

- Sindromul Ehlers-Danlos – cauzat de dereglări în sinteza de colagen tip1. Pacienții prezintă hiperelasticitatea articulațiilor din cauza că în ligamente lipsește colagenul normal. Acest fapt poate duce la subluxații
- Hiperostoza infantilă corticală – apare în urma unei mutații în gena ce codifică colagenul tip1. Se caracterizează prin dereglări osoase, edem la nivelul țesuturilor moi și iritabilitate
- Colagenopatii – cauzate de mutații în gena ce codifică colagenul tip2, ce duc la dereglări în dezvoltarea țesutului osos: nanism, articulații de dimensiuni mai mari, scolioze, artrite, dereglări de auz și vâz, protruzia ochilor
- Sindromul Alport – apare în urma mutațiilor la nivelul genelor ce codifică colagenul tip4. Se caracterizează prin glomerulonefrită, dereglări de auz și vâz. Membranele bazale ale rinichilor devin incapabile de a filtra produsele din sânge, lăsând să treacă în urină eritrocite și proteine

Concluzii

1. Toate tipurile de colagen conțin secvențele Gly – Pro – Y sau Gly – X – Hyp, ce se repetă și formează structura caracteristică „triplul helix”.
2. Moleculele de colagen se asociază, în final, în fibre de colagen, ce intră în componența țesutului conjunctiv. În dependență de structură și localizare în organism, sunt descrise 28 tipuri de colagen.
3. Din cauza mutațiilor la nivelul genelor ce codifică colagenul, apar patologii ale țesuturilor conjunctive, manifestate prin tulburări de creștere, mișcare, dereglări de auz și vâz.
4. Endostatina participă în procesele de angiogeneză, motilitate celulară și inhibă apariția tumorilor.

Bibliografie

1. Traub W., A. Yonath and D.M. Segal “On the molecular structure of collagen”, 1969
2. Bella J., M. Eaton, B. Brodsky and H.M. Berman “Crystal and molecular structure of a collagen-like peptide”, 1994
3. Fraser R.D., T.P. MacRae and A. Miller “Molecular packing in type I collagen fibrils”, 1987
4. Hulmes D.J. “Building collagen molecules, fibrils, and suprafibrillar structures”, 2002
5. Orgel J.P. “Microfibrillar structure of type I collagen in situ”, 2006
6. James, William; Berger, Timothy; Elston, Dirk “*Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*”, 2005
7. Lawrence EJ "The clinical presentation of Ehlers-Danlos syndrome", 2005
8. Caffey J “Infantile Cortical Hyperostoses”, 1946
9. Gregory MC, Terreros DA, Barker DF, Fain PN, Denison JC, Atkin CL "Alport syndrome--clinical phenotypes, incidence, and pathology", 1996

APELINA – REGLATOR CARDIOVASCULAR

Ina Marian, Veronica Motriuc

(Cond. șt.: Elena Rîvneac, dr. biol., conf. universitar)

Catedra Biochimie USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Apelin – cardiovascular regulator

Reviews of the biochemical role of apelin indicate a major importance in human organism. Although currently not all the functions of this compound are investigated, it was

established the involvement in many vital processes in the cardiovascular system, nervous system, bone, gastrointestinal tract and reproduction. It is an important compound that promotes vasodilatation and myocardial contraction, which can be used for the treatment of different cardiovascular diseases.

Rezumat

Trecerea în revistă a rolului biochimic al apelinei denotă o importanță majoră în organismul uman. În pofida faptului că la moment nu sunt cercetate toate funcțiile ei, s-a stabilit implicarea peptidei în multiple procese vitale la nivelul sistemului cardiovascular, nervos, osos, gastrointestinal și de reproducere. Este un compus cu potente efecte vasodilatatoare și de contracție a miocardului, ce pot fi utilizate în tratamentul multor afecțiuni cardiovasculare.

Actualitatea temei

În 1993 O'Dowd și colab. [O'Dowd B., 1993] au descris o genă cu o identitate foarte apropiată receptorului de tipul 1 al angiotensinei II (AT-1). Acest receptor, numit APJ, a fost „orfan” pînă în 1998 cînd grupul de lucrul al profesorului M. Fujino [Tatemoto K., 1998] a identificat ligandul selectiv endogen al acestei gene – apelina. Denumirea *apelina* provine de la "APJ endogenous ligand". Studiile inițiale au stabilit că receptorul apelinei este practic ubiquitar, dar totuși are un statut special în inimă, SNC, rinichi și pulmoni.

Rezultate și discuții

Este stabilit că gena apelinei, situată pe cromozomul 11q12.1, codifică o pre-proteină formată din 77 aminoacizi, cu o peptidă semnal în regiunea N-terminală. Ulterior translocării în rețeaua endoplasmatică și clivarea peptidei semnal, proapelina constituită din 55 aminoacizi poate fi maturizată prin proteolize parțiale alternative la mai multe forme de apelină matură-activă [8]. Au fost identificați următoarele forme active:

APELINA-17 – corespunde secvenței 61-77, succesiunea aminoacidică Lys-Phe-Arg-Arg-Gln-Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Met-Pro-Phe și masa moleculară de 2138,6 Da. Este una din cea mai activă formă a apelinelor și este major implicată în reglarea tensiunii arteriale printr-un mecanism dependent de NO [7].

APELINA-13 – corespunde secvenței 65-77, succesiunea aminoacidică Gln-Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Met-Pro-Ala și masa moleculară de 1474,7 Da. Această formă a peptidei se fixează cu afinitate și selectivitate mare de țesutul cardiac [12].

APELINA-15 – corespunde secvenței 63-75, are succesiunea aminoacidică Arg - Arg - Gln - Arg - Pro - Arg - Leu - Ser - His - Lys - Gly - Pro - Met și masa moleculară 1618,9 Da. Această peptidă posedă acțiune inhibitoare asupra HIV [9].

APELINA-36 (umană) – corespunde secvenței 42-77, are succesiunea aminoacidică Leu-Val-Gln-Pro-Arg-Gly-Ser-Arg-Asn-Gly-Pro-Gly-Pro-Trp-Gln-Gly-Gly-Arg-Arg-Lys-Phe-Arg-Arg-Gln-Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Met-Pro-Phe și masa moleculară de 4195,9 Da. Peptida posedă capacitatea de a bloca prin intermediul receptorilor APJ a infectării primare a celulelor de către HIV [4].

APELINA(23-57)-PREPRO(UMANĂ) – are secvența Gly-Ser-Met-Pro-Leu-Pro-Asp-Gly-Asn-Gly-Leu-Glu-Asp-Gly-Asn-Var-Arg-Val-Gln-Pro-Arg-Gln-Asn-Arg-Gln-Asn-Arg-Gly-Ser-Pro-Gly și masa moleculară 3665,1 Da. Acest compus este un neuropeptid diuretic antagonist al vazopresinei.

O perioadă îndelungată de timp receptorii APJ au fost considerați receptori "orfani", deoarece nu se cunoșteau liganzii lor specifici. "De-orfanizarea" acestor receptori a dat startul unei adevărate competiții în precizarea implicațiilor funcționale și căilor de semnalizare intracelulară ale acestor receptori. Multiple studii de ultimă oră atestă că apelina este ligandul specific al receptorilor APJ, mai numiți și receptori APLNR, care sunt exprimați în membranele celulelor din diverse țesuturi și organe țintă:

- glande endocrine – ovar, placentă, glande mamare;
- organe de eliminare – plămâni. Rinichi;
- sistemul cardiovascular: inimă, endoteliul vaselor sangvine;
- sistenul nervos: creier, hipotalamus;
- sistemul de reproducere: uter [8].

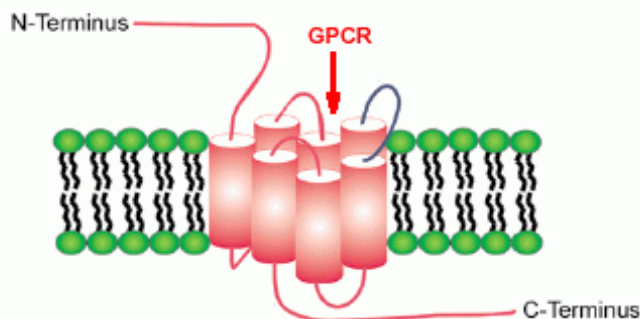


Fig. 1 Receptorul apelinei.

Receptorul apelinei este un receptor membranar ce face parte din familia receptorilor cuplați cu protein G (GPCR) și posedă un grad înalt de omologie cu receptorii angiotensinei II și a chemokinelor CXC. Receptorul este cuplat cu protein $G_{i/o}$, la stimularea căreia se modifică activitatea diferitor efectori celulari: se inhibă adenilataciclaza, crește concentrația de Ca^{2+} citoplasmatic și se activează kinazele extracelulare (ERKs) – PI-3K, Akt și kinaza p70S6. La nivel celular activarea acestor sisteme mesageriale se soldează cu relaxarea (musculature netedă) sau contractia (cardiomioците) celulară, migrarea și proliferarea celulară. La nivel funcțional are loc o intervenție în reglarea central și periferică a sistemului cardiovascular, a homeostaziei hidrosaline, a apetenței și setei și, posibil, a funcțiilor tractului gastrointestinal și sistemului imun.

Un interes deosebit prezintă influența apelinei asupra funcțiilor sistemului cardiovascular, datele literare existente bazându-se preponderent pe studiile experimentale pe animale de laborator. Injectarea intravenoasă a apelinei determină o descreștere atât a presiunii sistolice, cât și a celei diastolice la șobolani. Magnitudinea descreșterii este dependentă de doză. Apelina determină dilatarea venelor și arterelor printr-un mecanisme mediat de L-arginină/nitric oxid sintază/NO, secreția NO fiind asigurată de endoteliul vascular (fig. 2). De asemenea, efectele apelinei asupra tonusului vascular poate fi dependent de dinamica relației dintre sistemele apelina-APJ și angiotensina II-ATI, deoarece compusul posedă capacitatea de a abroga influența angiotensinei II asupra vaselor sangvine prin mecanismul NO-dependent [6].

Dificultățile în elucidarea rolului apelinei în modularea tonusului vascular sunt determinate de mai mulți factori, printre care pot fi menționați - posibilitatea existenței unor influențe ale apelinei asupra mecanismelor centrale ale reglării presiunii vasculare, ce pot fi mai potente comparativ cu acțiunea periferică, precum și dependența răspunsului de forma apelinei și tipul și localizarea vasului asupra căruia acționează.

Contrar influenței asupra vaselor sangvine, în mușchiul cardiac apelina induce contractia cardiomiocitelor. Apelina manifestă un efect inotrop potent, dependent de doză asupra inimii izolate și *in vivo* cu creșterea presiunii ventriculului stâng, a debitului cardiac fără a produce hipertrofia mușchiului cardiac. Efectul inotrop al apelinei nu este afectat de inhibarea NO-sintazei, antagonismul cascadei de semnalizare adrenergice sau blocarea receptorilor endotelinei și, de asemenea, nu este dependent de inervația cordului [13].

Se precupune că efectul inotrop a apelinei este determinată de creșterea accesibilității calciului intracelular și într-o măsură mai mică de amplificarea sensibilității la calciu a miofilamentelor. Un sistem complex este implicat în majorarea calciului intracelular. El include

fosfolipaza C, proteinkinaza C și pompele $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ATPaza și Na^+/H^+ -ATPaza din sarcolemă (fig. 3).

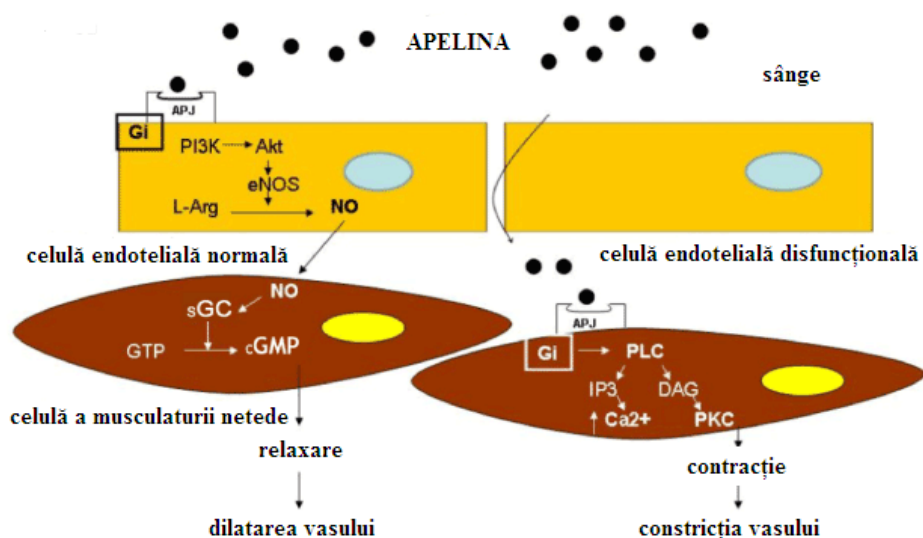


Fig. 2. Mecanismul intracelular responsabil de acțiunea vasomotoare a apelinei.
Notă. DAG – diacilgliceril, eNOS – nitricoxid sintaza endotelială, Gi – proteina G inhibitoare, sGC – guanilatciclaza solubilă, IP3 – inozitol trifosfat, NCX – $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ATPaza, NHE - Na^+/H^+ -ATPaza, PI3K – fosfoinozid-3-kinaza, PKC – proteinkinaza C, PLC – fosfolipaza C

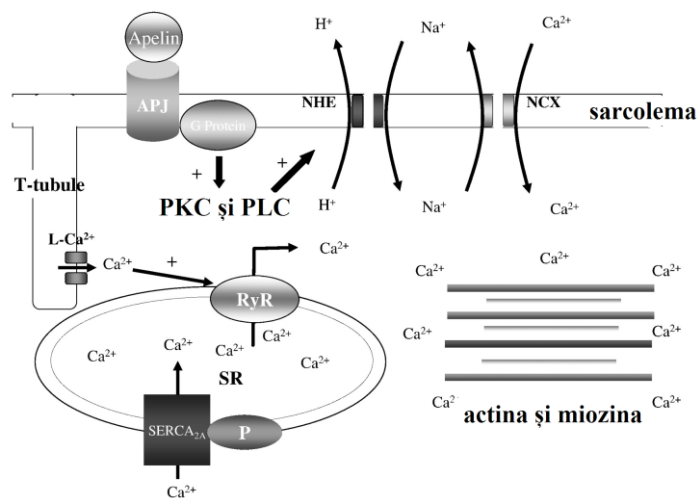


Fig. 3. Mecanismul acțiunii apelinei asupra contracției miocardului.
Notă. NCX – $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ATPaza, NHE - Na^+/H^+ -ATPaza, PKC – proteinkinaza C, PLC – fosfolipaza C, L- Ca^{2+} - canalele pentru Ca^{2+} de tipul L

Calciul intră în interiorul celulei prin canalele pentru calciu de tipul L și inițiază eliberarea calciului din reticulul sarcoplasmatic datorită activării receptorului RyR. Cantitatea extreme de mare de calciu este necesară pentru declanșarea procesului de contracție. Concomitent apeline activează proteinkinaza C și fosfolipaza C, ce determină la rândul lor activarea Na^+/H^+ -ATPazei. Cascada de activări se soldează cu creșterea concentrației intracelulare de Na^+ , pentru expulzarea căruia se activează $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ATPaza și nivelul Ca^{2+} este majorat din nou. Sechestrarea Ca^{2+} , ce asigură relaxarea, este mediată de Ca^{2+} -ATPaza sarcoplasmatică (SERCA2A) și fosfolamban (P).

Efectele apelinei asupra contractibilității miocardului se manifestă atât în organul intact, cât și în cel afectat. S-a constatat că infuzia apelinei animalelor cu infarct miocardic experimental se

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.