

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا



RESPIRATORY SYSTEM

HAYAT BATCH

SUBJECT : Biochemistry

LEC NO. : 1

DONE BY : Mofeed&Osama

Respiratory distress syndrome (RDS)

**α 1-Antitrypsin (α 1- antiproteinase)
deficiency**

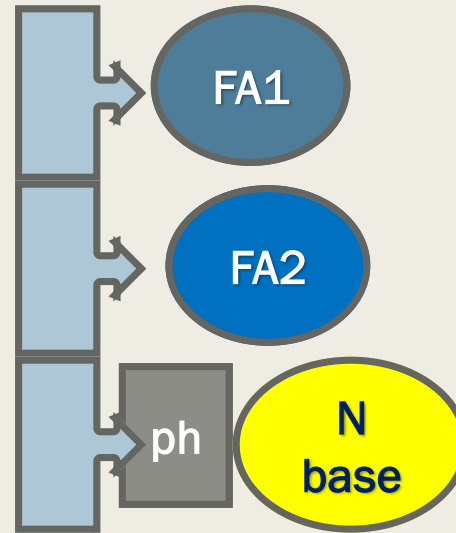
Cystic fibrosis

By

Dr. Wasaa Bayoumie El Gazzar

Phospholipids

لازم نعرف تركيبه عشان حيدخل بتركيب component
مهم جدا اسمه Lung surfactant الي لو نقص
حيدخلني بالRDS



back bone
↓

Alcohol + FA (s) + phosphate + base

If the alcohol is glycerol → **Glycerophospholipids = phosphoglycerides**

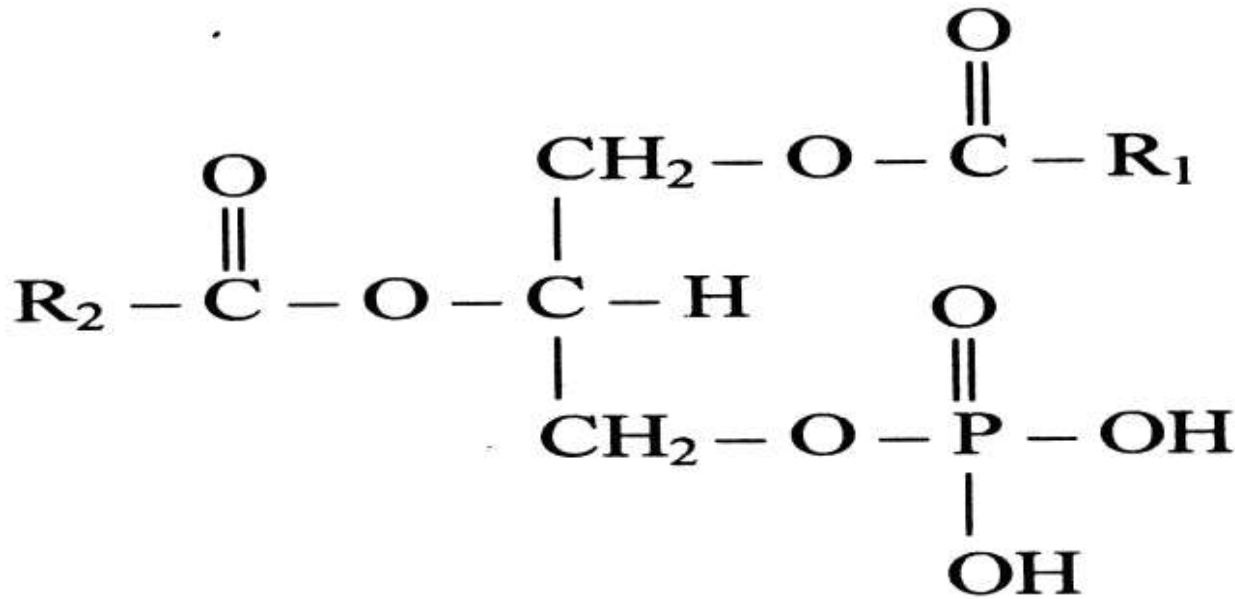
If the alcohol is sphingosine → **Sphingomyelins**

Phosphatidic acid:

أبسط نوع

- This is the simplest phosphoglyceride, and is the precursor of the other members of this group.

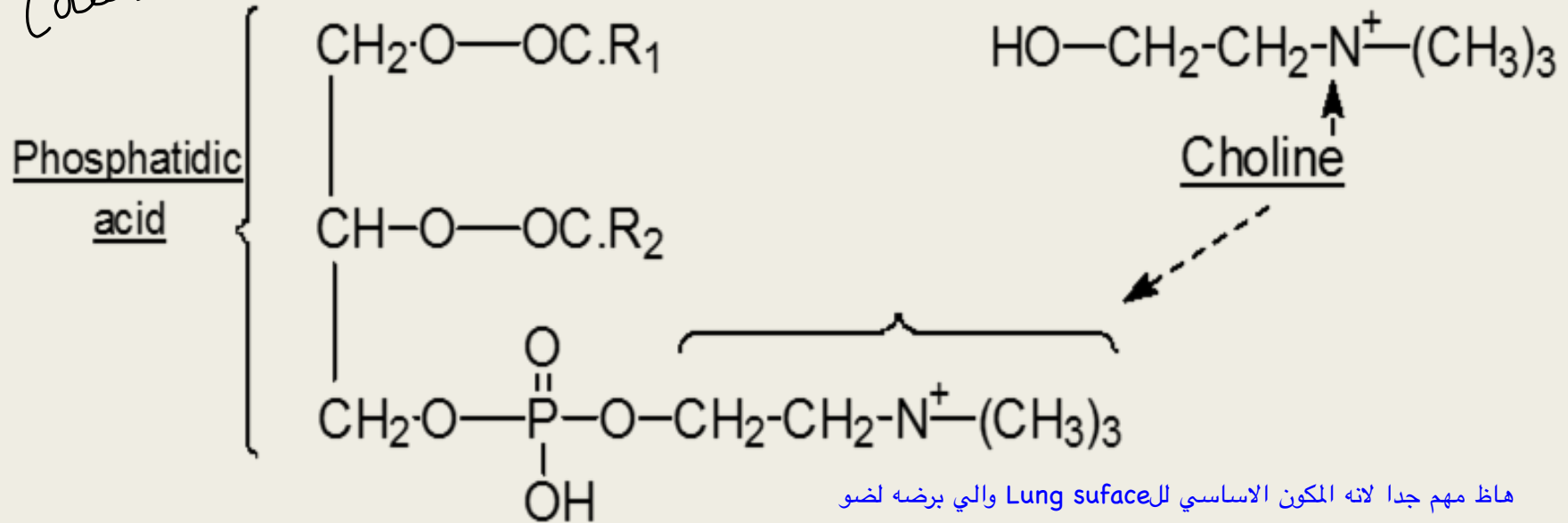
و منه صيغتي كثير members as phospholipids



Phosphatidylcholine (lecithin):

- The phosphate group of phosphatidic acid was esterified with choline

حامي الالوانه يبقوا lining لل Alveoli ← في نتايجها بيمر collaps (تفند)



Lecithin

هاظ مهم جدا لانه المكون الاساسي لل Lung surface والي برضه لضو نقص حيسبب RSD

هاي المادة بتعمل lining لل Alveoli الي لو غابت حيصير collaps الها حيعني حتسكر

Dipalmitoyl-phosphatidylcholine

إلي بتطلع حافظ النوع

(DPPC or dipalmitoylecithin)

- In DPPC, positions 1 and 2 on the glycerol are occupied by **palmitate**.
- DPPC, made and secreted by granular pneumocytes (Type II pneumocytes), is the major lipid component of lung surfactant (the extracellular layer lining the alveoli).
الضئاء الصبغت لل lung
- Lung surfactant is composed mainly of lipid with some proteins and carbohydrate. Surfactant activity is largely attributed to DPPC , which is synthesized shortly before parturition in full-term infants.
متى بيتم تصنيعه؟

يعني قبل الولادة بعينه بسيطه بالطفله
ينزل قبل مو مده
سئل من ابي

هل داخل بتركيبة بس lipids?

لا طبعا داخل بترمييه بروتينات وكربوهيدرات وداخل فيه phospholipids ثانية بس ال DPPL اهم واحد فيهم يعني خواص ال lung surfactant ترجع اهم

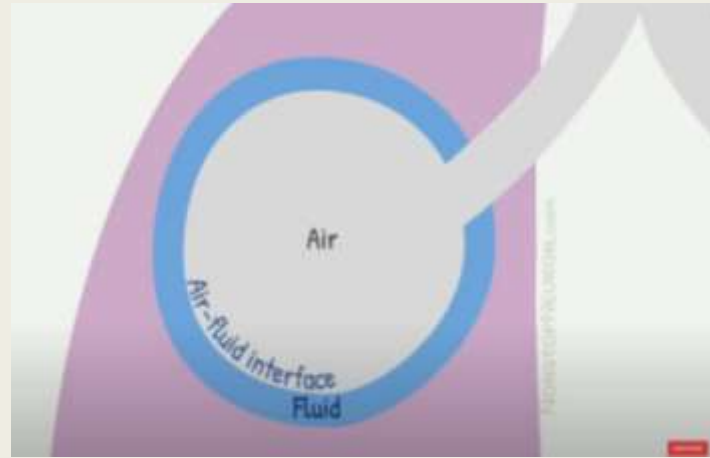
- Surfactant serves to decrease the surface tension of this fluid layer, reducing the pressure needed to reinflate alveoli, thereby preventing alveolar **collapse** (atelectasis).

الاطفال إلى بينزلوا قبل موسم ما يبلغموا انهم يكونوا surfactant ولا يلحف يطلع DPPL

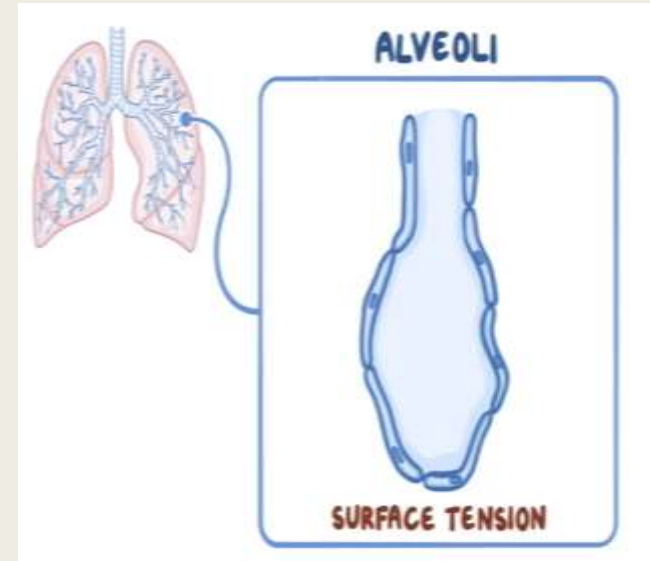
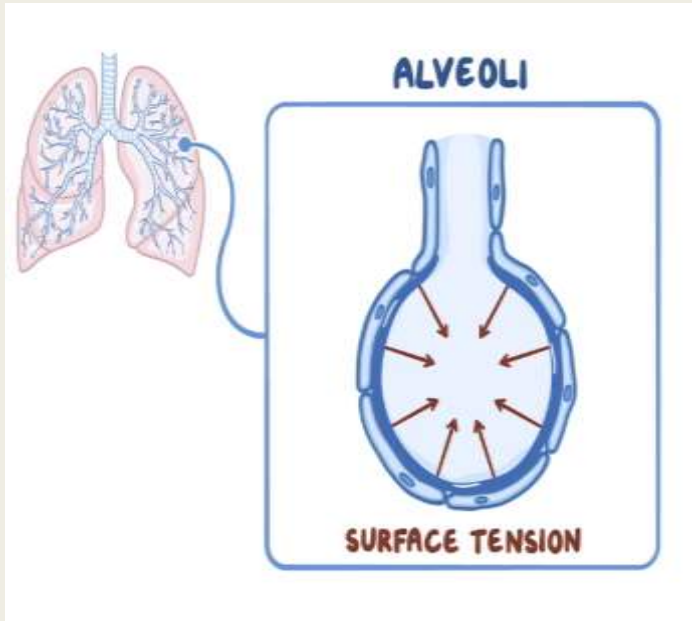
- **Respiratory distress syndrome (RDS)** in pre-term infants is associated with **insufficient surfactant production**, and is a significant cause of neonatal deaths in western countries.

هسا شو فايده ال lung surfactant?

فاكرين زمان لما كنا نجيب كاسة مياه ونجيب دبوس رفيع قوي ونجي نحطه بحذر على سطح المياه كنا نلاقي هاظ الدبوس طلع على سطح المياه ما بينزل لتحت ليه؟ لانه المياه وفي هرا فوقها air water interface نلاقي جزيئات المي صار بينها attraction وعاملة water tension منعت الدبوس انه ينزل لتحت طيب عشان نغرقه شو كنا نعمل؟ نحط نقطة زيت على سطح المياه فا بطل عندي air water interface فا الدبوس نزل لتحت هسا كل هاظ عشان اقلك انه ال surfactant هو نقطة الزيت هاي ويمنع air water interface وحيمنع انه ال alveoli يصير اله collaps وطبعا تتنفس عادي وما تحتاج تبذل جهاز زيادة



لما نتطلع على ال Alveoli حنلاقي fluid مبطن لهاي
 ال Alveoli طيب مش احنا متفقين انه لما يكون في air
 water interface يعني القصد لما يكون في مياه وفي هوا
 هسا هاي ال Alveoli مليانة هوا وبيكون فيه air water
 interface بلاقي water molucles بينها attraction
 بتمسك ببعض وبتشد بعضها وبتحاول تسكر ال Alveoli فا
 بنلاقي شكل ال Alveoli من ال surface tension الي هو
 نتيجة ال attraction بين جزيئات المي فا بنلاقيها لل Alveoli
 سكرت وصار الها collaps بالشكل دا فا المرض اسمه
 atelectasis



- **Note** : Lung maturity of the fetus can be gauged by determining the ratio of DPPC to sphingomyelin , usually written as **L(lecithin)/S ratio**, in amniotic fluid. **A ratio of 2 or above is evidence of maturity**, because it reflects the **major shift from sphingomyelin to DPPC synthesis** that occurs in the **pneumocytes** (alveolar cells) at about **32 weeks of gestation**.

L/s لما يكون 2 وأعلى
هو sphingomyelin
إنتاجه normal بس ال
lecithin بكون إنتاجه

لنفترض انه في ام داخلة حتولد بدري لاي سبب كان احنا
عايزين نتطمئن على ال lung surfactant تبعت ال fetus فا
حنعمل ايه؟
حنعمل test بسيط جدا اسمه L/s ratio الطبيعي بجي قبل
الولادة علطول بيطلع sphingomyelin عادي بس بيكون زايد

معلومة مهمة : ال insulin بيقلل تصنيع ال surfactant وده بفسر ليه الأم ال diabetic الي
مش عامله control لل glucose level بتاعها الطفل بتاعها بيتولد ومعه RDS
طيب ليه هيك بصير ؟ طيب لما الأم تاخذ insulin هو doesnt cross
placenta فيكيف رح يصير الأم لما يكون عندها hyperglycemia ال
glucose cross placenta ف ال baby رح يصير عندو
hyperglycemia فبتالي جسم الببسي رح يفرز insulin ورح يصير
عنده hyperinsulinemia بسبب ال hyperglycemia الي أجه من أمه
وهيك بيتولد ومعه RDS

قبل الولادة ببطيء الام glucocorticoids وحافظ حيسا بال lung maturation

- Lung maturation can be accelerated by giving the mother glucocorticoids shortly before delivery.
- Administration of natural or synthetic surfactant (by intratracheal instillation) is also used in prevention and treatment of infants RDS. نفسه الالسي
- Respiratory distress syndrome due to an insufficient amount of surfactant can also occur in adults whose surfactant-producing pneumocytes have been damaged or destroyed, for example, as an adverse side effect of immunosuppressive medication or chemotherapeutic drug use.

طبعا مئو بسى بالاطفال بغيره ممكن تهيير كماء بال adult

α_1 -Antitrypsin (α_1 - antiproteinase)

- It is the chief α_1 - globulin.
- Increases during inflammations and in malignancy, and hence the name acute phase proteins or acute phase reactants.
- α_1 - antiproteinase, is produced by the hepatocytes and macrophages. It forms complexes with plasma serine proteases (trypsin and elastase), inhibiting their activity.

لقينا انه ال alpha1-globulin بتزيد في حالات ال inflammation and malignancy عشان هيك

ال alpha1-antiproteinase بيطلع من ال hepatocytes وال macrophage وبيعمل complexes وبينسك ال plasma proteases يعني انزيم بيكسر البروتينات وهاظ الانزيم بيكسرها للبروتينات باماكن وعود ال serine ما بتهمنا كثير المهم انه ال alpha1-antiproteinase بيروح يمسك الانزيمات اللي بتكسر البروتينات وهما ال trypsin وال elastase ويوقف عملهم

- When lung infection occurs, the lungs become infiltrated with polymorphonuclear leukocytes to combat infection.
- These leukocytes secrete elastase enzyme to help clear products of infection; excess elastase activity is checked by α_1 -antitrypsin. Thus, deficiency of this protein causes damage to lung tissue, leading to emphysema.
- Smoking inactivates α_1 -antitrypsin, which explains the occurrence of emphysema in smokers.

الantitrypsin هاظ بمثابة نقطة تفتيش على زيادة
elastase عشان تمنع انه يزيد عن حده لانه لو زاد حيخص
على الinfection ويروح داخل على الlung tissue ويكسر
الelastia اللي موجود فيها

لازم الجينين يكون فيهم خلل

Cystic fibrosis



بارخ جدا بيصيب
اعضاء كثيرة
بالجسم

- It is an inherited **autosomal recessive disorder**
- Characterized by:
 - **Chronic bacterial infections of the airways and sinuses,**
 - **Fat maldigestion due to pancreatic exocrine insufficiency,**
Not Sterile
 - **Infertility in males due to abnormal development of the vas deferens,**
 - **Elevated levels of chloride in sweat (>60mmol /L). Diagnostic test**

ترجمة الكلام
بايخ جدا بيصيب
أعضاء كثيرة
بالجسم

البنكرياسي بيصدمه مش يحارص يفرج
البنكرياسي
اللازمة لتعمل الدموت



- The cystic fibrosis gene known as CFTR occurs on chromosome 7 and encode a protein of 1480 amino acids, named cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR), a cyclic AMP-regulated CL⁻ channel.
بينيظم دخول وخروج اكلوريد chloride
- An abnormality of membrane CL⁻ permeability is believed to result in the increased viscosity of many bodily secretions.
- CFTR is involved in production of sweat, digestive fluids, and mucus. When CFTR is not functional, secretions which are usually thin instead become thick

- The commonest mutation in the CFTR gene is deletion of three bases, resulting in loss of **residue 508, a phenylalanine** so the mutant allele is three bases shorter than the normal allele , it is possible to distinguish them from each other by the **size of the PCR products** obtained by amplifying that portion of the DNA.
- The name '**cystic fibrosis**' refers to the **characteristic fibrosis and cysts that form within the pancreas**.



مشاكل هاذ الجين؟ اكثر اشى بتصير بثلاث قواعد بالجين هاذ بيصير الهم
حذف ويختلفوا من الجين واحتا عارفين انه كل ثلاث قواعد بيعطوني A.A واحد فا
لما يروحوا يعني في A.A راح وهو يلي رقمه 508 اللي المفروض يكون

كيف أميّز بين الnormal والabnormal ؟ بسيطة نعمل PCR (بيذكرني فاينل
الجيناتكس 😊) ال abnormal يكون اقل عن الnormal ب3 amino acid

- The most serious and life threatening complication is recurrent pulmonary infections due to overgrowth of various pathogens in the viscous secretions of the respiratory tract.
- The most current theory suggests that defective ion transport leads to dehydration in the airway epithelia, thickening mucus.
- In airway epithelial cells, the cilia exist in between the cell's apical surface and mucus in a layer known as airway surface liquid (ASL).

كيف المرض خطير وممكن يموت ؟ ببساطة الlung
فيها fluid و mucus ف viscosity الي نسبة
محددة علشان ال cilia تتحرك براحتها ال cilia كثير
مهمة بتعمل protect للجسم من الinfection وهيك
فلما تزيد viscosity رح تمنع ال cilia من الحركة
مما يؤدي انه البكتيريا بتصير فايته طالعة (بوابة بدون
بواب) سداح مداح 🤔 وبتكون راحت عليك يا عزيزي

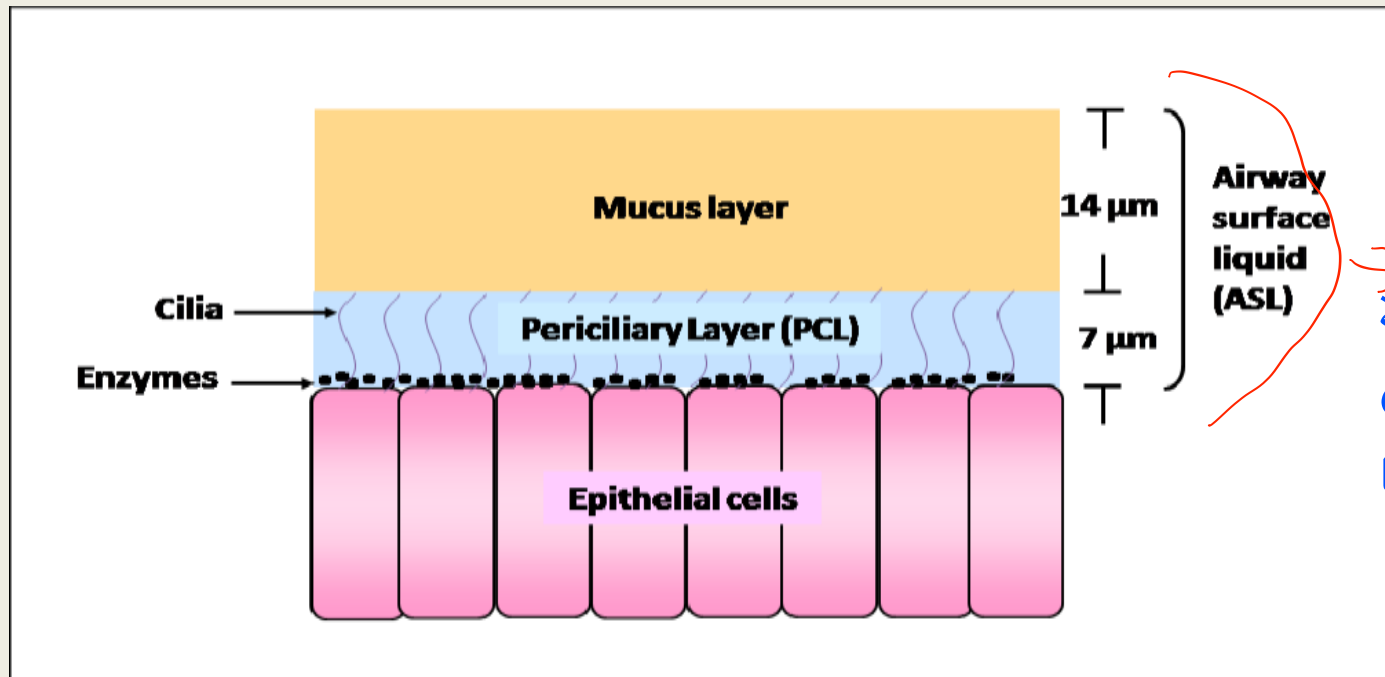


Figure 11: Layer structure of airway surface fluid (ASL) in human lungs. ASL is composed of two major layers: the mucus layer and the periciliary layer (PCL). PCL has similar thickness as cilia, which is about 7 micron. Mucus layer is approximately twice as thick as PCL.

لازم تكون
viscosity
تبعثهم مناسبة
عشان ال cilia
تتحرك براحتها

The airway surface liquid consists of a layer termed the periciliary liquid layer and an overlying gel layer termed the mucus layer. The periciliary liquid layer is so named as it surrounds the cilia and lies on top of the surface epithelium.

- The flow of ions from the cell and into this layer is determined by ion channels such as CFTR.
- CFTR not only allows chloride ions to be drawn from the cell and into the ASL, but it also regulates another channel called **ENaC** (**Epithelial Sodium Channel**), which allows sodium ions to leave the ASL and enter the respiratory epithelium.
- Epithelial sodium channels facilitate Na^+ reabsorption across the apical membranes of epithelia in the respiratory and reproductive tracts and exocrine glands.
- CFTR normally inhibits this channel, but if the CFTR is defective, then sodium flows freely from the ASL and into the cell.

الدكتور شرحت الصورة الأخيرة والمرت على السلايدز مرور الكرام

شرحهم آخر سلايد



- As water follows sodium, the depth of ASL will be depleted and the cilia will be left in the mucous layer. As cilia cannot effectively move in a thick, viscous environment, mucociliary clearance is deficient and a buildup of mucus occurs, clogging small airways.
- The accumulation of more viscous, nutrient-rich mucus in the lungs allows bacteria to hide from the body's immune system, causing repeated respiratory infections.
- The presence of the same CFTR proteins in pancreatic duct and skin cells also cause symptoms in these systems.

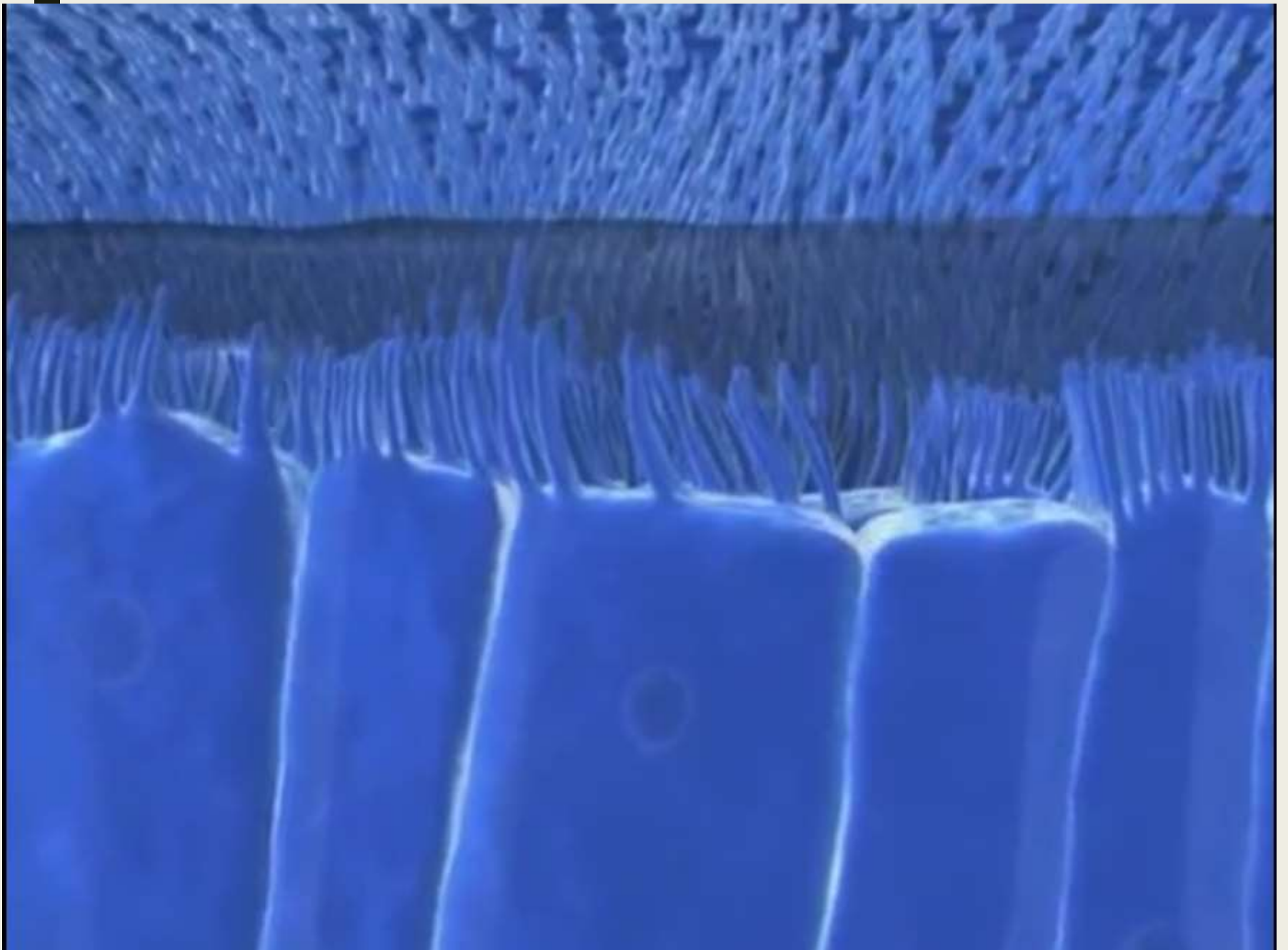
شرحهم آخر سلايد

آل mechanism الي نشرحت تحت ال sweet gland عكسها بالظبط

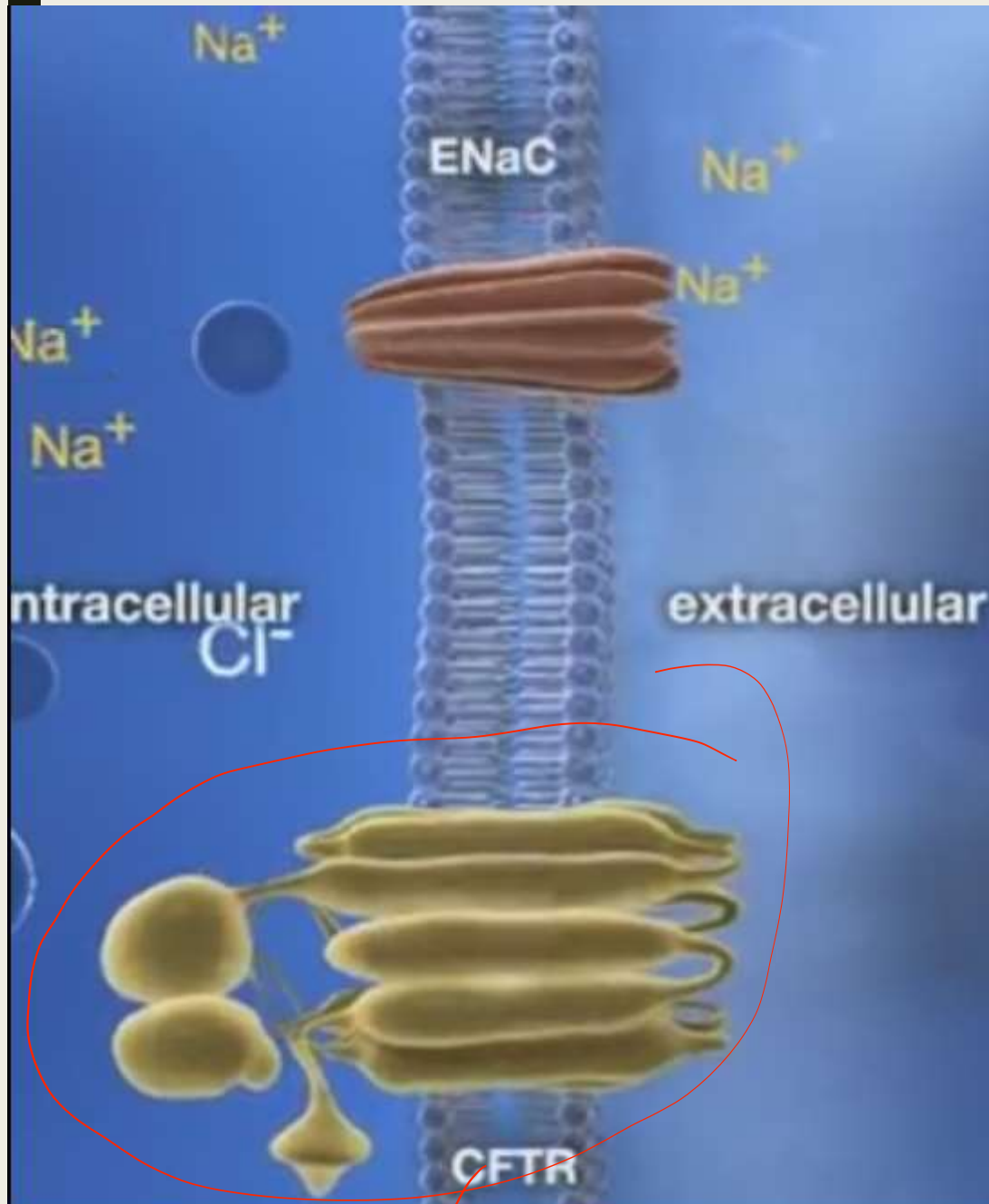


- Defective CFTR results in decreased secretion of chloride and increased reabsorption of sodium and water across epithelial cells. The resultant reduced height of epithelial lining fluid and decreased hydration of mucus results in mucus that is stickier to bacteria, which promotes infection and inflammation.

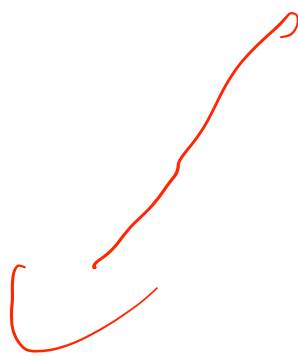




هاي ال mechanism تخص
ال lung لحالها



الشرح
فهم
الشرح



أنا عندي دوت ال cell membrane لوحدة من ال epithelial cell ال CFTR

TRANS MEMBRANE PROTEIN

هو المفروض بيعمل إيه بينضم دخول وخروج ال Cl بال epithelial cell بيعمل إيه بالضبط
بيخرج ال Cl من. Intracellular لل extracellular

(ASL). في فوق 🙌 إلا epithelial sodium Chanel بتدخل الصوديوم لجوى . In

ال normal ال CFTR الو inhibitory effect على sodium Chanel

لما يكون CFTR بايز مارح يقدر يخرج Cl أو يكون الو inhibitory effect على

ال sodium Chanel

فرح يتراكم الصوديوم والكلور جوا ال cell والصوديوم بالطبيعي عندو قدرة على سحب الماء

فرح ينتقل الماء من ال (ASL) extra لل intra وهذا رح يعمل dehydration لل ASL

فوردت ال viscosity بتاعته