. În acest mod sunt reglate numeroase funcții celulare, printre care metabolismul, activitatea canalelor de K^+ și diviziunea celulară. PKC este activată de **esterii de forbol** ($\rightarrow A8$).

Ca^{2+} activează o sintază NO endotelială, care eliberează NO din arginină. În celulele musculare netede, oxidul nitric stimulează o protein-kinază G care favorizează expulzarea Ca^{2+} , scade concentrația Ca^{2+} citosolic și produce vasodilatație. NO își exercită acțiunea și prin nitrozilarea proteinelor.

Insulina și factorii de creștere activează **tirozin-kinazele** ($\rightarrow A8$), care pot reprezenta o parte componentă a receptorului sau se pot lega de receptor în momentul stimulării. Kinazele acționează adesea prin fosforilarea altor kinaze, declanșând astfel o *cascadă a protein-kinazelor*. De exemplu, cu ajutorul proteinei mici G Ras, tirozin-kinazele activează protein-kinaza Raf, care stimulează protein-kinaza MAP (mitogen-activată) prin intermediul MAP2K. Acest „efect al bulgăreului de zăpadă” determină creșterea în avalanșă a semnalului celular. Kinaza p-38 și kinaza Jun, care reglează expresia genică prin intermediul unor factori de transcripție, sunt de asemenea activate prin acest tip de cascadă. Prin fosforilarea factorului de transcripție Stat, tirozin-kinaza Jaki mediază efectele interferonilor, hormonilor de creștere și prolactinei. Activina, hormonul anti-Müllerian și factorul de creștere și diferențiere TGF- β reglează în mod similar factorii de transcripție Smad prin intermediul unei serin/treonin-kinaze.

Proteinele fosforilate sunt defosforilate sub acțiunea unor **fosfataze**, enzime care stopează acțiunea kinazelor. Calcineurina, o fosfatază stimulată de Ca^{2+} , activează factorul de transcripție NFAT care favorizează hipertrofia celulelor musculare netede vasculare și activarea limfocitelor T.

Factorii de transcripție ($\rightarrow A9$) reglează sinteza de noi proteine. Aceștia pătrund în nucleu și se leagă de secvențele ADN corespondente, controlând astfel expresia genică. Factorii de transcripție pot fi reglați prin fosforilare (vezi mai sus).

În mod similar, degradarea proteinelor se află sub control strict. Peptidul semnal ubiquitina se atașează de proteinele corespondente cu ajutorul **ubiquitin ligazelor**. Proteinele ubiquitinate sunt degradate la nivelul proteazomilor. Reglarea ubiquitin ligazelor include fosforilarea.

Acidul arahidonic, un acid gras polinesaturat, poate fi disociat din lipidele membranare, inclusiv DAG, de către *fosfolipaza A* ($\rightarrow A10$). Acidul arahidonic ca atare are unele efecte la nivel celular (e.g. asupra canalelor ionice), dar sub acțiunea **ciclooxigenazei** poate fi transformat în *prostaglandine* și *tromboxan*, care își exercită efectele prin activarea adenilat-ciclazei și guanilat-ciclazei. Acidul arahidonic poate fi transformat și în *leucotriene* sub acțiunea **lipooxigenazei**. Prostaglandinele și leucotrienele au funcții importante mai ales în procesele inflamatorii ($\rightarrow p. 52$ ff.) și joacă rol atât de mesageri intracelulari, cât și de mediatori extracelulari ($\rightarrow p. 318$). **Inhibitorii lipooxigenazei** și ai **ciclooxigenazei**, utilizați frecvent ca agenți terapeutici (e.g. ca inhibitori ai inflamației și agregării plachetare), inhibă formarea leucotrienelor și a prostaglandinelor.

Unii mediatori (e.g. factorul de necroză tumorală [TNF] și ligandul CD95 [Fas/Apo1]) activează **sfingomielinaza** acidă, care catalizează formarea *ceramidei* din sfingomielină ($\rightarrow A11$). Ceramida declanșează o serie de efecte celulare, cum sunt activarea proteinelor G mici (e.g. Ras), a kinazelor, fosfatazelor și caspazelor – proteaze care clevează proteinele la nivelul regiunilor cistein-aspertat. Efectele ceramidelor sunt importante mai ales în transmiterea semnalului în apoptoză ($\rightarrow p. 14$).

Hormonii steroidieni (glucocorticoizi, aldosteron, hormoni sexuali), hormonii tiroidieni (TR), calcitriolul (VDR), retinoizii (RAR) și lipidele (PPAR) se leagă de *proteine receptor intracelulare (citosolice sau nucleare)* ($\rightarrow A12$). Complexul hormon-receptor format se atașează de ADN-ul din nucleul celular, reglând astfel sinteza proteică.