

ЛЕКЦИЯ

УДК 577.17;616-005
©Медведев

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

А.Е. Медведев^{1,2}

¹ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, 119121 Москва,
Погодинская ул., 10, эл. почта: Alexei.Medvedev@ibmc.msk.ru;

²Московский государственный медико-стоматологический университет

Натрийуретические пептиды - семейство пептидных гормонов, участвующих в регуляции артериального давления, водно-электролитного обмена, объема циркулирующей крови, а также роста и пролиферации клеток. Их действие на клетки осуществляется через три типа мембранных рецепторов; цитоплазматические домены двух из них являются рецепторной гуанилатциклазой, которая катализирует образование сGMP - вторичного внутриклеточного посредника, ответственного за реализацию регуляторных сигналов этих гормонов. Генетические нарушения, приводящие к дефициту натрийуретических пептидов или их функционально активных рецепторов у трансгенных животных, способствуют развитию некоторых форм артериальной гипертензии, гипертрофии и инфаркту миокарда.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, ANP, BNP, CNP, рецепторы, рецепторная гуанилатциклаза, медико-биологическое значение

ВВЕДЕНИЕ. Натрийуретические пептиды - это семейство пептидных гормонов, участвующих в регуляции артериального давления, водно-электролитного обмена, объема циркулирующей крови, а также роста и пролиферации клеток. Его основными представителями являются натрийуретический пептид предсердий (ANP, *Atrial Natriuretic Peptide*), натрийуретический пептида мозга (BNP, *Brain Natriuretic Peptide*) и натрийуретический пептид С-типа (CNP). В названии первых двух фигурируют ткани (Atrium – *предсердие* и Brain - *мозг* соответственно), из которых эти пептиды были впервые выделены, а “имя” третьего (С – третья буква латинского алфавита) отражает очередность его открытия.

1. Синтез натрийуретических пептидов.

Каждый натрийуретический пептид кодируется своим геном [1]. При этом гены *ANP*, *BNP* и *CNP* имеют сходную организацию и содержат три экзона и два интрона. Для всех трех гормонов основная часть аминокислотной последовательности зрелого пептида закодирована во втором экзоне (рис. 1).

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

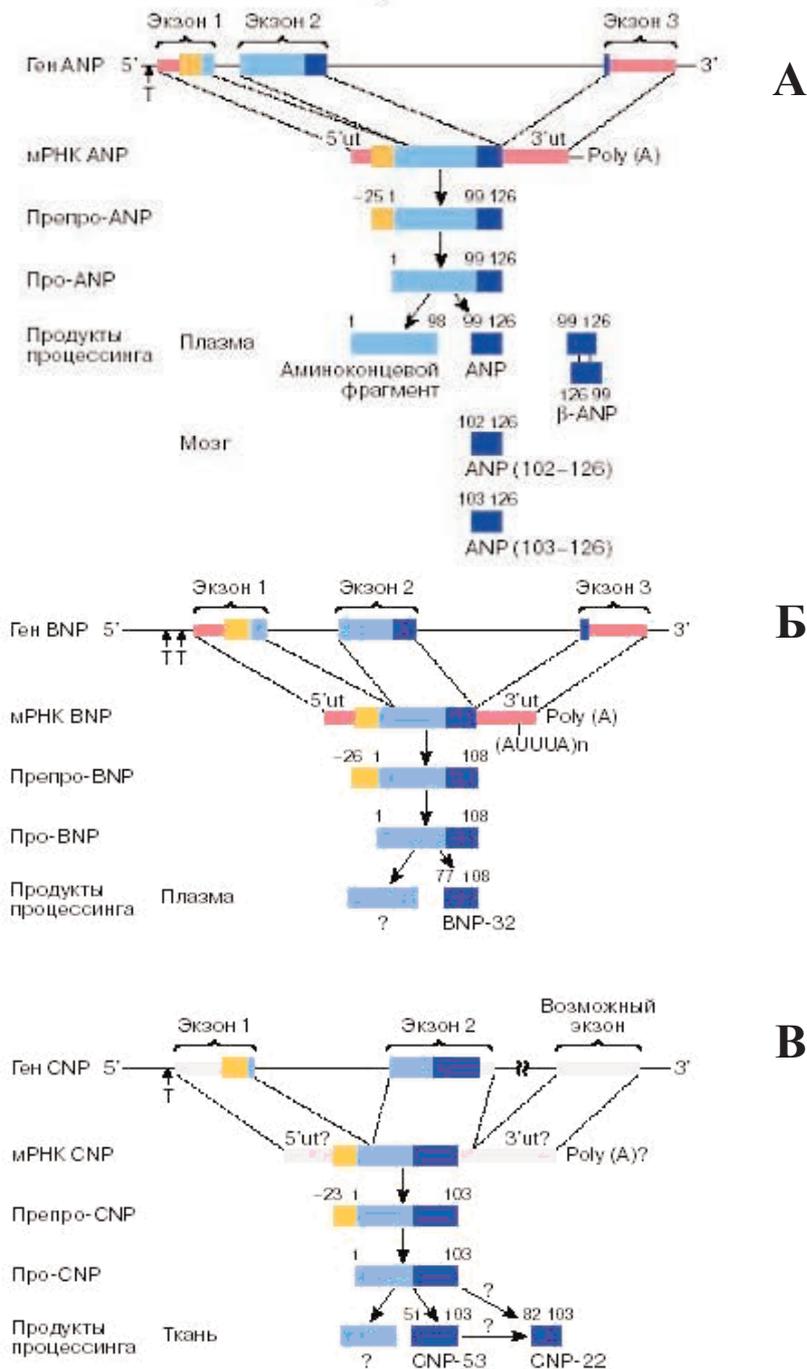


Рисунок 1.

Организация генов натрийуретических пептидов: Структура гена ANP (А), BNP (Б) человека и пути образования (процессинг) зрелых форм, найденных в плазме крови и ткани мозга.

(по [1] с изменениями). Тёмные участки во втором экзоне показывают области нуклеотидных последовательностей, кодирующие зрелые пептиды. Заштрихованные фрагменты показывают участок экзона, кодирующий аминоконцевую часть предшественника натрийуретических пептидов большей молекулярной массы. Т или ТТ обозначают одну или две нуклеотидных последовательности (ТАТААА), расположенных левее точки инициации транскрипции. В случае гена CNP не обнаружено нуклеотидной последовательности, кодирующей полиА-хвост (так называют полиадениловый нуклеотид, который часто присоединяется в ходе процессинга к мРНК для её стабилизации), поэтому 3й экзон обозначен пунктиром. Штрихом выделена лидерная последовательность (нуклеотидная в мРНК или аминокислотная в препро-натрийуретических пептидах), необходимая для транспорта предшественников натрийуретических пептидов в аппарат Гольджи.

Знак вопроса показывает отсутствие достоверной информации либо о возможности предполагаемого превращения, либо о присутствии такой формы пептида в системе циркуляции. 5'-ut и 3'-ut нетранслируемые в белок области с 5'- и 3'-конца гена (или мРНК) соответственно.

Экспрессия гена ANP обнаружена главным образом в предсердиях. Кроме того, получены данные в пользу синтеза ANP и в других органах: в лёгких, почках, желудочно-кишечном тракте, вилочковой железе. В ряде областей мозга, особенно в гипоталамусе, передней доле гипофиза, стволе и лимбических структурах мозга обнаружены нейроны, содержащие ANP. Это дало основание предположить, что в центральной нервной системе ANP может действовать в качестве нейромедиатора [1, 2]. Однако следует отметить, что содержание ANP в перечисленных тканях намного меньше, чем в предсердиях. Несмотря на название, главным местом синтеза BNP служит не мозг, а желудочки сердца. CNP синтезируется преимущественно в мозге. Продукт транскрипции гена CNP был обнаружен в сердце. Образование этого пептида было также обнаружено в ткани грудного отдела аорты и клетках эндотелия сосудов. Последнее позволило предположить участие CNP в регуляции тонуса сосудов или роста клеток [1].

У человека гены натрийуретических пептидов кодируют препро-ANP, препро-BNP и препро-CNP, насчитывающие 151, 134 и 126 аминокислотных остатков (а.о.) соответственно (рис. 1) [1]. После отщепления лидерных последовательностей в ходе транспорта препрогормонов в аппарат Гольджи про-ANP (126 а.о.), про-BNP (108 а.о.) и про-CNP (103 а.о.) поступают в секреторные гранулы. Дальнейшее созревание натрийуретических пептидов может происходить как в гранулах, так и в процессе секреции в кровь. В результате ограниченного протеолиза этих прогормонов образуются зрелые формы ANP, BNP и CNP (рис. 2).

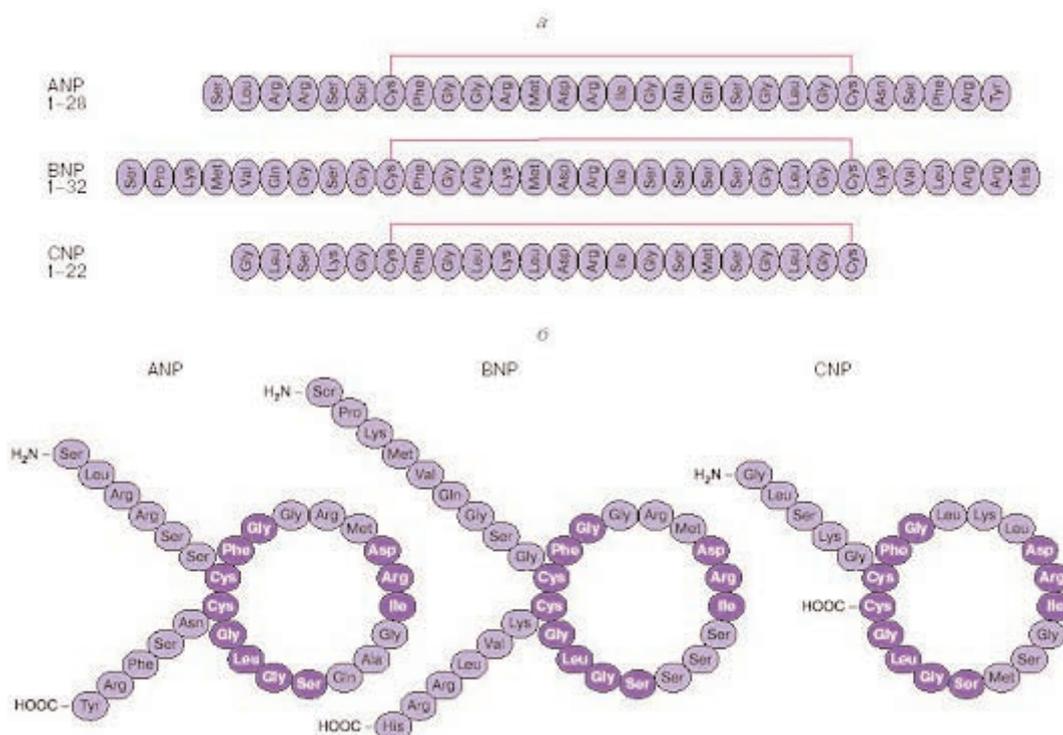


Рисунок 2.

Структура натрийуретических пептидов: а) аминокислотная последовательность; б) кольцо с N- и C- концевыми последовательностями различной длины. Прямыми линиями соединены аминокислотные остатки, участвующие в образовании кольца.

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

Все натрийуретические пептиды имеют общую структурную организацию, основу которой составляет 17-членное кольцо, стабилизированное одной дисульфидной связью [1, 3, 4]. Аминокислотные остатки, участвующие в образовании этого кольца высоко консервативны у всех представителей этого семейства пептидов. Основное различие заключается в длине N- и C- конца; у CNP последний практически отсутствует (рис. 2).

2. Рецепторы натрийуретических пептидов.

Подобно остальным белково-пептидным гормонам натрийуретические пептиды реализуют свои эффекты через рецепторы, расположенные на поверхности плазматической мембраны клеток [1-6]. У млекопитающих обнаружены три типа рецепторов натрийуретических пептидов, обозначаемых NPR-A, NPR-B и NPR-C (от англ. Natriuretic Peptide Recceptor). Они представляют собой гомодимеры, образованные двумя одинаковыми полипептидными цепями [3-6].

2.1. Структура NPR-A и NPR-B. NPR-A и NPR-B связаны с внутриклеточным cGMP-зависимым сигнальным каскадом [3-5]. Эти рецепторы построены из нескольких сходных по структуре и аминокислотной последовательности доменов (рис. 3): внеклеточного (рецепторного), короткого внутримембранного, регуляторного и каталитического, который и является гуанилатциклазой, катализирующей образование cGMP из GTP. ANP и BNP преимущественно взаимодействуют с NPR-A, а CNP – с NPR-B [3-6]. Через эти типы рецепторов и происходит реализация регуляторных эффектов натрийуретических пептидов.

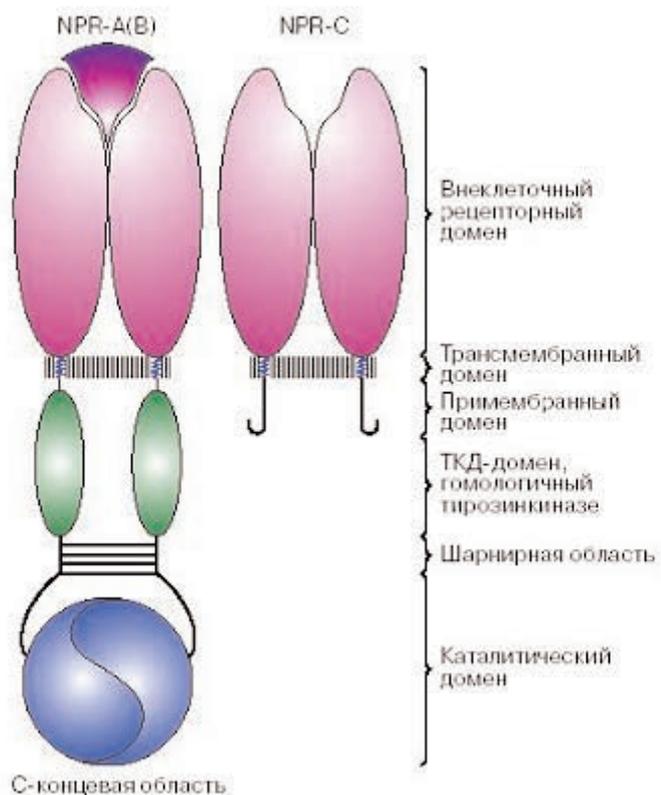


Рисунок 3.

Структура рецепторов натрийуретических пептидов (по [3] с изменениями). Показаны домены характерные для NPR-A, NPR-B, и NPR-C. В отличие от первых двух цитоплазматическая часть NPR-C сильно уменьшена, однако благодаря сходству его внеклеточной части с NPR-A и NPR-B все натрийуретические пептиды эффективно связываются и с этим типом рецептора.

Регуляторный домен еще называют доменом, гомологичным тирозинкиназе. (Напомним, что тирозинкиназы – семейство протеинкиназ, катализирующих перенос концевой фосфата с молекулы АТФ на гидроксильную группу остатка тирозина в молекулах белков-мишеней). Правда, в отличие от “настоящих” тирозинкиназ, данный домен ферментативной активностью не обладает. Он служит аллостерическим центром связывания АТФ, который потенцирует (усиливает) передачу активирующего сигнала натрийуретических пептидов с рецепторного домена NPR-A (или NPR-B) на каталитический домен. АТФ также регулирует взаимодействие рецепторного домена с натрийуретическими пептидами, понижая сродство NPR-A к этим гормонам.

Кроме того, домен, гомологичный тирозинкиназе, содержит несколько участков фосфорилирования: у NPR-A таких участков шесть (четыре остатка серина и два – треонина), а у NPR-B – пять (три остатка серина и два – треонина). Фосфорилирование аминокислотных остатков этого домена протеинкиназой (А) является необходимым условием передачи сигнала от рецепторной части молекулы на каталитическую. В дефосфорилированном состоянии связывание ANP с NPR-A не приводит к активации гуанилатциклазы. Замена (в ходе мутагенеза) четырех из шести “подлежащих фосфорилированию” аминокислотных остатков приводит к полной потере чувствительности внутриклеточного каскада сGMP к натрийуретическим пептидам [3].

Между доменом, гомологичным тирозинкиназе, и каталитическим (гуанилатциклазным) доменом выделяют шарнирную область. Ей принадлежит важная роль в димеризации каталитических доменов, которая необходима для проявления ферментативной активности. Укороченные мутантные формы рецепторной молекулы (NPR-A), имеющие только каталитический (гуанилатциклазный) домен, лишены ферментативной активности. Если же у мутантного белка помимо каталитического домена была сохранена и шарнирная область, то происходила димеризация каталитических доменов с появлением гуанилатциклазной активности.

2.2. *NPR-A (NPR-B)-зависимое преобразование сигнала натрийуретических пептидов (рис. 4).* Связывание гормона с NPR-A или NPR-B рецептором на наружной стороне плазматической мембраны приводит к изменению структуры рецепторного домена. Это в свою очередь вызывает изменение структуры остальных доменов, которое, в конце концов, передается каталитическим доменам (рис. 4) и вызывает увеличение образования циклического 3',5'-гуанозинмонофосфата (сGMP) из GTP. Образовавшийся сGMP действует на сGMP-зависимую протеинкиназу, называемую также протеинкиназой G, которая фосфорилирует различные белки-мишени, приводя в конечном итоге к изменению функционального состояния клеток. Кроме протеинкиназы G сGMP регулирует активность ионных каналов, а также фосфодиэстераз. Последние осуществляют биологическую деградацию циклических нуклеотидов (сAMP и сGMP) до соответствующих 5'-нуклеозидмонофосфатов (AMP и GMP).

2.3. *Структура NPR-C [3-7].* Структура NPR-C, который также называют клиренс-рецептором, отличается от структуры остальных рецепторов натрийуретических пептидов сильно редуцированной цитоплазматической частью (рис. 4). Данный тип рецептора не проявляет гуанилатциклазной активности, однако его внеклеточный домен обладает определенным сходством с внеклеточными доменами и NPR-A, и NPR-B. Вот почему все три типа натрийуретических пептидов взаимодействуют с этим рецептором. Связываясь с клиренс-рецептором, натрийуретические пептиды транспортируются внутрь клеток (этот процесс получил название интернализация), где подвергаются внутриклеточной деградации, а сам рецептор (NPR-C) возвращается на

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

поверхность клеточной мембраны. Следует отметить, что роль клиренс-рецептора не ограничивается элиминацией циркулирующих натрийуретических пептидов. Есть данные о том, что NPR-C может тормозить активность аденилатциклазы, регулировать рост и пролиферацию некоторых типов клеток, активацию эндотелиальной синтазы оксида азота, ответственной за образование оксида азота из аргинина [7-9]. Важную роль в реализации всех этих эффектов играет примембранный домен, который содержит так называемую консенсусную последовательность BBXXB (где В – остаток основной аминокислоты, а X – любой остаток неароматической и не основной аминокислоты) [5]. Эта последовательность свойственна многим примембранным доменам рецепторов, взаимодействующим с G-белками. Именно благодаря этой консенсусной последовательности, опосредуемые NPR-C эффекты могут быть реализованы при участии G-белков.

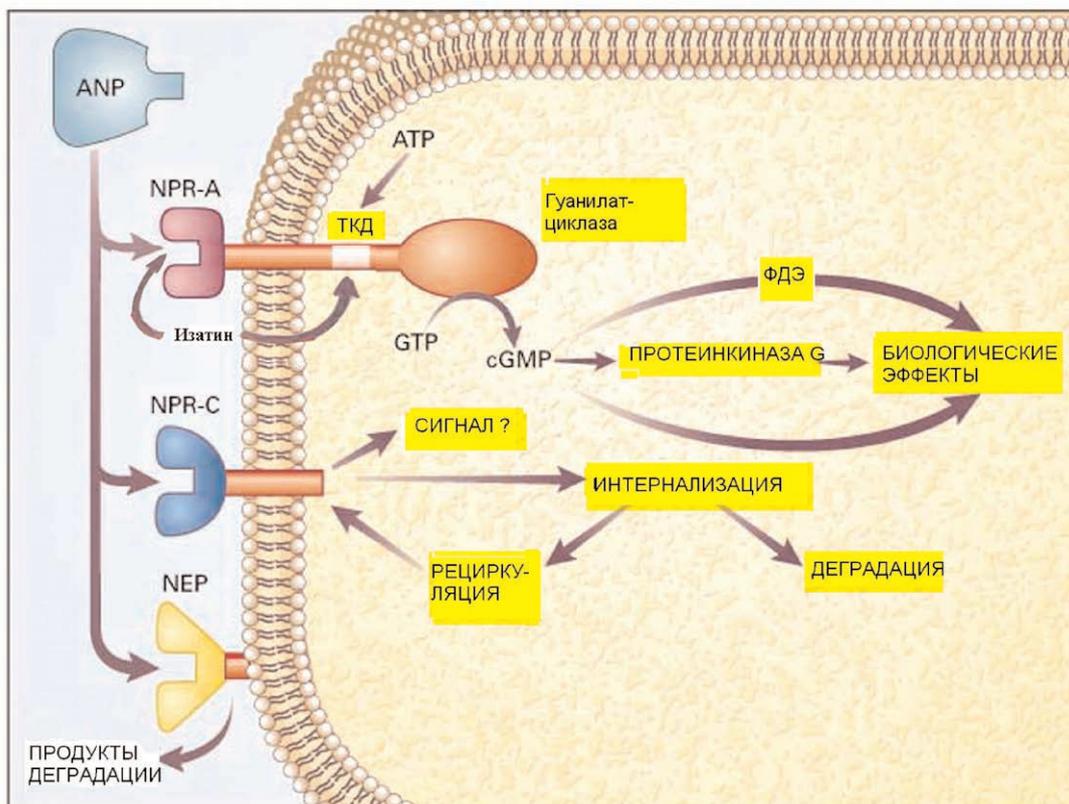


Рисунок 4.

Схема сигнализации натрийуретических пептидов (по [4] с изменениями). Натрийуретический пептид (на схеме для простоты приведен только ANP), взаимодействуя с рецептором (NPR-A), активирует цитоплазматический каталитический домен, проявляющий активность гуанилатциклазы. В результате увеличивается образование cGMP из GTP. Этот эффект усиливает ATP, аллостерически связывающийся с ТКД-доменом (домен, гомологичный тирозинкиназе). Эндогенный индол изатин (индолдион-2,3), действуя как на рецепторный домен, так и на ТКД, может снижать выработку cGMP. cGMP, активируя протеинкиназу G или взаимодействуя с фосфодиэстеразой циклических нуклеотидов (ФДЭ), обеспечивает возникновение специфических регуляторных ответов. Взаимодействие ANP с NPR-C в принципе может вызывать появление внутриклеточных сигналов (таких как, например, опосредуемое G-белками торможение аденилатциклазы, ответственной за выработку cAMP из ATP). Однако на сегодняшний день накоплено много данных в пользу того, что в процессе поступления внутрь клетки комплекса NPR-C-ANP (BNP, CNP), называемого интернализацией, происходит деградация натрийуретических пептидов, а освободившийся рецептор возвращается на поверхность клетки. Помимо внутриклеточной интернализации циркулирующие пептиды могут подвергаться протеолитическому расщеплению под действием нейтральной эндопептидазы, которая либо располагается на наружной поверхности некоторых клеток, либо циркулирует в крови.

3. Метаболизм натрийуретических пептидов.

Помимо внутриклеточной деградации, циркулирующие в крови натрийуретические пептиды подвергаются расщеплению нейтральными пептидазами, присутствующими на клеточных мембранах почечных канальцев и кровеносных сосудов. Нейтральные эндопептидазы расщепляют внутренние пептидные связи, образованные α -аминогруппой гидрофобных аминокислот (таких, например, как фенилаланин). Это приводит к раскрытию кольца и потере биологической активности натрийуретических пептидов [1, 3, 8].

4. Факторы, влияющие на синтез и секрецию натрийуретических пептидов.

Изменение объема циркулирующей крови и содержание Na^+ в плазме являются важными факторами, регулирующими экспрессию генов натрийуретических пептидов и секрецию последних в кровь. Снижение объема циркулирующей крови и концентрации Na^+ вызывает снижение синтеза натрийуретических пептидов в сердце и их поступление в кровь [4, 8]. При увеличении объема циркулирующей крови (особенно на фоне высокосолевого питания) отмечается усиление секреции натрийуретических пептидов в кровь. Это приводит к значительному увеличению экскреции натрия и воды с мочой.

Увеличению синтеза ANP и BNP в сердце и секреции этих гормонов в кровь способствуют гипертрофии сердца различного генеза (в том числе и при гипертонической болезни).

Влияние гормонов на секрецию натрийуретических пептидов может осуществляться двумя путями (см. рис. 5) [6]. Катехоламины, а также синтетические агонисты α_1 -адренорецепторов (фенилэфрин) могут прямо действовать на α_1 -адренорецепторы предсердий и стимулировать секрецию ANP. Кроме того, катехоламины, а также другие прессорные гормоны (например, вазопрессин, ангиотензин II) стимулируют секрецию натрийуретических пептидов опосредованно, путем "растягивания" предсердий, изменения гемодинамики или давления.

В регуляции обмена натрия важную роль играет антеровентральная область третьего желудочка мозга, в которой обнаружены ANP-содержащие нейроны. При ее стимуляции агонистом M_1 -холинергических рецепторов происходит 15-кратное увеличение ANP в плазме крови. Разрушение этой области у экспериментальных животных приводит к значительному снижению ANP в плазме и значительно меньшей секреции ANP в кровь в ответ на увеличение водно-солевой нагрузки организма.

5. Эффекты натрийуретических пептидов.

Основные мишени натрийуретических пептидов сосредоточены в сердечно-сосудистой системе, почках, эндокринных органах и центральной нервной системе [1, 3-9].

5.1. Сердечно-сосудистая система. ANP и BNP вызывают развитие гипотонии, которая обусловлена как снижением сердечного выброса, так и расширением сосудов. ANP вызывает увеличение проницаемости капиллярного русла, что способствует переходу жидкости в ткани. В гладкой мускулатуре сосудов ANP усиливает поступление в клетки ионов Na^+ , K^+ и Cl^- и способствует снижению концентрации Ca^{2+} .

В различных тканях сердечно-сосудистой системы натрийуретические пептиды тормозят пролиферацию клеток, включая фибробласты сердца, гладкомышечные и эпителиальные клетки сосудов. ANP также тормозит синтез коллагена фибробластами сердца.

5.2. Почки являются важной мишенью действия натрийуретических пептидов, где эти гормоны увеличивают почечный кровоток и клубочковую фильтрацию. Действуя на рецепторы почечных канальцев, клубочков натрийуретические пептиды стимулируют экскрецию натрия, калия и воды. Натрийуретические пептиды также тормозят действие альдостерона – гормона коры надпочечников, способствующего задержке Na^+ в организме.

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

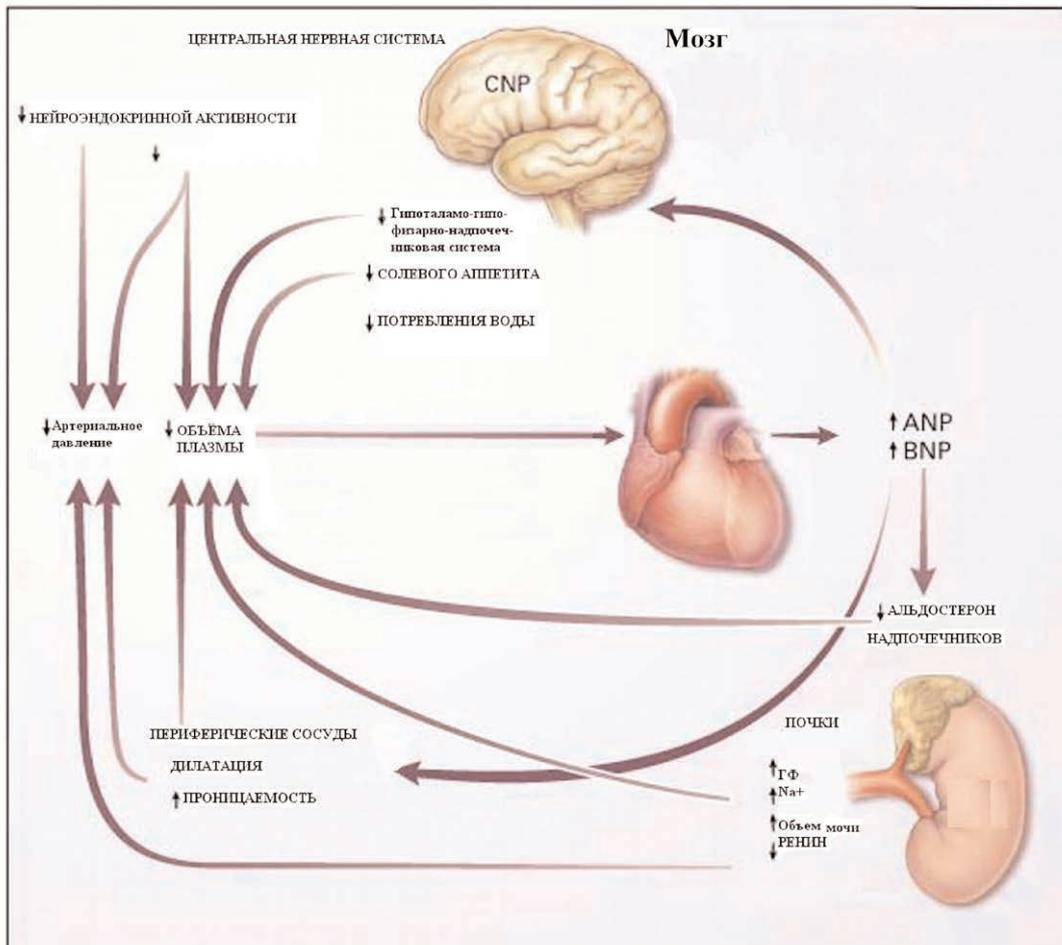


Рисунок 5.

Основные эффекты натрийуретических пептидов (по [4] с изменениями). Действуя на надпочечники ANP и BNP, выделяющиеся из сердца, тормозят секрецию альдостерона. В почках они увеличивают клубочковую (называемую также гломерулярной) фильтрацию (ГФ), экскрецию натрия и увеличивают объем выделяемой мочи, но тормозят секрецию ренина. Подавление нейроэндокринной активности циркулирующими ANP и BNP, а также CNP мозга, способствует снижению артериального объема плазмы. Под действием натрийуретических пептидов происходит расширение периферических сосудов и увеличение их проницаемости. Торможение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы приводит к снижению солевого аппетита и потребления воды.

5.3. *Влияние на эндокринную систему.* Натрийуретические пептиды тормозят активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, воздействуя на ключевые компоненты этой системы. Они ингибируют секрецию кортиколиберина, адренокортикотропного гормона и кортизола. Натрийуретические пептиды также тормозят секрецию антидиуретического гормона, альдостерона, тиреоидных гормонов или тиреоглобулина (транспортного белка, переносящего тиреоидные гормоны в крови). Тормозя секрецию ренина почками, они препятствуют образованию ангиотензина II – гормона, стимулирующего сокращение мускулатуры сосудов и повышающего артериальное давление.

5.4. Влияние на нервную систему. Циркулирующие в крови натрийуретические пептиды не проникают через гемато-энцефалический барьер, однако все они (особенно CNP) образуются в мозге. ANP подавляет прессорные эффекты агонистов α -адренорецепторов, тормозит синтез катехоламинов и их выделение из нервных окончаний. При введении в мозг ANP оказывает центральный гипотензивный эффект.

Все натрийуретические пептиды влияют на поведенческие реакции: они снижают реакцию тревоги и страха (анксиолитический эффект), улучшают обучаемость животных в эксперименте и процессы памяти [10].

5.5. Антагонисты натрийуретических пептидов. Структурные аналоги натрийуретических пептидов, а также некоторые другие пептиды [3] могут конкурировать с натрийуретическими пептидами и противодействовать эффектам последних (преимущественно реализуемым через NPR-A). Наиболее изученными непептидными антагонистами натрийуретических пептидов являются микробный полисахарид, известный как HS-142-1 [3] и изатин – эндогенный индол, присутствующий в тканях и биологических жидкостях человека и животных [2]. HS-142-1 тормозит связывание натрийуретических пептидов с NPR-A и NPR-B и активацию этих рецепторов, но не влияет на связывание пептидов с NPR-C [3]. Изатин в физиологических концентрациях тормозит рецепторное связывание ANP и активацию NPR-A, а в более высоких концентрациях может действовать и на NPR-C [2, 11]. Хотя эндогенный изатин может влиять на рецепторы натрийуретических пептидов *in vivo* [12], все же следует отметить, что помимо этих рецепторов изатин тормозит активность рецептора оксида азота – растворимой гуанилатциклазы, а также моноаминоксидазы [2, 13].

6. Исследования на трансгенных животных.

Важное место в изучении биологической роли натрийуретических пептидов и их рецепторов занимают эксперименты на трансгенных животных, в которых при помощи различных генетических манипуляций были либо активированы, либо полностью выключены (“нокаутированы”) гены, кодирующие определенный натрийуретический пептид, либо – его рецептор [14, 15].

Оказалось, что при избыточной выработке ANP у трансгенных мышей значительно (на 25%) снижено артериальное давление, вес сердца и увеличено выделение мочи. При избыточной выработке BNP у трансгенных мышей также отмечается снижение артериального давления и веса сердца. Мыши, с выключенным геном ANP, характеризуются выраженной артериальной гипертонией, которая еще более увеличивается при повышении концентрации соли в пищевом рационе.

Нокаут NPR-A приводит к выраженной гипертрофии сердца и снижению продолжительности жизни трансгенных мышей, однако дальнейшего увеличения артериального давления при увеличении соли в пищевом рационе не происходит. Это показывает, что гипертонии, вызванные нарушением синтеза ANP и нокаутом NPR-A различаются. Последнее необходимо учитывать при лечении гипертонии. Ясно, что в случае снижения синтеза ANP его дефицит можно восполнить путем введения этого гормона пациентам в ходе заместительной терапии. Если же нарушена передача сигнала в клетки от NPR-A ситуация намного сложнее, и введение ANP будет неэффективным.

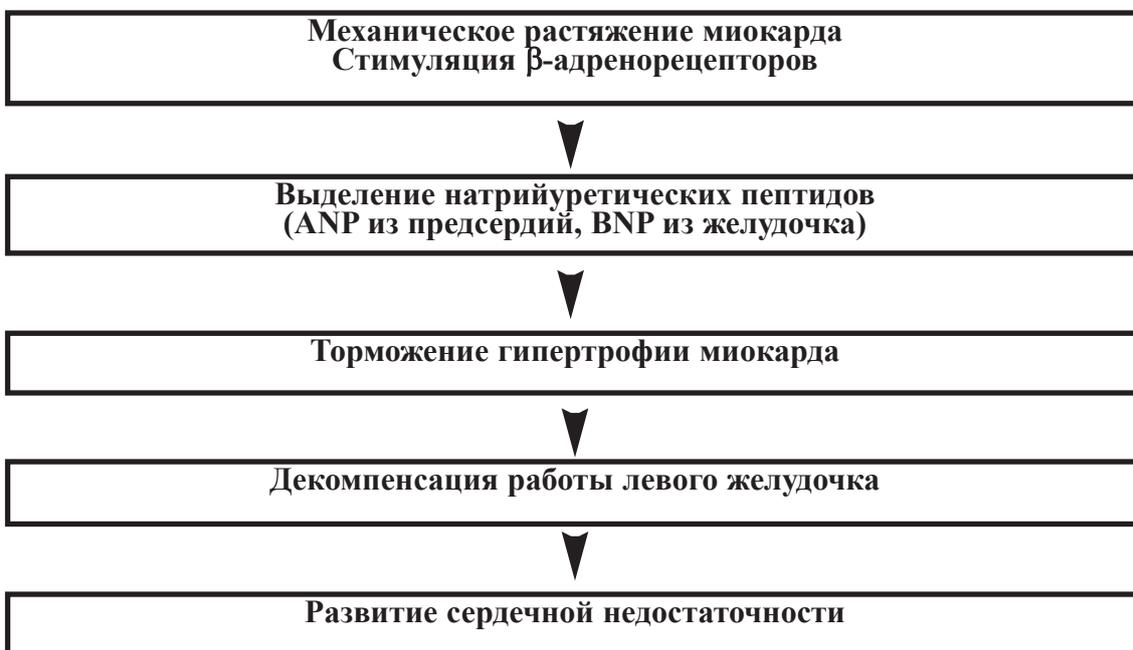
При делеции гена NPR-C (и соответственно отсутствию этого рецептора) у животных отмечается увеличение времени циркуляции ANP в крови и вдвое увеличивается объем суточной мочи. Это вполне предсказуемые эффекты, если учесть, что именно NPR-C ответственен за элиминацию натрийуретических пептидов из крови. Другой эффект – увеличение деформируемости костей, свидетельствует о том, что натрийуретические пептиды могут влиять и на метаболизм костей. В пользу этого свидетельствуют и результаты, полученные на трансгенных мышцах с избыточной выработкой BNP [15]. У таких животных отмечен непропорциональный рост скелета и обызвествление хрящевых зон роста.

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

7. Натрийуретические пептиды при сердечной недостаточности и инфаркте миокарда.

Эксперименты, проведенные на лабораторных животных, изолированных сердцах или их фрагментах, а также культурах клеток, позволили предложить следующий “сценарий” развития событий при недостаточности кровообращения и инфаркте миокарда, в которых участвуют натрийуретические пептиды (см. схему) Развитие гипертрофии миокарда, сопровождающейся недостаточностью кровообращения, приводит к увеличению образования ANP и BNP в сердце. Растяжение предсердий и желудочков больного сердца стимулирует высвобождение этих гормонов в кровь. Торможение натрийуретическими пептидами пролиферации клеток и синтеза коллагена фибробластами сердца сильно ограничивает компенсаторные возможности гипертрофии сердца, которая характеризуется увеличением мышечной массы и соединительно-тканых элементов (коллаген) миокарда.

Схема: Участие натрийуретических пептидов в развитии сердечной недостаточности.



У пациентов с недостаточностью кровообращения в крови обнаруживают высокие концентрации и ANP, и BNP, которые являются прогностически неблагоприятным признаком прогрессирования болезни. При этом у больных с недостаточностью кровообращения BNP оказывается значительно более эффективным регулятором экскреции натрия и сердечного выброса, чем ANP [16].

При инфаркте миокарда может происходить 60-кратное увеличение содержания BNP в плазме крови, которое постепенно возвращается к норме. Последующий (менее выраженный) подъем может свидетельствовать о нарушении сократительной функции левого желудочка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Натрийуретические пептиды защищают организм от избытка соли и задержки воды. Они также тормозят выработку и действие прессорных (т.е. повышающих артериальное давление) гормонов (вазопрессина, альдостерона), способствуют расслаблению сосудов, что приводит к снижению артериального давления. В то же время натрийуретические пептиды тормозят рост и пролиферацию клеток сердца, что ограничивает компенсаторную гипертрофию миокарда.

Дефицит натрийуретических пептидов или отсутствие функционально активных NPR-A рецепторов приводят к развитию многих форм гипертонии у экспериментальных животных.

Исследования последних лет показали, что внутривенное введение BNP больным с декомпенсированной недостаточностью кровообращения может быстро нормализовать гемодинамические показатели и объем циркулирующей крови. Поэтому синтетический BNP под названием несиритид (Nesiritide) одобрен в качестве лекарственного средства для лечения недостаточности кровообращения [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Yandle T.G.* (1994) *J. Intern. Med.*, **235**, 561-576.
2. *Medvedev A., Igosheva N., Crumeyrolle-Arias M., Glover V.* (2005) *Stress*, **8**, 175-183.
3. *Potter L.R., Abbey-Hosch S., Dickey D.M.* (2006) *Endocrine Rev.*, **27**, 47-72.
4. *Silberbach M., Roberts C.T. Jr.* (2001) *Cell. Signalling*, **14**, 221-231.
5. *Lucas K.A., Pitari G.M., Kazerounian S., Ruiz-Stewart I., Park J., Schulz S., Chepenik K.P., Waldman S.A.* (2000) *Pharmacol. Rev.*, **52**, 375-414.
6. *Levin E.R., Gardner D., Samson W.* (1998) *New Engl. J. Med.*, **339**, 321-328.
7. *Trachte G.* (2005) *Peptides*, **26**, 1060-1067.
8. *Pandey K.N.* (2005) *Peptides*, **26**, 901-932.
9. *Pagano M., Anand-Srivastava M.B.* (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**, 22064-22070.
10. *Telegdy G.* (1994) *Rev. Neurosci.*, **5**, 309-315.
11. *Medvedev A., Crumeyrolle-Arias M., Cardona A., Sandler M., Glover V.* (2005) *Brain Research*, **1042**, 119-124.
12. *Medvedev A.E., Adamik A., Glover V., Telegdy G.* (2001) *Biochem. Pharmacol.*, **62**, 225-227.
13. *Medvedev A., Byssygina O., Pyatakova N., Glover V., Severina I.S.* (2002) *Biochem. Pharmacol.*, **63**, 763-766.
14. *Melo L., Steinhilper M., Pang S., Tse Y., Ackermann U.* (2000) *Physiol. Genomics*, **3**, 45-58.
15. *Chusho H., Ogawa Y., Tamura N., Suda M., Yasoda A., Miyazawa T., Kishimoto I., Komatsu Y., Itoh H., Tanaka K., Saito Y., Garbers D.L., Nakao K.* (2000) *Endocrinology*, **141**, 3807-3813.
16. *McCullough P.A., Joseph K., Mathur V.S.* (2003) *Rev. Cardiovasc. Med.*, **4**, Suppl. 7, S3-S12
17. *Shah S.J., Teerlink J.R.* (2007) *Expert Opin. Pharmacother.*, **8**, 361-369.

Поступила: 11.07.2007.

NATRIURETIC PEPTIDES

A.E. Medvedev^{1,2}

¹Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences,
Pogidinskaya ul., 10, Moscow, 119121 Russia; e-mail: Alexei.Medvedev@ibmc.msk.ru;

²Moscow Medical Dental University, Moscow, Russia

Natriuretic peptides are the family of structurally related peptides involved into regulation of volume and blood pressure, water and electrolyte metabolism, and also cell proliferation. Their effects are mediated via three types of membrane receptors. Two of them are receptor guanylate cyclases, which catalyze cGMP formation (from GTP), second intracellular messenger responsible for realization of regulatory signals of these hormones. Genetic defects resulting in deficit of natriuretic peptides or their functionally active receptors in transgenic mice cause development of arterial hypertension, myocardial hypertrophy and increased mortality in early age.

Key words: natriuretic peptides, ANP, BNP, CNP, receptors, receptor guanylate cyclase, biomedical importance.