

УДК 577.152.34

Ю.Е.Елисеева

АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ, ЕГО ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Ю.Е.ЕЛИСЕЕВА

НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича, РАМН,
119832 Москва, Погодинская ул. 10, Факс 245-08-57

Представлены современные данные о роли ангиотензин-превращающего фермента (АПФ, пептидил-дипептидаза А) в организме. Этот фермент хорошо известен как ключевой фермент в регуляции кровяного давления. Регуляция давления - это основная, но не единственная функция АПФ. Он участвует в целом ряде процессов, протекающих в организме, влияет на пролиферацию клеток. Участие АПФ в том или ином процессе во многом определяется как его локализацией, так и действием на регуляторные пептиды. Рассмотрены структурные особенности АПФ и данные о полиморфизме его гена, имеющие непосредственное отношение к его функционированию в организме. Молекула АПФ содержит два высокомолекулярных, но различающихся по ферментативной активности домена, которые, как предполагается, имеют разные функции. В организме обнаружены как природные субстраты, которые гидролизуются преимущественно одним из доменов, так и активные изоформы АПФ, состоящие только из одного домена. С полиморфизмом гена АПФ связаны уровень АПФ в крови и тканях, а также предрасположенность к некоторым сердечно-сосудистым и почечным заболеваниям.

Ключевые слова: ангиотензин-превращающий фермент, ингибиторы, регуляторные пептиды, физиологическая роль, домены, полиморфизм гена АПФ.

Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ, пептидил-дипептидаза А, КФ 3.4.15.1) хорошо известен как фермент, регулирующий кровяное давление. Его ведущая роль в регуляции артериального давления (АД) подтверждается широким и успешным применением ингибиторов АПФ в клинике для лечения различных форм гипертонии, также других нарушений кровообращения.

Поскольку конференция посвящена памяти академика РАМН В.Н. Ореховича, следует вернуться к истокам исследований этого фермента, которые с самого начала проходили под его руководством и при непосредственном участии.

Работа началась с того, что нами был обнаружен в коре почек быка новый протеолитический фермент с необычной специфичностью действия. По своему действию на пептидные субстраты он отличался от известных протеиназ тканей. Этот фермент отщеплял дипептидные фрагменты с карбоксильного конца олигопептидов различного строения. Мы назвали его карбоксикатепсином [1]. Исследуя свойства высококачественного карбоксикатепсина мы получили фермент в высокоочищенном состоянии, исследовали его свойства и обнаружили, что он обладает способностью превращать ангиотензин I (А I) в ангиотензин II (А II), повышающий АД, и разрушать брадикинин (Бк), оказывающий на кровяное давление противоположное действие [2]. Таким образом, в лаборатории В.Н. Ореховича впервые было показано, вопреки существовавшему в то время представлению, что две реакции, имеющие важное значение в организме - образование прессорного пептида А II и разрушение депрессорного пептида Бк - осуществляются одним ферментом. Это открытие позволило сформулировать принципиально новое представление о ключевой роли карбоксикатепсина в функционировании ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем [2] противоположно направленного действия (рис.1), которые до наших исследований рассматривались как не связанные между собой.

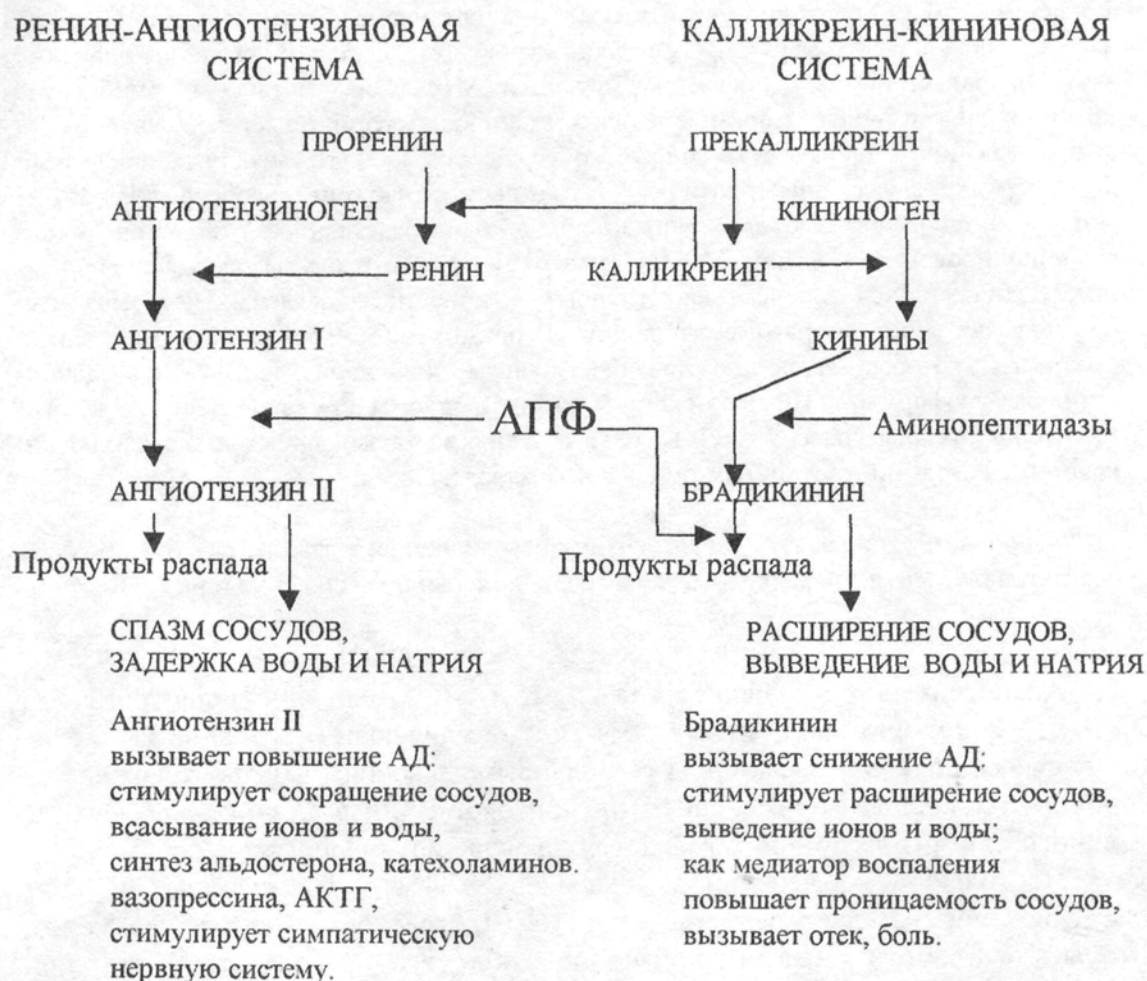


Рисунок 1.

Схема ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем и их взаимосвязь.

Об образовании А II и о разрушении Бк в то время известно было очень немного. Skeggs et. al., еще раньше обнаружили в крови две формы ангиотензина, определили их структуру и обозначили их как А I и А II, и затем показали, что А I в крови превращается в А II в результате ферментативной реакции [3]. Авторы говорили о ферменте, превращающем А I в А II. И только позднее это превратилось в название. Yang и Erdos [4] при изучении гидролиза Бк препаратом карбоксипептидазы N из плазмы крови человека обнаружили в нем примесь второго фермента, разрушающего Бк. Этот второй фермент в отличие от карбоксипептидазы N (кининаза I), отщеплявшей С-концевой Arg⁹, отщеплял от Бк С-концевой дипептид Phe⁸-Arg⁹, и был назван "кининаза II".

Результаты наших исследований свойств высокоочищенного фермента были доложены В.Н.Ореховичем в 1969 г. на II биохимическом съезде в Ташкенте. В 1970 г. вышла наша публикация по этому вопросу [2]. В том же году, немного раньше нас, Yang и Erdos опубликовали работу [5] о том, что частично очищенный препарат киназазы II превращал А I в А II. Высокоочищенный препарат киназазы II они получили только спустя два года и подтвердили, что он не только разрушает Бк, но и превращает А I в А II [6]. Высокоочищенный препарат фермента, превращающего А I в А II, был получен в то же время и в лаборатории Skeggs [7], однако то, что фермент может гидролизовать Бк, они установили еще спустя два года [8].

Все дальнейшие наши, а также мировые исследования, проведенные на животных и у больных с разными формами гипертонии, подтвердили наше первоначальное представление о роли фермента в организме [9-11]. Окончательное подтверждение того, что обе эти реакции и в организме осуществляются одним ферментом, который выполняет важную роль в контроле содержания А II и Бк и уровня АД, было получено при введении в организм высокоспецифичных ингибиторов [11-13]. Торможение активности этого фермента на современном этапе рассматривается как один из наиболее перспективных путей лечения гипертензивных состояний различного происхождения, а также состояний, связанных с нарушениями кровообращения, сопровождающихся спазмом сосудов и ишемией ткани. В настоящее время ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (именно так теперь называют открытый нами фермент) считаются средством "номер один" для лечения гипертонии и сердечно-сосудистой недостаточности [14, 15]. Они эффективны также и при целом ряде других заболеваний сердечно-сосудистой системы (таких как инфаркт миокарда, ишемия [16], атеросклероз [17]), а также считаются незаменимым лекарством для лечения нефропатии (в особенности при диабете) [18, 19].

Участие в регуляции АД - это основная но не единственная функция АПФ. Он участвует в целом ряде процессов, протекающих в организме; его функция определяется его локализацией, а также действием на регуляторные пептиды. АПФ широко распространен в организме. Основная масса фермента находится в мембранно-связанном состоянии - он является интегральным белком плазматической мембраны. Почти вся молекула АПФ локализована вне клетки, гидрофобный трансмембранный участок находится на карбоксильном конце полипептидной цепи, а внутриклеточный гидрофильный участок насчитывает всего 30 остатков аминокислот. Фермент располагается на внешней поверхности

плазматической мембраны разных клеток [11, 20-22] - эндотелиальных, специализированных эпителиальных, находящихся в местах интенсивного всасывания или выделения жидкости и солей, нейроэпителиальных, на нервных окончаниях, на клетках моноклеарного ряда, а также в репродуктивных органах (Табл.1). Относительно недавно было обнаружено, что АПФ является также компонентом тканей, богатых фибриллярным коллагеном (матрикс сердечных клапанов, рубцы, образующиеся в результате инфаркта миокарда, и др.), и что его содержание повышается с усилением фиброза [23]. Предполагается, что он может оказывать влияние на состав внеклеточного матрикса, в частности на синтез коллагена [24]. Кроме того, АПФ был обнаружен в атеросклеротических бляшках в стенках сосудов [25], что указывает на участие фермента в атеросклеротических процессах. Растворимая форма фермента присутствует практически во всех биологических жидкостях [20-22]. До недавнего времени считалось, что она освобождается из мембранно-связанной формы в результате отщепления С-концевого якорного фрагмента протеолитическим ферментом - секретазой, находящейся также на поверхности мембраны [26]. Однако в 1998 г. было показано, что существует второй путь образования растворимой формы АПФ, что она может синтезироваться внутри клетки. В эндотелиальных клетках пупочной вены человека была обнаружена мРНК, кодирующая растворимую форму АПФ, не имеющую трансмембранного гидрофобного участка [27].

Таблица 1. Локализация и функции АПФ в организме млекопитающих [20-22].

Локализация	Функция
МЕМБРАННО-СВЯЗАННАЯ ФОРМА	
ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ СОСУДОВ артерии, вены, капилляры	сокращение сосудов, стимуляция синтеза гормонов, регуляция АД
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ВОРСИНОК канальцы почек, слизистая кишечника, сосудистые сплетения мозга, цилиарное тело глаза, плацента	всасывание ионов и воды, транспорт ионов
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ репродуктивные органы	сперматогенез, овуляция
НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ, ЦНС дендриты, аксоны, нервные окончания	центральная регуляция АД, обмен нейропептидов, водно-солевой баланс
МОНОНУКЛЕАРНЫЕ КЛЕТКИ моноциты, макрофаги, фибробласты, лимфоциты	воспаление, регенерация, иммунные реакции
РАСТВОРИМАЯ ФОРМА	
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЖИДКОСТИ плазма, лимфа, слезы, спинномозговая, внутриглазная, амниотическая и другие жидкости.	?

Классические субстраты АПФ - А I и Бк - пептиды, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, водно-солевого обмена и кровяного давления. Недавно было обнаружено, что кроме А II и Бк АПФ является физиологическим регулятором еще и гематопозитического пептида N-AcSer-Asp-Lys-Pro (AcSDKP), отрицательного регулятора гемопозза [28-29]. Этот пептид тормозит пролиферацию гематопозитических стволовых клеток, а также участвует в гомеостазе клеточного роста различных типов клеток. Он секретируется костным мозгом, находится в плазме и циркулирующих моноклеарных клетках и в других тканях; локализован в тех же тканях, что и АПФ [29-31]. АПФ поддерживает локальную концентрацию AcSDKP на низком уровне [28]. Введение специфичного ингибитора АПФ каптоприла здоровым людям приводило к повышению концентрации этого пептида в крови примерно в 5-6 раз [29]. В метаболизме других регуляторных пептидов АПФ участвует, как правило, совместно с рядом протеиназ, также расположенных на поверхности плазматической мембраны [32, 33]. Фермент участвует в обмене нейропептидов, а также в реализации таких функций как защитные и иммунные реакции организма и репродуктивные процессы [34-37].

Отщепляя С-концевые дипептиды АПФ вызывает или превращение неактивной формы в активную или инактивацию биологически активного пептида, или трансформацию его активности [38]. АПФ превращает А I в А II, des-Asp¹-А I в А III, инактивирует Бк, des-Arg⁹-Бк, гематопозитический пептид (AcSDKP), Met⁵- и Leu⁵-энкефалины, хемотактический пептид (fMet-Leu-Phe), нейротензин, вещество Р и люлиберин. Отщепляя дипептид Arg⁶-Phe⁷ от семичленного предшественника Met⁵- энкефалина (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met⁵-Arg⁶-Phe⁷), он превращает его в энкефалин, что приводит к снижению анальгетической активности. Отщепление С-концевого Phe-Arg от атриопептина II превращает его в атриопептин I, что сопровождается потерей его свойства расслаблять гладкую мускулатуру сосудов при сохранении натрийуретического действия.

Существенная и неоднозначная роль АПФ в организме была продемонстрирована достаточно убедительно в опытах на мышах, лишенных гена АПФ [39]. У этих животных отмечалось низкое кровяное давление, различные сосудистые дисфункции, нарушения структуры и функции почек и бесплодие у самцов. Значение мембранно-связанного АПФ в организме было показано на мышах, у которых синтезировалась только секретируемая (растворимая) форма АПФ. При отсутствии мембранно-связанного фермента у них, однако, отмечался достаточно высокий уровень активности АПФ в плазме, наблюдались такие же нарушения, что и у мышей, полностью лишенных гена АПФ [40].

В начале 90-х гг. сформировались два новых направления исследований АПФ, расширяющих представление о его функционировании в организме. Это исследования, касающиеся выяснения особенностей структуры молекулы АПФ, и исследования полиморфизма его гена.

АПФ - металлопротеиназа, которая содержит в активном центре атом цинка и активируется ионами хлора [38]. Установление первичной структуры АПФ эндотелиальных клеток человека позволило обнаружить высокую степень внутренней гомологии между двумя большими (по 357 аминокислотных остатков а.о.) доменами одной полипептидной цепи (1277-1278 остатков) [41]. Эта форма

АПФ (рис.2) синтезируется практически во всех соматических клетках за исключением семенников [21]. Такая особенность структуры АПФ является результатом дупликации гена, кодировавшего однодоменный фермент [42]. Каждый из доменов содержит активный центр и атом цинка; оба домена каталитически активны, но не равноценны. Активные центры доменов отличаются по скорости гидролиза пептидов, по степени торможения специфическими ингибиторами АПФ и по профилю активации ионами хлора [43-45]. В отличие от N-домена активность С-домена сильно зависит от концентрации ионов хлора. В отсутствие ионов хлора С-домен теряет активность, максимальная активность наблюдается при их концентрации - 200 - 800 мМ в зависимости от используемого субстрата. В отсутствие ионов хлора N-домен сохраняет активность и полностью активируется при весьма низкой их концентрации (10 -15 мМ). Предполагается, что эти отличия имеют существенное физиологическое значение.

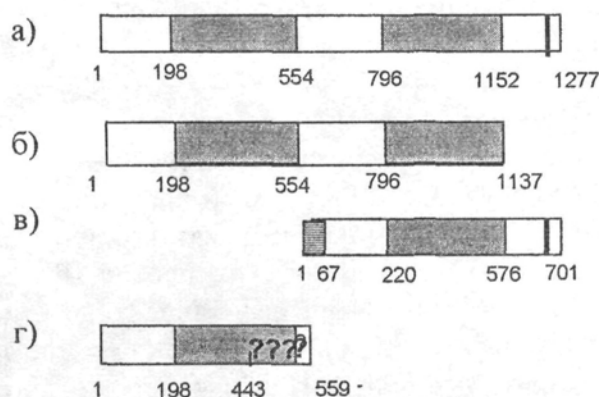


Рисунок 2.

Схема строения полноразмерной и однодоменных форм АПФ человека.

АПФ (а) - клеток эндотелия [41], (б) - плазмы [27], (в) - семенников [21, 51], (г) - "кишечной жидкости" (С-концевой остаток пока не определен, но установлено, что он находится между 443-м и 559-м а.о.) [53]; цифры соответствуют положению остатков аминокислот в полипептидной цепи фермента. Гомологичные N- и С-домены заштрихованы (наклонно); трансмембранный участок - черный прямоугольник; уникальный участок тестикулярного АПФ (остатки 1-67)- заштрихован горизонтально.

На основании имеющихся данных (табл.2) предполагается, что в организме N-домен может осуществлять специфический гидролиз некоторых физиологически важных субстратов, таких как отрицательный регулятор гемопоза пептид AcSDKP [46], люлиберин [45]. Превращение семичленного предшественника энкефалина $\text{Tyr}_1\text{-Gly}_2\text{-Gly}_3\text{-Phe}_4\text{-Met}_5\text{-Arg}_6\text{-Phe}_7$ в энкефалин осуществляется также преимущественно N-доменом. Весьма вероятно, что и *in vivo* в превращении этого гептапептида в (Met₅)-энкефалин преимущественную роль играет N-домен [47]. В то же время Leu₅- и Met₅-энкефалины расщепляются быстрее С-доменом. А I и Бк гидролизуются обоими доменами, причем А I - несколько быстрее С-доменом.

Используемые в клинике специфичные ингибиторы АПФ тормозят активность обоих доменов [48], несколько различаясь по эффективности (табл.3), что обусловлено в основном различием в скорости диссоциации. В зависимости от преимущественного взаимодействия ингибиторов с одним из двух активных центров может варьировать их биологический эффект при применении их как лекарств. В свете этого, возможность получения ингибиторов, специфичных для активного центра каждого из доменов, имеет существенное значение.

Таблица 2. Гидролиз субстратов АПФ доменами

Субстрат	Структура и место гидролиза	Относительная скорость гидролиза*	
		N-домен	C-домен
ГЕМОПОЭТ. ПЕПТИД	↓ AcSD-KP	50	1
ЛЮЛИБЕРИН	↓ PytEHW-SYGLRPG-NH ₂	30	1
	↓ PytEHWSYGL-RPG-NH ₂	≈ ?	
ЭНКЕФАЛИН-ГЕПТАПЕПТИД	↓ YGGFM-RF	5	1
ВЕЩЕСТВО P	↓ RPKPQQFF-GLM-NH ₂	1	4
	↓ RPKPQQFFG-LM-NH ₂	1	2
АНГИОТЕНЗИН I	↓ DRVYIHPF-HL	1	3
	↓ ZF-HL	≡	
	↓ BzG-HL	1	10
БРАДИКИНИН	↓ RPPGFSP-FR	≡	
	↓ RPPGF-SP	≡	

Примечание:* В каждом случае меньшая из сопоставляемых скоростей гидролиза принята за 1 единицу.

Таблица 3. Торможение активности доменов АПФ (по [48])

	Нативный АПФ	N-домен	C-домен
КАПТОПРИЛ	13	8,9	14
ЭНАЛАПРИЛАТ	6,5	26	6,3
ЛИЗИНОПРИЛ	3,9	44	2,4
ТРАНДОЛАПРИЛАТ	0,45	3,1	0,29

Примечание: приведены величины K_i (нМ), полученные при использовании субстрата Hip-His-Leu, концентрации ионов хлора 300 мМ.

Недавно были синтезированы новые ингибиторы, способные различать активные центры доменов. Специфичный к N-домену высокоэффективный (K_i - 12 нМ) ингибитор "RXP 407" (Ac-Asp-(L)Phepsi(PO₂-CH₂)(L)-Ala-Ala-NH₂) имеет константу диссоциации для N-домена на 3 порядка ниже, чем для C-домена [49]. Он может оказаться родоначальником нового поколения ингибиторов АПФ, способных блокировать только определенные функции АПФ. В отличие от него другой ингибитор - "keto-ACE" (5-S-5-benzamido-4-охо-6-phenylhexanoyl-L-Pro) тормозит C-домен (IC_{50} - 0,5 мкМ) при более низкой концентрации (примерно в 40-50 раз ниже), чем N-домен [50].

В организме обнаружены активные низкомолекулярные природные формы АПФ, соответствующие каждому из доменов. Так, в семенниках человека и млекопитающих синтезируется АПФ (тестикулярный), полипептидная цепь которого (701 а.о.), за исключением уникальной N-концевой последовательности (первые 67 а.о.) полностью соответствует C-концевой половине молекулы соматического АПФ, полученного из других органов [51, 52]. Форма АПФ, соответствующая N-домену, обнаружена в "кишечной жидкости", полученной из кишечника больных при хирургической операции [53] и в моче человека [54], а также в культуральной жидкости мезангиальных клеток крысы [55]. В культуре эпителиальных клеток бронхов были обнаружены формы АПФ с молекулярной массой 52 кДа и 47 кДа [56], структура которых неизвестна, хотя нельзя исключить, что эти изоформы могут быть C-доменом, оставшимся после удаления N-домена.

Вопрос о функциональной роли доменов до сих пор остается неясным. Однако полученные к настоящему времени данные об обнаружении эндогенных субстратов, специфичных для N-домена, и о разном взаимодействии ингибиторов АПФ с доменами, а также присутствие в организме однодоменных форм фермента свидетельствуют в пользу физиологической значимости доменов. Кроме того, было показано, что соматический и тестикулярный ферменты, несмотря на близкие энзиматические свойства, не являются эквивалентными по физиологическим функциям [57]. К тому же, можно предполагать, что ионы хлора являются фактором, определяющим вклад каждого домена в общую активность фермента. При нормальных физиологических условиях в крови C-домен, вероятно, ответственен за большую часть превращения А I. Однако следует иметь в виду, что АПФ находится в большом количестве на ворсинках стенки кишечника и выводящих канальцев почек, где концентрация ионов хлора сильно варьирует и где N-домен полноразмерного фермента, как не требующий для своей активности ионов хлора, может иметь при определенных условиях преимущественное значение.

Как выяснилось в последние годы, влияние АПФ на сердечно-сосудистую систему в какой-то степени, а может быть и во многом, генетически обусловлено. Была обнаружена связь полиморфизма гена АПФ с уровнем его активности в крови и тканях и с повышенным риском возникновения ряда сердечно-сосудистых заболеваний. При клонировании гена АПФ было обнаружено, что в интроне 16 либо присутствует (Insertion, I) либо отсутствует (Deletion, D) фрагмент ДНК, состоящий из 287 пар оснований [58, 59]. При этом отмечалась корреляция между D аллелями и уровнем АПФ в крови, лимфе и тканях. Уровень АПФ в сыворотке у здоровых людей гомозиготных по D аллели (DD генотип

наблюдался примерно у 36% людей) был почти в два раза выше, чем у гомозиготных по I аллели (II - генотип, около 17% людей) и имел среднее значение у гетерозиготных - ID генотип (47%). С полиморфизмом гена также связан и уровень АПФ в сердце человека [60]. D-аллели гена АПФ считают фактором риска возникновения инфаркта миокарда [61], спазма коронарных сосудов [62], гипертрофии левого желудочка, кровоизлияний, а также высоким риском развития атеросклероза [61]. У больных гомозиготных по D-аллели отмечается повышенный тонус гладкой мускулатуры сосудов [63]. I-аллели, как обнаружилось, связаны с повышенной выносливостью при физических нагрузках у спортсменов (бегунов, гребцов, альпинистов) [64].

Генетическая предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, включая острые случаи ишемии [65], наблюдается и у людей, которые согласно общепринятым критериям характеризуются низкими факторами риска (к факторам риска обычно относят повышенный вес, гиперхолестеринемию, липопротеинемию и др.) [62, 66, 67].

При обследовании 4773 больных диабетом было обнаружено, что D-аллели гена АПФ связаны с риском осложнения основного заболевания нефропатией, но не связаны с диабетической ретинопатией (обследовано 2010 больных). Это наблюдалось как при инсулин-зависимой, так и при инсулин-независимой форме диабета [68].

Группа исследователей из ряда стран Европы на основании анализа 145 сообщений, включавших исследование 50 000 больных пришла к заключению, что D-аллели связаны с повышенным риском заболевания коронарных сосудов, возникновения инфаркта миокарда, кровоизлияния и диабетической нефропатии, в особенности при атеросклеротических поражениях, но не связаны с гипертонией [69]. Однако это не касалось злокачественной формы гипертонии, при которой отмечалась связь D-аллелей с риском заболевания [70]. DD-генотип АПФ при злокачественной форме встречался в три раза чаще, чем при доброкачественной форме.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Елисеева Ю.Е., Орехович В.Н.* (1963) Докл. АН СССР, **153**, 954-956.
2. *Елисеева Ю.Е., Орехович В.Н.* (1970) Вопр. мед. химии, **16**, 646-649.
3. *Skeggs L.T., Kahn J.R., Shumway N.P.* (1956) J. Exp. Med., **103**, 295-299.
4. *Yang H.Y.T., Erdos E.G.* (1967) Nature, **215**, 1402-1405.
5. *Yang H.Y.T., Erdos E.G., Levin Y.* (1970) Biochim. Biophys. Acta, **214**, 374-376.
6. *Igic R., Erdos E.G., Yeh H.S.J. et al.* (1972) Circ. Res., **31**, Suppl. II, II-51-II-61.
7. *Dorer F.E., Kahn J.R., Lentz K.E., Levine M., Skeggs L.T.* (1972) Circ. Res., **31**, 356-366.
8. *Dorer F.E., Kahn J.R., Lentz K.E. et al.* (1974) Circ. Res., **34**, 824-827.
9. *Орехович В.Н., Елисеева Ю.Е., Павлихина Л.В.* (1976) Вестник АМН СССР, **33**, № 9, 42-47.
10. *Soffer R.L.* (1976) Annu. Rev. Biochem., **45**, 73-94.
11. *Erdos E.G.* (1979) Handbook of Experimental Pharmacology, **25**, (Suppl. 5.),

438-487.

12. *Romero J.C., Mak S.W., Hobler S.W.* (1974) *Cardiovasc. Res.*, **8**, 681-687.
13. *Rubin B., Antonaccio M.J., Horovitz Z.P.* (1978) *Progr. in Cardiovasc. Dis.*, **21**, 183-194.
14. *Todd P.A., Heel R.C.* (1986) *Drugs*, **31**, 198-248.
15. *Мареєв В.Ю.* (1994) *Кардиология (Kardiologia)*, **34**, N 12, 4-11.
16. *Pitt B.* (2000) *Clin. Cardiol.*, **23**, Suppl.4, IV9-14.
17. *Fennessy P.A., Campbell J.H., Mendelsohn F.A.O., Campbell G.R.* (1996) *Clin. Exper. Pharmacol. Physiol.*, **23**, S30-S32.
18. *Maschio G., Oldrizzi L., Marcantoni C., Rugiu C.* (2000) *J. Nephrol.*, **13**, 225-227.
19. *Decotret P.R.* (1998) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **32**, Suppl. 2, S9-S17.
20. *Skidgel R.A., Erdos E.G.* (1987) *Clin. Exp. Hypert. A.*, **9**, 243-259.
21. *Hooper N.M.* (1991) *Int. J. Biochem.*, **23**, 641-647.
22. *Емцеева Ю.Е.* (1993) *Усп. биол. химии*, **33**, 106-129.
23. *Sun Y., Ratajska A., Zhou G.P., Weber K.T.* (1993) *J. Lab. Clin. Med.*, **122**, 395-403.
24. *Wilke A., Funck R., Rupp H., Brilla C.G.* (1996) *Basic Res. Cardiology*, **91**, Suppl. 2, 79-84.
25. *Diet F., Pratt R.E., Berry G.J., Momose N. et al.* (1996) *Circulation*, **94**, 2756-2767.
26. *Ramchandran R., Kasturi S., Douglas J.G., Sen I.* (1996) *Am. J. Physiol. - Heart and Circulatory Physiology*, **40**, H744-H751.
27. *Sugimura K., Tian X-L., Hoffmann S., Ganten D., Bader M.* (1998) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **247**, 466-472.
28. *Rieger K.J., Saezservent N., Papet M.P., Wdzieczakbakala J., Morgat J.L., Thierry J., Voelter W., Lenfant M.* (1993) *Biochem. J.*, **296**, 373-378.
29. *Azizi M., Rousseau A., Ezan E., Guyene T.T., Michelet S., Grognet J.M., Lenfant M., Corvol P., Menard J.* (1996) *J. Clin. Invest.*, **97**, 839-844.
30. *Liozon E., Pradelles P., Venot J. et al.* (1993) *Leukemia* **7**, 808-812.
31. *Pradelles P., Frobert Y., Creminon C. et al.* (1990) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **170**, 986-993.
32. *Stephenson S.L., Kenny A.J.* (1987) *Biochem. J.*, **241**, 237-247.
33. *Turner A.J.* (1993) *Adv. Neuroimmunol.*, **3**, 163-170.
34. *Ehlers M.R., Riordan J.F.* (1989) *Biochemistry*, **28**, 5311-5318
35. *Johnston C.I.* (1992) *J. Hypertension*, **10**, Suppl.7, S13-S26.
36. *Costerousse O., Jaspard E., Alhenc-Gelas F.* (1993) *Adv. Neuroimmunol.*, **3**, 217-224.
37. *Sun Y., Weber K.T.* (1996) *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **28**, 851-858.
38. *Емцеева Ю.Е.* (1998) *Биоорган. химии*, **24**, 262-270.
39. *Krege J.H., John S.W.M., Langenbach L.L., Hodgins J.B. et al.* (1995) *Nature*, **375**, 146-148.
40. *Esther C.R., Marino E.M., Howard T.E., Machaud A. et al.*, (1997) *J. Clin. Invest.*, **99**, 2375-2385.
41. *Soubrier F., Alhenc-Gelas F., Hubert C., Allegrini J., John M., Tregear G., Corvol P.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 9386-9390.

42. Hubert C., Houot A.-M., Corvol P., Soubrier F. (1991) *J. Biol. Chem.*, **266**, 15377-15383.
43. Williams T.A., Soubrier F., Corvol P. (1996) Zinc Metalloproteases in Health and Disease, ed. N.M.Hooper. L.: Taylor & Francis, 83-104.
44. Wei L., Alhenc-Gelas F., Corvol P., Clauser E. (1991) *J. Biol. Chem.*, **266**, 9002-9008.
45. Jaspard E., Wei L., Alhenc-Gelas F. (1993) *J. Biol. Chem.*, **268**, 9496-9503.
46. Rousseau A., Michaud A., Chauvet M.-T., Lenfant M., Corvol P. (1995) *J. Biol. Chem.*, **270**, 3656-3661.
47. Deddish P.A., Jackman H.L., Skidgel R.A., Erdos E.G. (1997) *Biochem. Pharmacol.*, **53**, 1459-1463.
48. Wei L., Clauser E., Alhenc-Gelas F., Corvol P. (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**, 13398-13405.
49. Dive V., Cotton J., Yiotakis A. et al. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 4330-4335.
50. Deddish P.A., Marcic B., Jackman H.L., Wang H.Z. et al. (1998) *Hypertension*, **31**, 912-917.
51. Ehlers M.R., Fox E.A., Strydom D.J., Riordan J.F. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 7741-7745.
52. Ehlers M.R., Chen Y.N., Riordan J.F. (1992) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **183**, 199-205.
53. Deddish P.A., Wang J., Michel B., Morris P. et al. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 7807-7811.
54. Hattori M.A., Del Ben G.L., Carmona A.K., Casarini D.E. (2000) *Hypertension*, **35**, 1284-1290.
55. Andrade M.C., Quinto B.M., Carmona A.K., Ribas O.S. et al. (1998) *J. Hypertens.* **16**, Pt. 2, 2063-2074.
56. Muns G., Vishwanatha J.K., Rubinstein I. (1993) *J. Cell. Biochem.*, **53**, 352-359.
57. Kessler S.P., Rowe T.M., Gomos J.B., Kessler P.M., Sen G.C. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**, 26259-26264.
58. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F. et al. (1990) *J. Clin. Invest.*, **86**, 1343-1346.
59. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier F. (1992) *Nucleic Acids Res.*, **20**, 1433.
60. Danser A.H., Schalekamp M.A., Bax W.A. et al. (1995) *Circulation*, **92**, 1387-1388.
61. Arbustini E., Grasso M., Fasani R., Kiersy C. et al. (1995) *Brit. Heart J.*, **74**, 584-591.
62. Oike Y., Hata A., Ogata Y., Numata Y. et al. (1995) *J. Clin. Invest.*, **96**, 2975-2979.
63. Prasad A., Narayanan S., Waclawiw M.A., Epstein N., Quyyumi A.A. (2000) *J. Am. Coll. Cardiol.*, **36**, 1579-1586.
64. Woods D.R., Humphries S.E., Montgomery H.E. (2000) *Trends Endocrinol. Metab.*, **11**, 416-420.
65. Tiret L., Blanc H., Ruidavets J.B., Arveiler D. et al. (1998) *J. Hypert.*, **16**, 37-44.
66. Cambien F., Poirier O., Lecerf L. et al. (1992) *Nature*, **359**, 641-644.

67. *Lindpaintner K., Pfeffer M.A., Kreutz R. et al.* (1995) *N. Engl. J. Med.*, **332**, 706-711.
68. *Fujisawa T., Ikegami H., Kawaguchi Y., Hamada Y. et al.* (1998) *Diabetologia*, **41**, 47-53.
69. *Staessen J.A., Wang Ji G., Ginocchio G., Petrov V. et al.* (1997) *J. Hypertension*, **15**, 1579-1592.
70. *Stefansson B., Ricksten A., Rymo L., Aurell M., Herlitz H.* (2000) *Blood Press*, **9**, 104-109.

Поступила 18.10.2000.

ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME, ITS PHYSIOLOGICAL ROLE

YU.E.ELISSEEVA

Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, RAMS,
Pogodinskaya St. 10, 119832 Moscow, Russia, Fax (095) 245-0857.

Angiotensin-converting enzyme (ACE, peptidyl dipeptidase A) is well known as a key enzyme involved in regulation of blood pressure. Regulation of blood pressure is the main but not the only ACE function. This enzyme is also involved in the regulation of a range of other physiological processes including control of cells proliferation. Particular role of the enzyme in a given process is determined by its localization and its action on regulatory peptides. Structural peculiarities of angiotensin-converting enzyme and its gene polymorphism related to its physiological function are discussed. ACE molecule consists of two large homologous domains (N- and C-domains), differing in their catalytical properties. These differences are suggested to be physiologically important. Endogenous substrates specific for each of these domains and natural active single-domain ACE forms were revealed. An association between the ACE gene polymorphism and plasma ACE levels, as well as with an increased risk of various cardiovascular and renal diseases was observed.

Keywords: angiotensin-converting enzyme, inhibitors, regulatory peptides, physiological role, domains, ACE gene polymorphism.