

soldează cu ameliorarea contracțiilor miocardului, ce trasează noi oportunități în diversificarea spectrului medicamentelor utilizate în tratamentul infarctului miocardului sau a altor afecțiuni cu dereglări ale contracției miocardului.

Concluzii

Apelina este ligandul endogen pentru receptroul cuplat cu proteine G APJ. Calea de semnalizare declanșată de această peptidă este larg reprezentată în inima și vasele sangvine, și se conturează ca un reglator important al homeostaziei cardiovasculare. În modelele preclinice, apelina cauzează vasodilatație dependent de oxidul nitric, reduce pre- și postsarcina ventriculului stâng, și crește contractilitatea cardiacă la șobolani sănătoși și cu insuficiență cardiacă. Semnalizarea apelină-APJ, de asemenea, atenuază dereglările ischemice ale miocardului și menține performanțele cordului în procesul de îmbătrânire și supraîncărcare cronică de presiune. Diminuarea cantității de apelină și a exprimării receptorului APJ corelează cu scăderea funcției cardiace, fenomenul relevând posibilitatea implicării patogenetice a sistemului apelină-APJ în diverse afecțiuni și stări patologice.

În prezent studiile acestui system la oameni sunt limitate, dar s-au stabilit modificări ale apelinei și expresiei APJ la pacienții cu insuficiență cardiac cronică. Astfel, este certă necesitatea investigației detaliate clinice pentru a stabili rolul apelin în fiziologia și fiziopatologia sistemului cardiovascular uman și pentru a determina potențialul therapeutic al sistemului apelină-APJ la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare.

Bibliografie

1. Ashley E.A., Powers J., Chen M., Kundu R. The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovascular Research*. 2005, vol. 65, p. 73-82
2. Chandrasekaran B., Dar O., McDonagh T. The role of apelin in cardiovascular function and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10(8): 725-732
3. O'Shea M., Tatemoto K., Zou M., et al. Regulatory Peptides. *Endocrinol FEBS*, 2003, vol. 146, pp. 231
4. O'Dowd B., Heiber M., Chan A., Heng H., Tsui L., Kennedy J., et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene*. 1993; 136 (1-2): 355-60
5. Tatemoto K., Hosoya M., Habata Y., Fujino M. et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1998; 251 (2): 471-6.
6. Ueno H.K., Yamada Y. Spatial and temporal role of the apelin/system in the caliber size regulation of blood vessels during angiogenesis. *The Embo Journal*, 2008, nr. 27, p. 534-552

RELAXINA

Veronica Motriuc, Ina Marian

(Coordonator științific: dr, conf.univesitar, Olga Tagadiuc)
Catedra Biochimie USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Relaxin

The twentieth century was characterized by a focus on research of biologically active proteins and peptides. As a result a number of peptides with heterogeneous structures, properties and functions, but with important implications in metabolism and functions of various organs and tissues have been found and studied. The relaxin and insulin-like peptides form such a group of peptides which affects the functions of cardiovascular, urogenital, central nervous systems etc.

Rezumat

Secolul XX s-a caracterizat printr-o atenție sporită acordată cercetării proteinelor și peptidelor biologic active. În rezultat au fost descoperite și studiate un șir de peptide neomogene ca structură, proprietăți și funcții, dar cu implicații deosebite în metabolismul și realizarea funcțiilor diferitor organe și țesuturi. Un grup de asemenea compuși peptidici îl constituie familia relaxinei și a peptidelor similare insulinei, care influențează activitatea sistemelor cardiovascular, urogenital, sistemului nervos central etc.

Actualitatea temei

Relaxinele sunt un grup de hormonoizi înrudiți structural cu insulina, ce au fost descoperiți în 1926 de Frederick Hisaw, care a observat că la injectarea serului de la femelele de cobai gravide la iepuri virgini are loc alungirea semnificativă a ligamentului interpubic. Modificarea a fost atribuită stimulării metabolismului colagenului de către un compus necunoscut, care ulterior s-a stabilit a fi relaxina [4]. Cercetările ulterioare au conturat un spectru foarte variat și polivalent de acțiuni ale compusului asupra metabolismului și funcțiilor diferitor organe și țesuturi.

Scopul

Studiul a avut ca scop realizarea unui sumar literar referitor la particularitățile structurii, proprietăților și funcțiilor relaxinelor în condiții fiziologice și rolul lor în diverse afecțiuni.

Rezultate și discuții

Relaxina este un hormonoid de natură peptidică cu masa moleculară de cca 6000Da, a cărui structură este înrudită cu cea a insulinei. Acest grup de hormoni polipeptidici cuprinde:

- trei relaxine diferite: relaxina1; relaxina2 și relaxina3;
- moleculele înrudite insulinei: INSL3, INSL4, INSL5, INSL6 [2].

Structura tuturor reprezentanților acestei familii este analogică și similară structurii insulinei (fig. 1). Toate relaxinele sunt formate din două lanțuri peptidice – α și β . Astfel, relaxina 1 este constituită dintr-un lanț α cu 24 aminoacizi și un lanț β cu 32 aminoacizi, iar relaxina 2 – dintr-un lanț α cu 24 aminoacizi și unul β cu 33 aminoacizi. Lanțurile α și β ale relaxinei sunt legate prin două punți disulfurice, o a treia punte, intracatenară, aparținând exclusiv lanțului α [5].

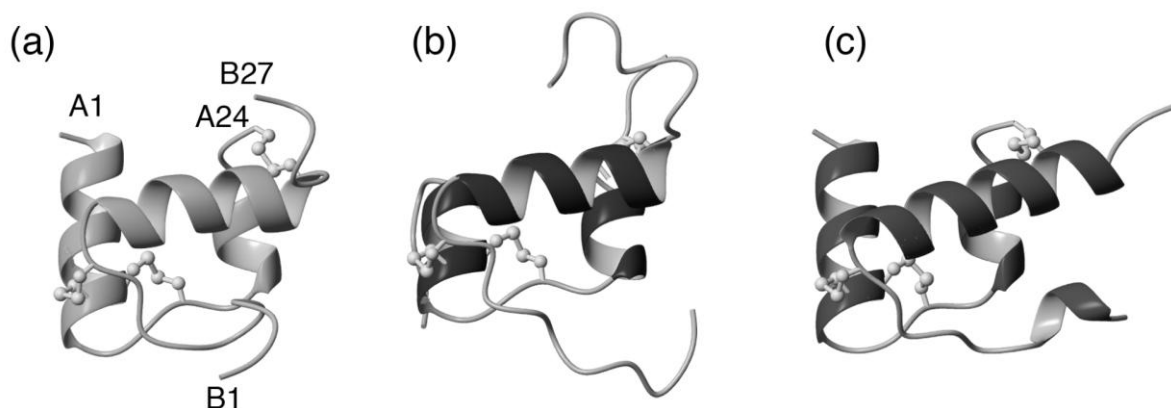


Fig. 1. Structura 3D a RLX3 (a), INSL3 (b) și RLX2 (c).

Sucesiunea aminoacizilor în structura primară a diferitor relaxine variază în proporție de 50%, existând și un număr impunător de radicali conservați (invarianti). Astfel, în toate tipurile de relaxină în catenele α sunt conservați radicalii Cis în pozițiile 10, 11 și 15, Gli în poziția 14, Liz în pozițiile 9 și 17 și Arg în pozițiile 18 și 22. În catenele β invarianti sunt radicalii Gli în pozițiile 12 și 24 se află glicina și Arg în pozițiile 13 și 17. Astfel, toate formele de relaxina conțin un număr considerabil de aminoacizi diaminomonocarboxilici, bazici, ce determină un pI în mediu puternic bazic – între 9 și 11 [6].

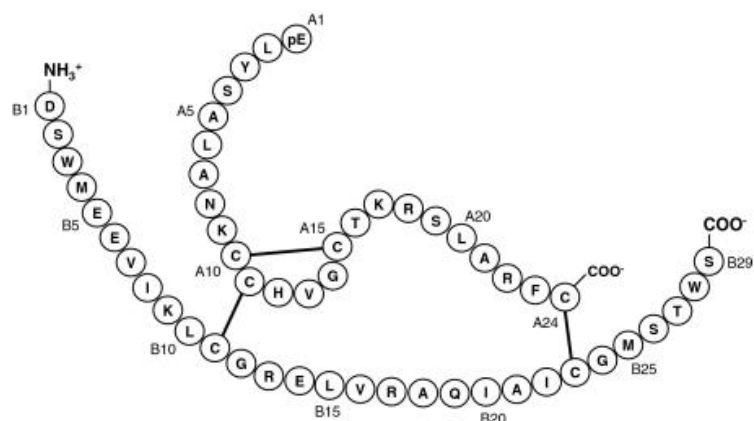


Fig. 2. Structura primară a relaxinei.

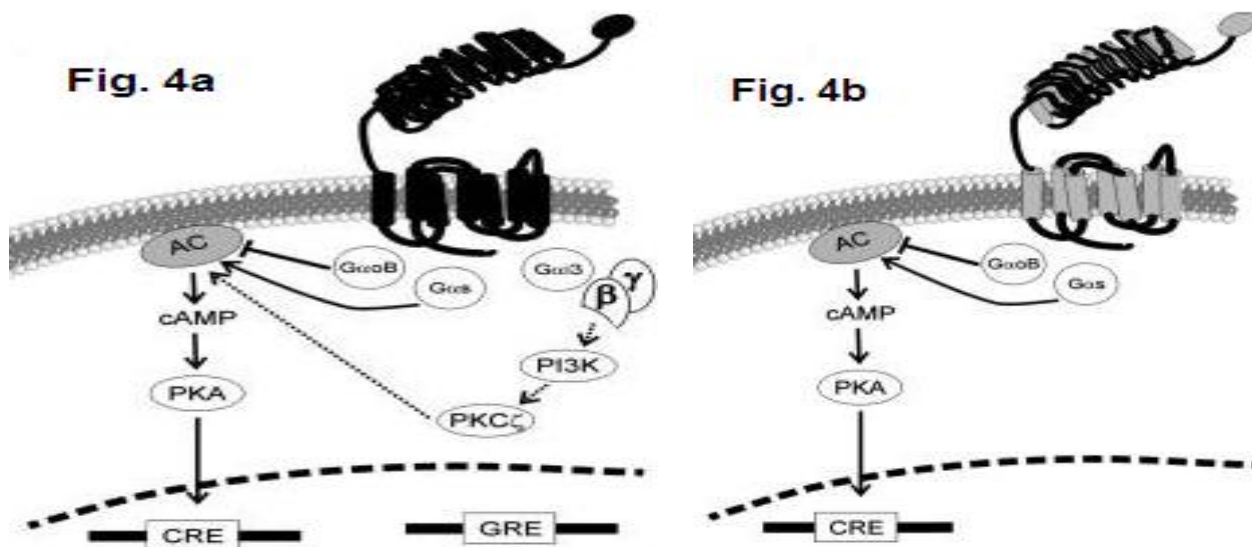
Actualmente se cunosc două gene specifice pe cromozomul 9 ce codifică relaxinele: gena RNL1 se exprimă la femei și la bărbați (în celulele glandulare prostatice), iar RNL2 se exprimă doar la femeii în celulele corpului galben [5]. Genă RNL3 este localizată pe cromozomul 19. Relaxinele se produc în formă neactivă de pro-relaxine, ce sunt procesate prin proteoliză parțială la relaxinele mature, active. La femeii relaxinele sunt detectabile în faza estroprogestativă a ciclului menstrual și în a doua jumătate a sarcinii, iar la bărbați relaxinele nu sunt eliminate în circuitul sangvin și sunt detectabile doar în lichidul seminal [5].

Fiind de natură peptidică acești hormonoizi își realizează funcțiile prin intermediul unui mecanism similar celui caracteristic hormonilor protein-peptidici, un rol primordial avându-l receptorii specifici. Ei au o structură omoloagă, fiind constituiți din șapte domenii transmembranare, un domeniu intracelular, citoplasmatic ce conține capătul C-terminal, și unul extracelular ce include capătul N-terminal al moleculei. Sunt cunoscute mai multe forme de receptori specifici relaxinei, ce au repartizare tisulară și proprietăți diferite.

- RXR1** este receptorul principal pentru RLX2, precum, și pentru RLX1 și RLX3, dar afinitatea față de ultimii doi reprezentanți fiind mai mică [4]. Acest tip de receptori este exprimat în membranele celulelor glandelor endocrine (ovar, testicul, placentă, suprarenale, tiroidă), organele de eliminare (plămâni, glandele salivare, rinichi, piele), inimă, celulele sangvine periferice, creier, măduva osoasă, ficat, uter, prostata, țesutul muscular etc. [6].
- RXR2** fixează INSL3 și cu o afinitate mai mică - RLX1 și RLX2 [4]. Tipul 2 de receptori este exprimat, deasemea, în glandele endocrine (testicul, hipofiză, tiroidă), organele sexuale feminine (uter), creier, rinichi, țesutul muscular, celulele sangvine periferice și a măduvei osoase [6].
- RXR3** leagă cu o afinitate mare RLX3.[4]. Receptorul este specific pentru organele sexuale masculine (testicul) și mai puțin în glandele endocrine (suprarenale, pancreas, placentă), glandele mamare și salivare [6].
- RXR4** leagă RLX3 și INSL5 [4]. El este exprimat în membranele celulelor următoarelor organe: placentă, rinichi; inimă; ficat și mușchii scheletici [6].

Acțiunea relaxinelor este transmisă intracelular prin intermediul sistemelor mesageriale membrano-intracelulare, fiind descrise mai multe tipuri de transducție membranară cuplate cu modularea nivelului mesagerilor secunzi (AMPc, Ca^{2+}) [2].

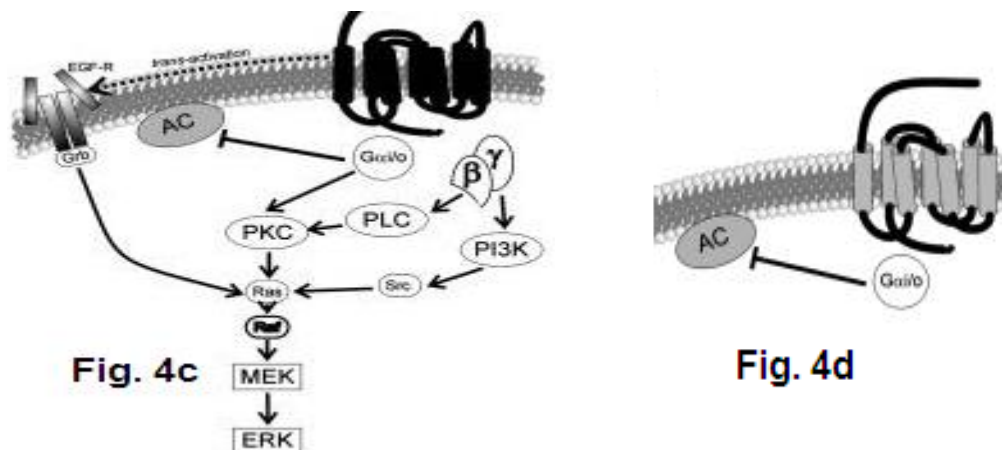
RXR1 este activat predominant de RLX și acționează prin intermediul AMPc. Inițial RXR1 determină creșterea cantității de AMPc prin *G α s* și modulează negativ această cale prin *G α oB*. În complex aceste două căi afectează transcrierea CRE. În timp RXR1 recrutează *Gai3* care activează calea *G β γ -PI3P-PKC ζ* cu scopul creșterii ulterioare a nivelului de AMPc (fig. 4a).



RXR2 este activat de unele relaxine, precum și de INSL3, specificitatea depinzând de specie. Activarea receptorului determină modularea negativă a conținutului de AMPc în celulele țintă prin intermediul GαoB, ce influențează transcrierea CRE (fig. 4b).

RXR3 este activat de RLX3 și inhibă acumulația de AMPc. De asemenea, complexul receptor-relaxină se poate internaliza și activa proteinele G-PTX sensibile, PKC, Raf și MEK1/2. În rezultat se fosforilează ERK1/2 ce determină modificările intracelulare specifice (fig. 4c).

RXR4 este activat de INSL5, activarea fiind cuplată cu inhibarea acumulării de AMPc dependent de forskolină (fig. 4d).



Acțiunea reprezentanților acestei familii de peptide este polivalentă și extrem de variată. În condiții fiziologice efectele biologice ale relaxinelor depind de țesut și tipul de receptori specifici prezenți pe membranele celulare. Acțiune semnificativă relaxinele manifestă în sistemul cardiovascular, fiind vasodilatatori potenți. Se relevă relaxarea vasculaturii periferice și coronariene dependentă de NO, cantitatea cărui crește semnificativ datorită activării NOS [2]. De asemenea, relaxinele contracarează acțiunea sistemului renină-angiotensină prin diminuarea răspunsului vaselor de clăbru mic și mijlociu la acțiunea angiotensinei II.

În sistemul nervos produsul genei RNL3 modulează activitatea hipocampului, proces corelat cu implicarea în reglarea a două funcții cardinale ale SNC – gândirea și memoria [7]. De asemenea, relaxinele participă la răspunsul organismului la stres și intervin în determinarea simțului de sațietate la ingestia alimentelor [8]. Aceste efecte biologice au determinat cercetarea

sistemului RXR3/RIX3 în calitatea de țintă potențială pentru medicamente noi în tratamentul obezității și anorexiei, precum și a depresiilor și anxietății [9].

În organele de reproducere răspunsul intracelular indus de relaxine depinde de sex și, ca și în celelalte sisteme, este determinat de inducerea biosintezei de NO. În rezultat are loc dilatarea vaselor sangvine la nivelul uterului și a glandelor mamare, se inhibă secreția de oxitocină în perioada sarcinii, se relaxează ligamentele pelviene la sfârșitul sarcinii și crește motilitatea spermatozoizilor.

O acțiune biologică deosebită constă în intervenția în reglarea relațiilor reciproce dintre hormoni. Astfel, relaxina este agonist al receptorilor citoplasmatici ai glucocorticoizilor, mimînd acțiunea lor în anumite cleule. Deasemenea, RLX influențează secreția hormonilor hipofizari, precum și a unor mediatori locali ca histamina.

S-a stabilit că peptidele familiei relaxinelor sunt elemente patogene importante în dezvoltarea tumorilor și invazia lor în țesuturile adiacente, precum și în procesul de metastazare [1, 2, 3]

Concluzie

Cercetările peptidelor mici relevă ca această clasă de compuși heterogeni ca origine, structură, proprietăți și funcții au un rol extrem de important în procesele reglatorii la nivel țesuturilor în care se produc în condiții fiziologice și diverse patologii. Studiul lor oferă noi oportunități diagnostice și terapeutice.

Bibliografie

1. Binder C., Simon A., Binder L. et al. Elevated concentrations of serum relaxin are associated with metastatic disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, nr. 84, p. 157-66
2. Bani D. Relaxin as a natural agent for vascular health. *FEBS*, 2008, vol.4, nr. 3, p.515-524
3. Donizetti A., Fiengo M., Minnucci S. Duplicated zebrafish relaxin-3 gene shows a different expression pattern from that of the co-orthologue gene. *Gene*, 2009, vol.51, nr.8, p.715-22
4. Ferlin A., Pepe A., Faccioli A. Relaxin stimulates osteoclast differentiation and activation. *Bone*, 2010, vol. 46, nr. 2, p.504-13
5. Ma S., Olucha-Bordonau F.E., Hassain M.A. Modulation of hippocampal theta oscillation and spatial memory by relaxin-3 neurons of the nucleus incertus. *Learn Mem*, 2009, vol. 16, nr. 11, p.730-42
6. Relaxina - Dicționar Medical (<http://www.dictio.ro/medical/relaxina>)
7. Santa-Maria I., Avila J., Rabano A., Differential gene expression analysis of human entorhinal cortex support a possible role of some extracellular disease. *Neurodegener Dis.*, 2010, vol. 468, nr. 3, p. 225-8
8. Schwabe C., Bullesbach E. Relaxin: structures, functions, promises and non-evolution. *The FASEB Journal*, 1994, nr. 8, p. 1152-1160
9. Shu Feng, Agoulnik I., Bogtcheva N. Relaxin Promotes Prostate Cancer Progression. *Clin Cancer res*, 2007, vol. 10, p. 1158-1078
10. Smith CM., Shen PJ., Ma S. Verification of a relaxin-3 knockout/Lact reporter mouse a model of relaxin-3 deficiency, *Gene*, 2009, vol. 1160, p. 259-60