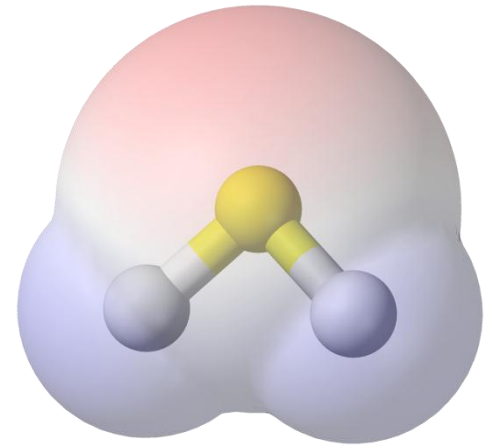


**Rolul de mediator chimic  
al Hidrogenului Sulfurat  
( $H_2S$ )**

# Proprietăți fizico-chimice

- Masă molară: 34 g/mol
- $\text{H}_2\text{S} \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HS}^- \leftrightarrow 2\text{H}^+ + \text{S}^{2-}$
- La pH fiziologic predomină forma
- Solubil în atât în apă cât și în membrane biologice
- În cantități mari e toxic – inhibă puternic citocrom c oxidaza mitocondrială



# Surse fiziologice și farmaceutice de $H_2S$

- Metabolismul compușilor cu sulf, mai ales aminoacizii
  - Homocisteină (Hcys)
  - Cisteină (Cys)
  - Cistationină
  - Cistină

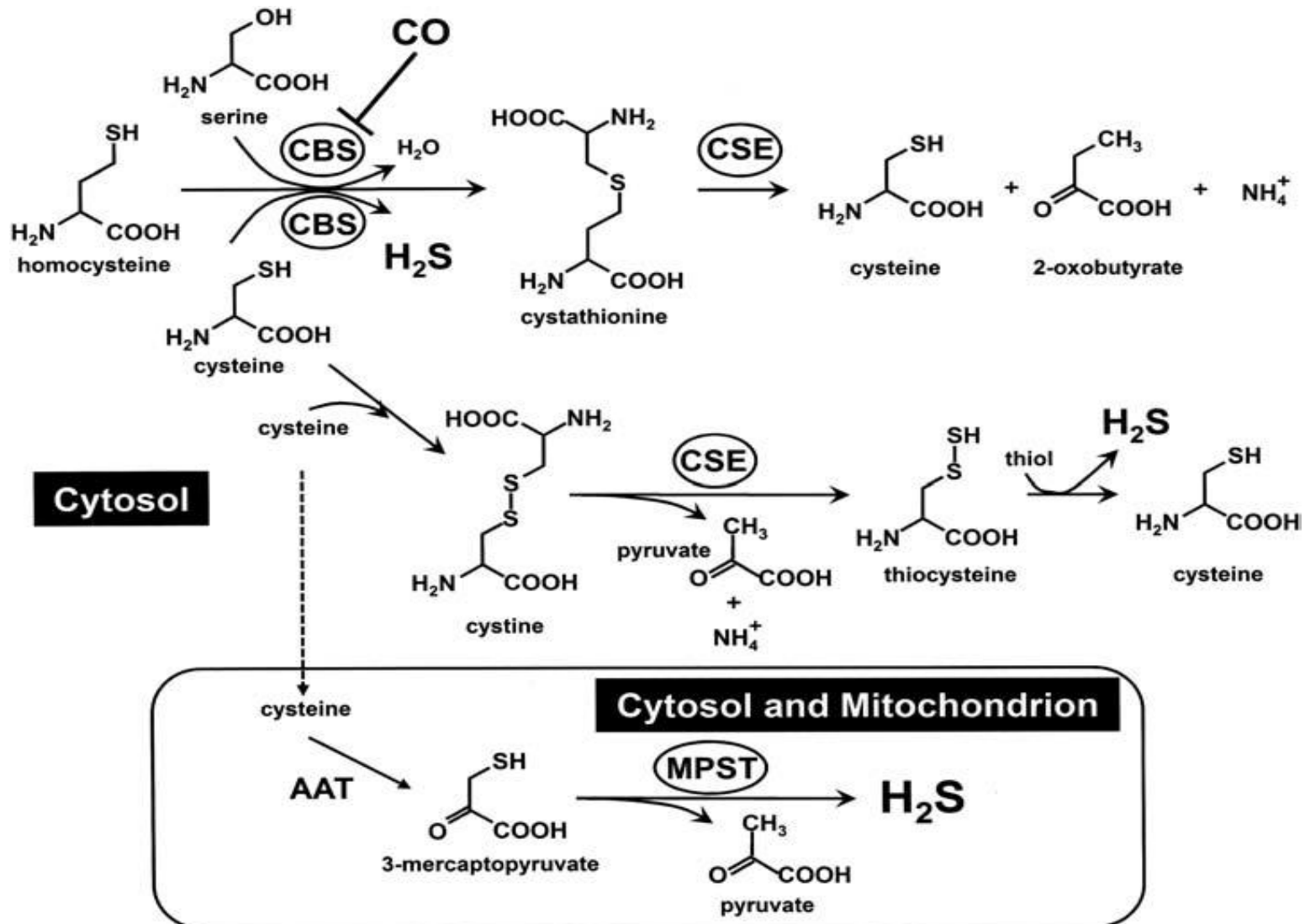
- Enzimele implicate:

- Cistationin beta-sintază (CBS)
- Cistationin gama-liază (CSE)
- Mercaptopiruvat sulfur-transferază (MPST)
- Aspartat amino-transferază (ASAT)



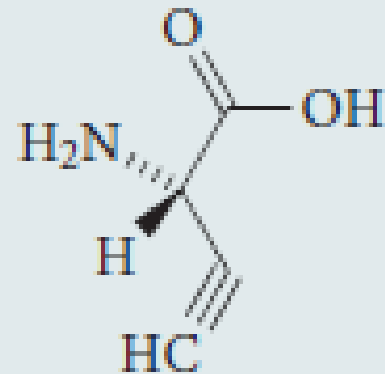
- Ficat, Rinichi, sist. Cardiovascular, Creier
- NaHS,  $Na_2S$ , derivați cu grupări donatoare de sulf ai medicamentelor actuale

# Surse fiziologice de H<sub>2</sub>S

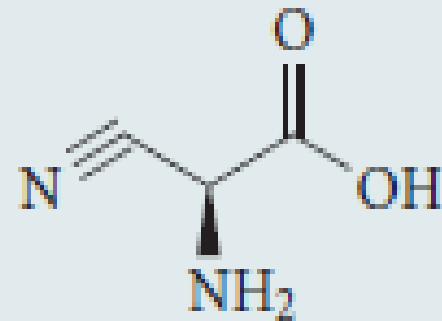


# Inhibitori ai sintezei H<sub>2</sub>S

- propargilglicină



- β-cianoalanină

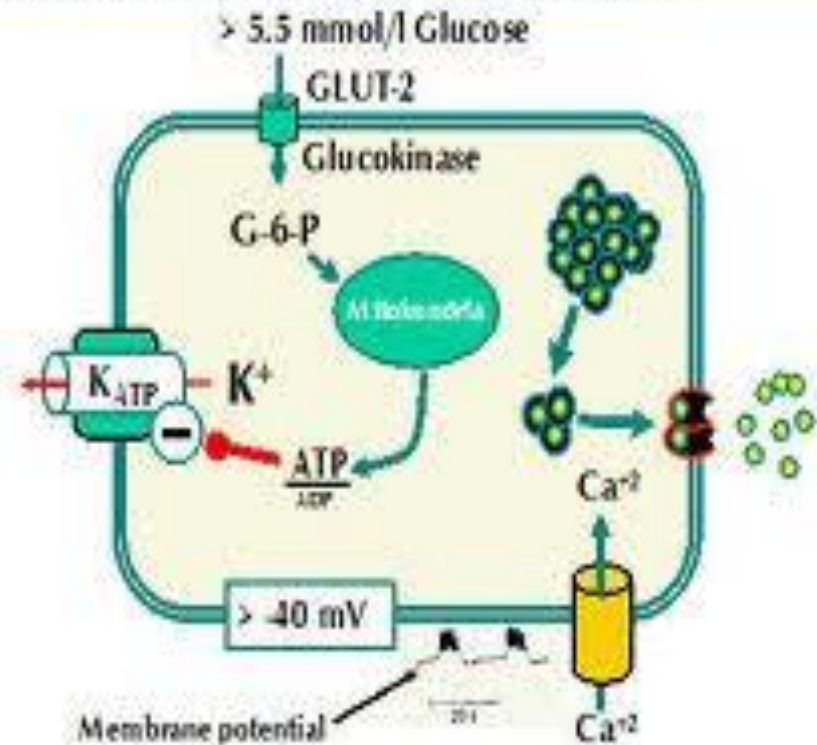




# Efectele H<sub>2</sub>S – Generalități

- La concentrații mici, poate "curăța" SRO și SRN
- Fiziologic, este un activator al canalelor K<sub>ATP</sub> (resturi de Cys ale subunității SUR)
- canalele K<sub>ATP</sub> contrabalansează influxul de cationi din afara celulei; întârzie/previn depolarizarea.

## Ionic Control of Insulin Secretion

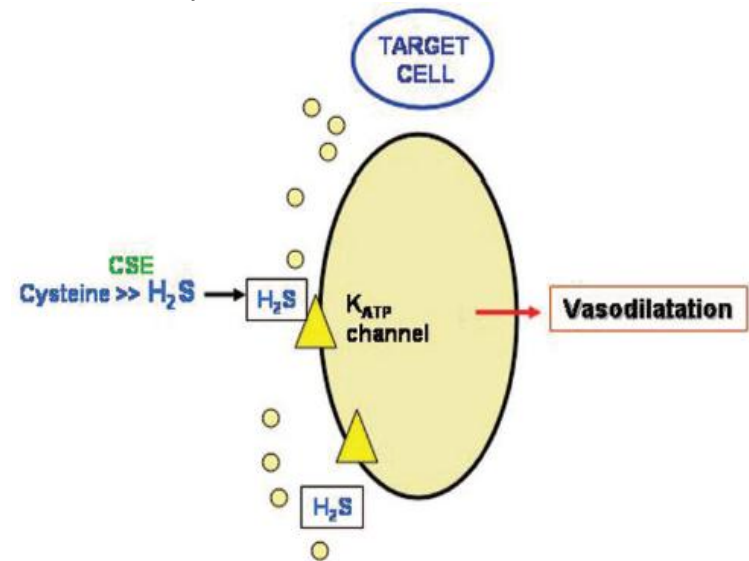


# Alte efecte ale H<sub>2</sub>S (1,2)

- SNC: reduce frecvența PA (Receptorii NMDA)
- Pro-/antiinflamator
- Secreția insulinei
- Gastro-intestinal
- Hemoragii

# Efectele CV ale H<sub>2</sub>S

- Reduce presiunea arterială și tonusul vascular
  - NaHS
  - L-cisteină
  - PAG
  - inhibitori ai NOS, sGC, COX; păstrarea efectelor
  - În celule "fiziologice" tratate cu inhibitori ai CSE (PAG) se reduce efluxul de potasiu=> există o acțiune de fond, fiziologică, a H<sub>2</sub>S în celule



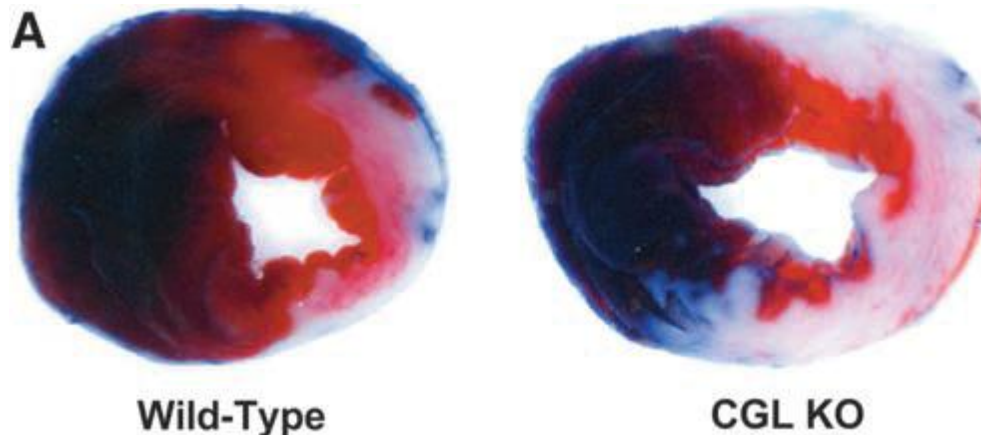


# Modele animale

- Șobolani cu Hta -> nivel scăzut de H<sub>2</sub>S plasmatic și al CSE ARNm
- Șobolani control (Wistar-Kyoto) tratați cu PAG prezintă creșterea tensiunii arteriale și o scădere a H<sub>2</sub>S

# Efectele CV ale H<sub>2</sub>S

- **Inotrop și cronotrop negativ**
  - aceste efecte sunt prevenite de glibenclamidă – inhibitor (închide) canalele K<sub>ATP</sub>
- **Participă la preconditionarea miocardului**
  - limitează zonele de necroză în infarcte miocardice
  - îmbunătățește supraviețuirea la 24 de ore (evidențiat pe modele animale CSE<sup>-/-</sup> și CSE<sup>+/+</sup>)



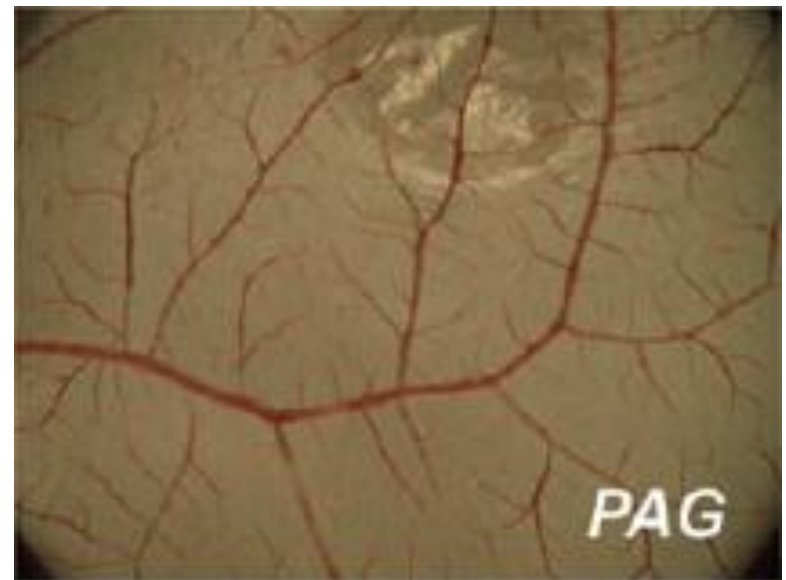
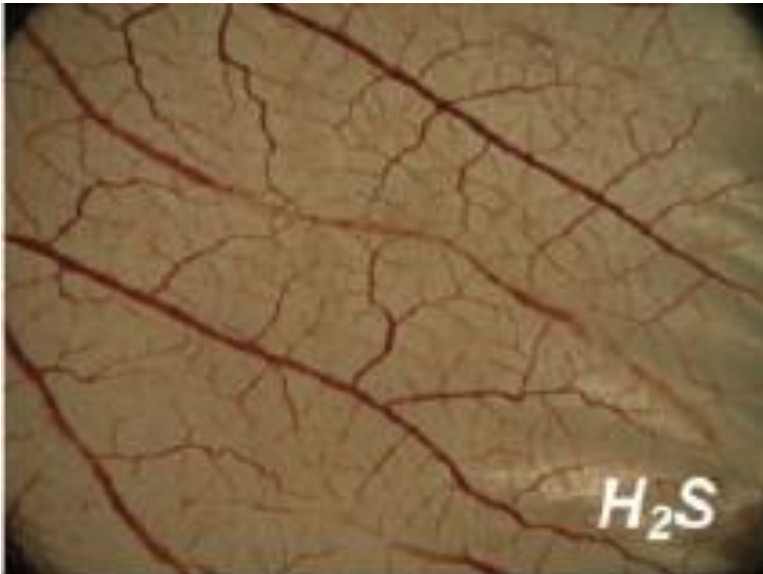
# Efectele CV ale H<sub>2</sub>S

- **Angiogeneza**

- MAPK, VEGF

- promovează vindecarea plăgilor (evidențiat pe modele animale CSE <sup>-/-</sup> și CSE <sup>+/+</sup>)

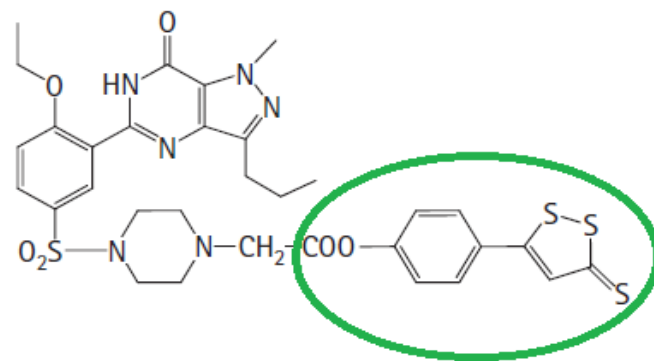
- stimularea/inhibarea producerii de H<sub>2</sub>S



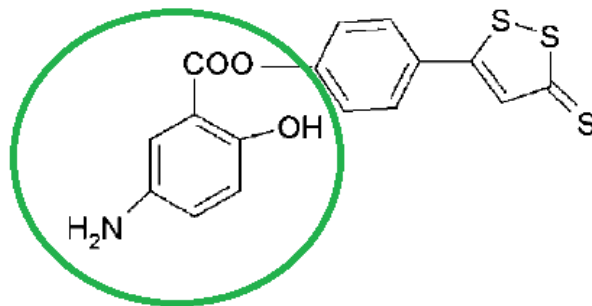
# Abordări farmacologice

- Administrare  $H_2S$  sau donori ai acestuia
- Administrarea de inhibitori ai CBS sau CSE
- Generarea unor produse farmaceutice ce eliberează  $H_2S$

- derivați de sildenafil



- derivați de mesalazină



# Bibliografie

- Szabo C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 6: 917–935, 2007.
- Lowicka E. and Beltowski J. Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S): the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacol Rep* 59:4–24, 2007.
- Calvert J., Coetzee W., Lefer D. Novel Insights Into Hydrogen Sulfide–Mediated Cytoprotection. *ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING*, Volume 12, Number 10, 2010
- Papapetropoulos A. et al, Hydrogen sulfide is an endogenous stimulator of angiogenesis, *PNAS*, 21972-21977, vol. 106, no. 51, 2009.
- Benavides GA, Squadrito GL, Mills RW, et al. Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2007;104:17977-17982.