

©Коллектив авторов

ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПЕПТИДОВ В АМИНОКИСЛОТНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ РЕНАЛАЗЫ ЧЕЛОВЕКА И ИХ ИДЕНТИФИКАЦИЯ В ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФРАГМЕНТАХ ЭТОГО БЕЛКА

*В.И. Федченко, А.В. Веселовский, А.Т. Копылов, А.Е. Медведев**

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича,
119121, Москва, Погодинская ул, 10; *эл. почта: professor57@yandex.ru

Реналаза (RNLS) — открытый в 2005 г. секреторный белок, которому отводят важную роль в регуляции артериального давления. По данным двух независимых лабораторий, введение очищенного препарата рекомбинантной RNLS снижало артериальное давление у экспериментальных животных. Однако механизмы антигипертензивного эффекта RNLS по-прежнему неясны особенно с учётом смены каталитической парадигмы этого белка. Кроме того, накапливается всё больше данных, что эндогенная RNLS плазмы/сыворотки крови, выявляемая при помощи иммуноферментного анализа, не является интактным белком, секретируемым во внеклеточное пространство, а экзогенная рекомбинантная RNLS эффективно разрушается при кратковременной инкубации с образцами плазмы человека. Это позволяет предположить, что антигипертензивный эффект RNLS может быть обусловлен пептидами, образующимися в ходе протеолитического процессинга. Основываясь на результатах биоинформатического анализа потенциальных сайтов расщепления RNLS (Fedchenko et al., Medical Hypotheses, 2022; DOI: 10.1016/j.mehy.2022.110895), в последовательности RNLS выявлен ряд коротких пептидов, проявляющих сходство с фрагментами известных пептидных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Часть из них была обнаружена в составе более крупных пептидов RNLS, образующихся в результате расщепления химотрипсином и в меньшей степени — трипсином.

Ключевые слова: реналаза; протеолитический процессинг; реналазные пептиды; биологическая активность; пептидные ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

DOI: 10.18097/PBMC20236906403

ВВЕДЕНИЕ

Реналаза (RNLS) — открытый в 2005 г. секреторный белок, которому свойственны различные функции внутри и снаружи клеток [1–5]. Внутриклеточная RNLS — FAD-зависимая оксидоредуктаза (КФ 1.6.3.5) [5, 6], которая осуществляет окисление изомерных форм β -NAD(P)H, восстановленных по 2 или 6 положению никотинамидного кольца вместо метаболически активного 4 положения [7]. При этом FAD может быть “размещён” только в полноразмерном белке, содержащем N-концевой пептид [8, 9], который отщепляется в ходе секреции этого белка во внеклеточное пространство [10]. Именно поэтому внеклеточная RNLS, лишённая N-концевого пептида, не способна связывать FAD и выполнять каталитические FAD-зависимые функции [9]. Она оказывает различные защитные эффекты на клетку посредством взаимодействия на рецепторные белки [11–13]. Однако отсутствие внутримолекулярного фрагмента, соответствующего аминокислотным остаткам 100–116 последовательности RNLS [14, 15], указывает на то, что в крови циркулирует не полноразмерный белок, лишённый секреторного N-концевого пептида, а продукт(ы) протеолитического расщепления внеклеточной RNLS. Кратковременная инкубация рекомбинантной RNLS с препаратами плазмы крови приводит к существенному снижению уровня полноразмерного белка [16]. Всё это, очевидно,

свидетельствует в пользу того, что поступающая в кровеносное русло RNLS подвергается протеолитическому процессингу [16], а образующиеся при этом RNLS пептиды обладают собственной биологической активностью.

В связи с этим требует переосмысления известный экспериментальный факт снижения артериального давления у лабораторных животных при введении рекомбинантной RNLS, который был обнаружен в двух независимых лабораториях [1, 17]. С учётом смены каталитической парадигмы (RNLS — не каталитически активная аминоксидаза, циркулирующая в крови [1, 2], а внутриклеточная оксидоредуктаза, не имеющая отношения к деградации прессорных аминов), становится всё более очевидным, что гипотензивный эффект экзогенной RNLS может быть обусловлен пептидными фрагментами этого белка. Анализ, проведённый при помощи программ Peptide Cutter and Pro cleave, выявил потенциальные сайты расщепления, а также протеолитические ферменты, способные (или не способные), осуществлять процессинг RNLS [16].

Целью данной работы был поиск потенциальных гипотензивных пептидов в аминокислотной последовательности реналазы человека и их масс-спектрометрическая идентификация в протеолитических фрагментах рекомбинантной RNLS человека, полученных в результате расщепления этого белка трипсином или химотрипсином.

МЕТОДИКА

Поиск потенциальных пептидов в последовательности реналазы, способных проявлять антигипертензивный эффект, осуществляли с помощью базы данных AHTPDB: Database of Antihypertensive Peptides (<http://crdd.osdd.net/raghava/ahtpdb/index.php>). Для этого вся последовательность RNLS была разбита на тетрапептиды, начиная с первого аминокислотного остатка со сдвигом на один остаток. Полученные тетрапептиды были использованы в качестве запроса.

За исключением специально оговоренных случаев, в работе использовали реактивы “Sigma-Aldrich” (США), а также белковые маркеры молекулярной массы PageRuler™ Prestained Protein Ladder от 2 кДа до 250 кДа производства “Bio-Rad” (США).

Нуклеотидную кодирующую последовательность гена полноразмерной RNLS человека получали с помощью экзонного метода, подробно описанного ранее [18–20]. RNLS синтезировали в клетках *E. coli* в виде белка, содержащего С-концевую гексагистидиновую метку, которую использовали при очистке белка на Ni-агарозе [18–20].

Рекомбинантную RNLS человека (0,2 мкг) инкубировали с трипсином (proteomics grade, “Promega” США) или α -химотрипсином 30 мин при 37°C в объёме 20 мкл. В случае трипсина инкубацию проводили в стандартном трипсиновом буфере (“Sigma-Aldrich”), содержащем 1 ед. трипсина. В случае α -химотрипсина RNLS инкубировали в 100 мМ Трис-HCl буфере (pH 7,8) содержащем 10 мМ CaCl₂ и 1 ед. α -химотрипсина. Инкубации останавливали нагреванием при 90°C в течение 5 мин, а пробы использовали для масс-спектрометрического анализа продуктов расщепления RNLS.

Масс-спектрометрический анализ

Хроматографическое разделение проводили с помощью системы UPLC Acquity H-Class (“Waters”, Великобритания). Объём загрузки составлял 3 мкл на колонку Acquity™ UPLC BEH C18 (2,1×50 мм, размер частиц 1,7 мкм; “Waters”) при температуре 50°C с предварительно установленным встроенным фильтром 0,2 мкм. Пептиды разделяли при скорости потока 0,3 мл/мин в градиенте подвижной фазы А (вода с 0,1% муравьиной кислоты и 0,015% трифторуксусной кислоты) и подвижной фазы Б (ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты и 0,015% трифторуксусной кислоты), используя следующую схему градиента: 0–2,5 мин 3% Б, затем повышение Б до 17% на 31,5 мин, затем повышение Б до 37% на 45 мин и до 97% на 47,5 мин. Промывку выдерживали в изократическом режиме до 51 мин при скорости потока 0,45 мл/мин, затем плавно снижали фазу Б к исходным условиям градиента на 53,5 мин и уравнивали следующие 6 мин при скорости 0,3 мл/мин.

Протеомный анализ проводили на времяпролётном масс-спектрометре высокого разрешения Xevo G2-XS (“Waters”) с источником электростатической ионизации Z-spray в режиме положительной ионизации при напряжении на капилляре 2,8 кВ и фокусирующем

напряжении 85 В со смещением до 115 В. Скорость потока десольватационного газа доводили до 720 л/ч при температуре 410°C, расход фокусирующего газа составлял 50 л/ч при температуре 150°C. Сканирование родительских ионов проводили в диапазоне 300–1250 *m/z* с полным рабочим циклом 235 мс. Фрагментные ионы были получены в режиме диссоциации аргонном при нарастании энергии активации в пределах 14–42 эВ. Активную калибровку по массе *m/z* = 556,27 (лейцин-энкефалин в концентрации 100 пг/мкл, постоянная инъекция со скоростью потока 5 мкл/мин) осуществляли каждые 30 с.

Исходные файлы данных были загружены в поисковую систему PLGS (Protein Lynx Global Server, версия 3.0.3, “Waters”). Поиск проводили в UniProt KB (*Homo sapiens*, выпуск — май 2021 г.). Для оценки уровня ложноположительных результатов база данных была сформирована автоматически с использованием обращённых аминокислотных последовательностей. Поиск проводили при допуске по массе родительских ионов 20 ppm (окно допуска ± 10 ppm) и допуске по массе фрагментных ионов 0,008 Да (окно допуска ± 4 мДа). Окисление по метионину и Q/N-дезамидирование включены в поисковый алгоритм как возможные переменные модификации. Минимальная длина пептида была установлена на уровне шести аминокислотных остатков. Уровень ложноположительного сигнала (FDR) в 1% использовали как критерий идентификации пептидов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск потенциальных гипотензивных пептидов в последовательности RNLS выявил 6 тетрапептидов, последовательность которых совпадала с участками пептидов, для которых была показана антигипертензивная активность (табл. 1S, дополнительные материалы). В большинстве случаев антигипертензивную активность проявляли более длинные пептиды, содержащие схожие с тетрапептидами RNLS фрагменты (табл. 1). Эти тетрапептидные фрагменты располагались на разных участках аминокислотной последовательности RNLS (рисунок). Один из тетрапептидов (VGAG) расположен на N-конце последовательности (7–10). Поскольку N-концевой пептид является сигнальным пептидом внеклеточной локализации и должен отщепляться на мембране клеток, он, вероятнее всего, вряд ли будет влиять на изменение давления в организме. В то же время, при введении экзогенной полноразмерной рекомбинантной RNLS в кровяное русло, её расщепление может привести к появлению пептида, антигипертензивный эффект которого будет определяться присутствием именно N-концевого фрагмента.

Для тетрапептидов I²¹⁵TSN²¹⁸, P²⁴⁹FGV²⁵², P²⁷⁵GLP²⁷⁸, V⁸⁴LRP⁸⁷ в базе данных были найдены по 2 пептида с антигипертензивной активностью, содержащих последовательность, эквивалентную тетрапептидам из RNLS, тогда как для тетрапептида F¹⁰⁴VAP¹⁰⁷ таких пептидов было 49 (табл. 1S, дополнительные

Таблица 1. Пептидные ингибиторы АПФ, содержащие тетрапептидные последовательности, идентичные участкам аминокислотной последовательности RNLS

Тетрапептид RNLS	Последовательность пептидного ингибитора АПФ*	Длина пептида	IC ₅₀ (мкМ)	Источник пептида	Ссылка
I ²¹⁵ TSN ²¹⁸	SAYPGQITSN	10	7,08	не указан	[21]
P ²⁴⁹ FGV ²⁵²	VPFGVG	6	336,0	пшеница (<i>Triticum sp. sour dough</i>)	[22]
P ²⁷⁵ GLP ²⁷⁸	GAPGLPGP	8	29,4	курица (<i>Gallus gallus</i>)	[23]
V ⁷ GAG ¹⁰	GVGAGY	6	4,07	не указан	[21]
V ⁸⁴ LRP ⁸⁷	FCVLRP	6	12,3	креветка	[24]
F ¹⁰⁴ VAP ¹⁰⁷	FFVAP	5	6,0	казеин коровы	[25]

Примечание: * – тетрапептидные последовательности ингибитора, идентичные участкам аминокислотной последовательности RNLS, выделены жирным шрифтом.



Рисунок. Расположение тетрапептидных фрагментов, идентичных тетрапептидным фрагментам ингибиторов АПФ, в пространственной структуре RNLS. Пептиды: V⁷GAG¹⁰ – оранжевый, V⁸⁴LRP⁸⁷ – белый, F¹⁰⁴VAP¹⁰⁷ – розовый, I²¹⁵TSN²¹⁸ – желтый, P²⁴⁹FGV²⁵² – малиновый, P²⁷⁵GLP²⁷⁸ – голубой.

материалы). Анализ расположения этих тетрапептидов на 3D-структуре реналазы показал, что тетрапептиды V⁷GAG¹⁰ и F¹⁰⁴VAP¹⁰⁷ располагаются внутри белковой глобулы (рисунок). Таким образом, их потенциальный антигипертензивный эффект, по-видимому, возможен только при частичном гидролизе RNLS или при разворачивании её молекулы.

Анализ выявленных в базе данных пептидов на предмет механизма их антигипертензивного действия показал, что все они с разной эффективностью тормозят активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Таким образом, можно предполагать,

что антигипертензивный эффект, наблюдаемый при введении RNLS, может быть обусловлен ингибированием АПФ под действием пептидов, образующихся в ходе расщепления RNLS протеазами.

При инкубации рекомбинантной RNLS с трипсином образуется несколько зон, пептиды которых выявляются с различной частотой (табл. 2). Среди семи зон в пяти выявляются области с более высокой частотой встречаемости пептидов. При этом только в одной зоне присутствует интактная тетрапептидная последовательность, соответствующая пептидным ингибиторам АПФ.

ГИПОТЕНЗИВНЫЕ ПЕПТИДЫ В ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ РЕНАЛАЗЫ

Таблица 2. Пептидные зоны, выявляемые при масс-спектрометрическом анализе пептидов рекомбинантной RNLS, образующихся при инкубации этого белка с трипсином

№	Пептиды RNLS	Положение пептида на а.к. RNLS	Присутствие фрагмента ингибитора АПФ
1	RQTSGPLYLAVWDK	56–69	—
2	FYDELLAYGVLRLSSPIEGMVMK	110–133	—
3	ESGA EVYFR	155–163	—
4	DDKWEV SKQ	173–181	—
5	<u>Q</u> QLEAVSYSSRYALGLFYEAGTK	217–239	—
6	FV SIDNKK	257–263	—
7	EIGPSLVIHTTVPGVTYLEHSIEDVQELVFQOLENLPGLPQP	271–318	275–278

Примечание. Здесь и в таблице 3 пептидные зоны, выделенные жирным шрифтом и подчеркнутые, обозначают область с высокой частотой определения пептида; выделенные только жирным шрифтом – область со средней частотой определения пептида; показанные обычным шрифтом – область с обычной частотой определения пептида; выделенные курсивным шрифтом – область определения модифицированных пептидов.

Таблица 3. Пептидные зоны, выявляемые при масс-спектрометрическом анализе пептидов рекомбинантной RNLS, образующихся при инкубации этого белка с химотрипсином

№	Пептиды RNLS	Положение пептида на а.к. RNLS	Присутствие фрагмента ингибитора АПФ
1	PLYLAVWDKADDSGGRMTTACSPHNQCTADLGAQYITCT	61–100	84–87
2	AKKHQRF	104–110	104–107
3	YDELLAYGVLRLSSPIEGMVMKEGDCNF	111–139	—
4	VAPQGISSIKHY LKESGA EVY	140–161	—
5	IVLTMPVPEILQLQGDITTLISECQRQQLEAVSY	191–224	215–218
6	YEAGTKIDVPWAGQYIT	234–250	—
7	HSIEDVQELVF	291–301	—
8	LPQPIATKCQKW	311–322	—
9	TQSNF	354–358	—

В случае химотрипсина зон с различной встречаемостью образующихся пептидов девять, и в трёх из них обнаруживаются интактные тетрапептиды, соответствующие пептидным ингибиторам АПФ (табл. 3). С учётом того, что в крови в физиологических условиях трипсин отсутствует, а химотрипсино-подобная активность характерна для химазы тучных клеток [16], есть все основания полагать, что расщепление RNLS химазой будет способствовать образованию пептидных ингибиторов АПФ. Для проверки этого предположения необходимы дальнейшие эксперименты.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.) (№ 122030100170-5).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Дополнительные материалы доступны в электронной версии статьи на сайте журнала (pbmc.ibmc.msk.ru).

ЛИТЕРАТУРА

1. Xu J., Li G., Wang P., Velazquez H., Yao X., Li Y., Wu Y., Peixoto A., Crowley S., Desir G.V. (2005) Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J. Clin. Invest.*, **115**(5), 1275–1280. DOI: 10.1172/JCI24066
2. Medvedev A.E., Veselovsky A.V., Fedchenko V.I. (2010) Renalase, a new secretory enzyme responsible for selective degradation of catecholamines: Achievements and unsolved problems. *Biochemistry (Moscow)*, **75**(8), 951–958. DOI: 10.1134/S0006297910080018
3. Baroni S., Milani M., Pandini V., Pavesi G., Horner D., Aliverti A. (2013) Is renalase a novel player in catecholaminergic signaling? The mystery of the catalytic activity of an intriguing new flavoenzyme. *Curr. Pharm. Des.*, **19**, 2540–2551. DOI: 10.2174/1381612811319140005

4. Desir G.V., Peixoto A.J. (2014) Renalase in hypertension and kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **29**(1), 22-28. DOI: 10.1093/ndt/gft083
5. Moran G.R. (2016) The catalytic function of renalase: A decade of phantoms. *Biochim. Biophys. Acta*, **1864**(1), 177-186. DOI: 10.1016/j.bbapap.2015.04.010
6. Moran G.R., Hoag M.R. (2017) The enzyme: Renalase. *Arch. Biochem. Biophys.*, **632**, 66-76. DOI: 10.1016/j.abb.2017.05.015
7. Beaupre B.A., Hoag M.R., Roman J., Forsterling F.H., Moran G.R. (2015) Metabolic function for human renalase: Oxidation of isomeric forms of beta-NAD(P)H that are inhibitory to primary metabolism, *Biochemistry*, **54**(3), 795-806.
8. Milani M., Ciriello F., Baroni S., Pandini V., Canevari G., Bolognesi M., Aliverti A. (2011) FAD-binding site and NADP reactivity in human renalase: A new enzyme involved in blood pressure regulation. *J. Mol. Biol.*, **411**(2), 463-473. DOI: 10.1016/j.jmb.2011.06.010
9. Fedchenko V.I., Buneeva O.A., Kopylov A.T., Veselovsky A.V., Zgoda V.G., Medvedev A.E. (2015) Human urinary renalase lacks the N-terminal signal peptide crucial for accommodation of its FAD cofactor. *Int. J. Biol. Macromol.*, **78**, 347-353. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.04.023
10. Fedchenko V., Kopylov A., Kozlova N., Buneeva O., Kaloshin A., Zgoda V., Medvedev A. (2016) Renalase secreted by human kidney HEK293T cells lacks its N-terminal peptide: Implications for putative mechanisms of renalase action. *Kidney Blood Press Res.*, **41**, 593-603. DOI: 10.1159/000443460.
11. Wang Y., Safirstein R., Velazquez H., Guo X.J., Hollander L., Chang J., Chen T.M., Mu J.J., Desir G.V. (2017) Extracellular renalase protects cells and organs by outside-in signalling. *J. Cell Mol. Med.*, **21**(7), 1260-1265. DOI: 10.1111/jcmm.13062
12. Kolodziej T.R., Reed A.M., Date K., Shugrue C.A., Patel V., Chung S.L., Desir G.V., Gorelick F.S. (2017) The serum protein renalase reduces injury in experimental pancreatitis. *J. Biol. Chem.*, **292**(51), 21047-21059. DOI: 10.1074/jbc.M117.789776
13. Pointer T.C., Gorelick F.S., Desir G.V. (2021) Renalase: A multi-functional signaling molecule with roles in gastrointestinal disease, *Cells*, **10**, 2006. DOI: 10.3390/cells10082006
14. Kopylov A.T., Fedchenko V.I., Buneeva O.A., Pyatakova N.V., Zgoda V.G., Medvedev A.E. (2018) A new method for quantitative determination of renalase based on mass spectrometric determination of a proteotypic peptide labelled with stable isotopes. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **32**, 1263-1270. DOI: 10.1002/rcm.8167
15. Medvedev A., Kopylov A., Fedchenko V., Buneeva O. (2020) Is renalase ready to become a biomarker of ischemia? *Int. J. Cardiol.*, **307**, 179. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.09.045
16. Fedchenko V.I., Veselovsky A.V., Kopylov A.T., Kaloshina S.A., Medvedev A.E. (2022) Renalase may be cleaved in blood. Are blood chymotrypsin-like enzymes involved? *Medical Hypotheses*, **165**, 110895. DOI: 10.1016/j.mehy.2022.110895
17. Pandini V., Ciriello F., Tedeschi G., Rossoni G., Zanetti G., Aliverti A. (2010) Synthesis of human renalase I in *Escherichia coli* and its purification as a FAD-containing holoprotein. *Protein Expr. Purif.*, **72**, 244-253. DOI: 10.1016/j.pep.2010.03.008
18. Fedchenko V.I., Kaloshin A.A., Mezhevskina L.M., Buneeva O.A., Medvedev A.E. (2013) Construction of the coding sequence of the transcription variant 2 of the human renalase gene and its expression in the prokaryotic system. *Int. J. Mol. Sci.*, **14**, 12764-12779. DOI: 10.3390/ijms140612764
19. Fedchenko V.I., Kaloshin A.A. (2019) A simplified method for obtaining cDNA of low-copy and silent eukaryotic genes using human renalase as an example. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, **2**(2), e00101. DOI: 10.18097/BMCRM00101
20. Fedchenko V.I., Kaloshin A.A., Kaloshina S.A., Medvedev A.E. (2021) Expression and isolation of N-terminal truncated human recombinant renalase in prokaryotic cells. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, **4**(3), e00158. DOI: 10.18097/BMCRM00158
21. Sagardia I., Roa-Ureta R.H., Bald C. (2013) A new QSAR model, for angiotensin I-converting enzyme inhibitory oligopeptides. *Food Chem.*, **136**(3-4), 1370-1376. DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.09.092
22. Nakamura T., Yoshida A., Komatsuzaki N., Kawasumi T., Shima J. (2007) Isolation and characterization of a low molecular weight peptide contained in sourdough. *J. Agric. Food Chem.*, **55**(12), 4871-4876. DOI: 10.1021/jf070069r
23. Saiga A., Iwai K., Hayakawa T., Takahata Y., Kitamura S., Nishimura T., Morimatsu F. (2008) Angiotensin I-converting enzyme-inhibitory peptides obtained from chicken collagen hydrolysate. *J. Agric. Food Chem.*, **56**(20), 9586-9591. DOI: 10.1021/jf072669w
24. He H.L., Liu D., Ma C.B. (2013) Review on the angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitor peptides from marine proteins. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **169**(3), 738-749. DOI: 10.1007/s12010-012-0024-y
25. Maruyama S., Nakagomi K., Tomizuka N., Suzuki H. (1985) Angiotensin I-converting enzyme inhibitor derived from an enzymatic hydrolysate of casein. II. Isolation and bradykinin-potentiating activity on the uterus and the ileum of rats. *Agric. Biol. Chem.*, **49**(5), 1405-1409. DOI: 10.1271/bbb1961.49.1405

Поступила в редакцию: 20. 11. 2023.
После доработки: 01. 12. 2023.
Принята к печати: 04. 12. 2023.

THE SEARCH FOR POTENTIAL HYPOTENSIVE PEPTIDES
IN THE AMINO ACID SEQUENCE OF HUMAN RENALASE AND
THEIR IDENTIFICATION IN PROTEOLYTIC FRAGMENTS OF THIS PROTEIN

*V.I. Fedchenko, A.V. Veselovsky, A.T. Kopylov, A.E. Medvedev**

Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; *e-mail: professor57@yandex.ru

Renalase (RNLS) is a secretory protein discovered in 2005. It plays an important role in the regulation of blood pressure. Studies by two independent laboratories have shown that administration of purified recombinant RNLS reduced blood pressure in experimental animals. However, the mechanisms of the antihypertensive effect of RNLS still remain unclear, especially in the context of the shift in the catalytic paradigm of this protein. In addition, there is growing evidence that endogenous plasma/serum RNLS, detected by enzyme immunoassay, is not an intact protein secreted into the extracellular space, and exogenous recombinant RNLS is effectively cleaved during short-term incubation with human plasma samples. This suggests that the antihypertensive effect of RNLS may be due to peptides formed during proteolytic processing. Based on the results of a bioinformatics analysis of potential RNLS cleavage sites (Fedchenko et al., Medical Hypotheses, 2022; DOI: 10.1016/j.mehy.2022.110895), a number of short peptides have been identified in the RNLS sequence that show similarity to fragments of known peptide inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Some of them were found as a part of larger RNLS peptides, formed during RNLS cleavage by chymotrypsin and, and to a lesser extent, by trypsin.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Key words: renalase; proteolytic processing; renalase peptides; biological activity; peptide inhibitors of angiotensin-converting enzyme

Funding. The work was carried out within the framework of the Program of Fundamental Scientific Research in the Russian Federation for a long-term period (2021–2030) (No. 122030100170-5).

Received: 20.11.2023; revised: 01.12.2023; accepted: 04.12.2023.