

АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ-2 И  
КОЛЛЕКТРИН - НЕДАВНО ОБНАРУЖЕННЫЕ ГОМОЛОГИ  
АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

А.Е.Медведев

НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН, Москва,  
119121, Погодинская ул. 10, тел.: (095) 246-1641; факс: (095)2450857

Ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в регуляции кровяного давления. Протеаза ренин катализирует отщепление неактивного декапептида ангиотензина I от ангиотензиногена, а ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) катализирует последующее превращение ангиотензина I в активный октамер - ангиотензин II. Последний вызывает сокращение гладкой мускулатуры сосудов и реабсорбцию натрия в почках, способствуя тем самым увеличению артериального давления. АПФ посвящено немало оригинальных и обзорных статей и монографий. История открытия этого фермента в лаборатории академика РАМН В.Н.Ореховича, имя которого присвоено НИИ биомедицинской химии РАМН, изложена в недавней обзорной работе Ю.Е. Елисеевой [1].

Недавно в организме человека и других млекопитающих обнаружен гомолог АПФ, экспрессируемый эндотелиальными клетками почек и сердца и получивший название АПФ-2 [2,3]. Его аминокислотная последовательность характеризуется 60% сходством и 40% идентичностью с N и C-концевыми доменами АПФ человека [2]. В отличие от АПФ АПФ-2 является карбоксипептидазой, отщепляющей C-концевую аминокислоту от ангиотензина- I (с образованием нанопептида ангиотензин1-9) и ангиотензина-II (с образованием септапептида ангиотензин 1-7) [2,3]. Кроме того *in vitro* АПФ-2 активен и в отношении ряда других субстратов, таких как des-Arg-брадикинин, нейротензин и кинетенин, но не брадикинина, окситоцина, АКТГ, натрийуретического фактора предсердий, вазопрессина, Met- и Leu-энкефалина и др [3]. При этом активность АПФ-2 нечувствительна к "классическим" ингибиторам АПФ типа каптоприла, лизиноприла или эналаприлата [2,3].

Уровень мРНК АПФ-2 в почках гипертензивных солечувствительных крыс линии Sabra (SBH/y) практически не отличался от уровня мРНК этого фермента в почках контрольных нормотензивных солеустойчивых крыс (SBN/y) [4]. Развитие гипертонии в условиях содержания крыс SBH/y на солевой диете ассоциировалось со снижением экспрессии гена ace-2, по сравнению с нормотензивными животными (SBN/y), содержащимися в аналогичных условиях. Выключение гена ace-2 у мышей, не затрагивающее экспрессию мРНК АПФ в сердце и почках мутантных мышей, не приводило к изменениям в исследованных органах и не влияло на величину артериального давления [4]. При этом оказалось, что выключение гена ace-2 приводило к утончению стенок левого желудочка сердца. У самцов (ace-2-/y) и самок (ace-2/-) обнаружено сильное снижение сократимости сердечной мышцы, более выраженное у шестимесячных мышей по сравнению с трехмесячными. Кроме того, у ace-мутантных мышей был значительно увеличен уровень ангиотензина-II (в почках, сердце и плазме крови) и ангиотензина-I (в сердце и почках). Нарушения функций сердца "удавалось" избежать у двойных мутантов, у которых помимо гена ace-2 выключали и ген, кодирующий АПФ (ace).

В 2001 г группой японских ученых в собирательных канальцах почек человека, крысы и мыши обнаружен аналог АПФ-2, названный коллектрином [5]. Анализ аминокислотной последовательности свидетельствует о существовании двух гидрофобных доменов. В процессе множественного выравнивания выявлена 47,8% идентичность аминокислотных последовательностей С-концевого сегмента АПФ-2 и соответствующего некаталитического внеклеточного, трансмембранного и цитозольного доменов коллектрина. При этом в отличие от АПФ-2 у коллектрина отсутствует каталитический (карбоксипептидазный) домен. Последнее, по мнению других авторов [6] свидетельствует о регуляторной роли этого белка.

Результаты исследования тканевого распределения мРНК коллектрина свидетельствуют о том, что этот белок у человека, мыши и крысы локализуется исключительно в почках (мРНК коллектрина обнаружена в собирательных трубках коркового и мозгового вещества почек). мРНК коллектрина обнаруживается на 13 день беременности и ее уровень увеличивается в процессе развития плода и в постнатальном периоде. С возрастом уровень коллектрина снижается. Поскольку коллектрин не содержит карбоксипептидазный домен, предполагается что этот белок может играть регуляторную роль при гипертрофии почек или в процессе их органогенеза [5]. Высокая степень гомологии коллектрина с С-концевой областью АПФ-2 позволила Turner A.J. и соавт. предположить, что последний можно рассматривать в качестве химерного белка, содержащего домен, подобный АПФ, и коллектриновый домен. По мнению этих авторов, первый осуществляет каталитическую функцию в процессинге регуляторных пептидов, второй - регулирует тканевой ответ на разного рода повреждения [6].

Открытие АПФ-2 и коллектрина свидетельствует о том, что помимо хорошо известной роли ренин-ангиотензиновой системы в организме ей могут быть свойственны и другие (пока не выясненные) функции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Елисеева Ю.Е. (2001) Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль. *Вопр. мед. химии*, **47**, 43-54.
2. Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R., Karran E., Christie G., Turner A.J. (2000) A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J. Biol. Chem.*, **275**, 33238-33243.
3. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K., Gosselin M., Stagliano N., Donovan M., Woolf B., Robison K., Jeyaseelan R., Breitbart R.E., Acton S. (2000) A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ. Res.*, **87**(5), E1-E9.
4. Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.Y., Yagil C., Kozieradzki I., Scanga S.E., Oliveira-dos-Santos A.J., da Costa J., Zhang L., Pei Y., Scholey J., Ferrario C.M., Manoukian A.S., Chappell M.C., Backx P.H., Yagil Y., Penninger J.M. (2002) Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*, **417**, 822-827.
5. Zhang H., Wada J., Hida K., Tsuchiyama Y., Hiragushi K., Shikata K., Wang H., Lin S., Kanwar Y. S., and Makino H. (2001) Collectrin, a collecting duct-specific transmembrane glycoprotein, is a novel homolog of ACE2 and is developmentally regulated in embryonic kidneys. *J. Biol. Chem.*, **276**, 17132-17139.
6. Turner A.J., Tipnis S.R., Guy J.L., Rice G., Hooper N.M. (2002) ACEH/ACE2 is a novel mammalian metallocarboxypeptidase and a homologue of angiotensin-converting enzyme insensitive to ACE inhibitors. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **80**, 346-353

**БУДУЩЕЕ НАЦИОНАЛЬНЫХ ИНСТИТУТОВ ЗДОРОВЬЯ (НИН),  
ВОЗМОЖНО, ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В ИХ РЕСТРУКТУРИЗАЦИИ.**

Под таким заголовком журнал Nature (август 2002) опубликовал статью Erike Check. С бюджетом следующего года, превышающим 27 миллиардов, есть все основания считать НИН процветающим учреждением. Однако, по мнению двух бывших директоров, для рационального использования таких средств необходима реструктуризация.

Решение о реорганизации было принято 30 июля, на первом заседании комитета, уполномоченного Конгрессом оценить структуру НИН. Экс-директора Harold Varmus и Bernardin Healy высказали комитету, который был создан совместно с Институтом медицины и Национальной академией наук, что Конгресс мог бы сделать структуру НИН более эффективной, разбив его на группы институтов.

В США 72 года назад был единый исследовательский институт здоровья. Сегодня НИН состоит из 27 самостоятельных институтов и центров, каждый из которых получает от Конгресса свой собственный бюджет. Директор НИН осуществляет ограниченный прямой контроль над институтами. По мнению Н. Varmus, занимавшего эту должность с 1993 до 1999 гг, подобная децентрализованная структура неэффективно растрчивает ресурсы и не позволяет директору предпринимать такие решительные меры как вливание дополнительных средств в проекты с финансовым дефицитом.

Н. Varmus и В. Healy высказали на собрании, что реорганизация позволила бы НИЗ отвечать новым исследовательским нуждам и избежать административного дублирования решений. Н. Varmus предложил, чтобы юристы проработали механизм организации Национального института функций мозга, в который войдут шесть ныне существующих институтов, включая Национальный институт психического здоровья и Национальный институт неврологических расстройств и отклонений. Как считает Н. Varmus, есть замечательная возможность провести здесь эксперимент, и если новая группа институтов будет успешной, то другие могут последовать этому опыту.

Подкомитет палаты представителей конгресса США потребовал изучения статей расходов НИН в отчетах на ассигнования 2001 г. И хотя любые покушения на автономию институтов встречают сопротивление отдельных конгрессменов, групп защитников и даже исследователей, члены конгресса убедили комитет, что их рекомендации могли бы помочь преодолеть это сопротивление.

Как отметил D. Bowen, представитель комитета Сената, члены комитета защищены от давления, которое оказывается на Сенат.

Кроме того, глядя на общую структуру НИН, комиссия специалистов, возглавляемая Н. Shapiro, экс-президентом Принстонского Университета, призвана решить определенные вопросы. Ch. Jaeger член палаты энергетики и комитета по торговле при Палате Представителей, попросил комитет рассмотреть возможность объединения Института наркологии и Института злоупотребления алкоголем и алкоголизма. D. Bowen попросил комитет проанализировать что произойдет с Национальным институтом исследования генома человека в связи с близким завершением проекта "Геном человека".

Бывший конгрессмен J. Porter, возглавлявший в свое время подкомитет, запросивший в свое время отчет, предупредил членов комиссии принимать во внимание изменения, которые являются политической реальностью. Он сказал, что предложение создания новых групп проще воплотить в жизнь, если каждый институт сохранит некоторую степень автономии.

Действующий директор НИН E. Zerhouni обратился к комитету всерьез задуматься о том, действительно ли необходима реорганизация НИН, если это учреждение и так функционирует достаточно успешно. По мнению других, комитет, который будет отчитываться в 2003 г., должен заручиться поддержкой

групп защитников здравоохранения и науки в НИИ. Как считает L. Rosenberg, молекулярный биолог Принстонского университета, возглавлявший предыдущую комиссию по вопросам расстановки приоритетов в научных исследованиях НИИ, члены этих групп должны консультировать по широкому спектру вопросов, так как рекомендации комитета по поводу кардинальных изменений могут встретить большое сопротивление.

### ЛИЗИНЫ БАКТЕРИОФАГОВ МОГУТ УЗНАВАТЬ И УНИЧТОЖАТЬ ВОЗБУДИТЕЛЯ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ.

Споры *Bacillus anthracis* представляют идеальное биологическое оружие массового поражения. Попав в организм человека ингаляционным путем споры транспортируются альвеолярными макрофагами в ближайшие лимфатические узлы, в которых и происходит дальнейшее развитие *B. anthracis*. Последующая вегетативная экспансия, попадание бацилл и продуцируемых ими токсинов в кровь приводит в нелеченных случаях практически к 100% гибели зараженных. Природные и генноинженерные бациллы, устойчивые к антибиотикам, увеличивают угрозу использования спор в качестве бактериологического оружия.

Ученые лаборатории бактериального патогенеза и иммунологии Рокфеллеровского университета Нью Йорка R. Schuch, D. Nelson и V.A.Fichetti предложили использовать ферменты бактериофагов - лизины для детекции и уничтожения *B. anthracis*.

Лизины бактериофагов - литические агенты, используемые ДНКовыми фагами для координированного лизиса бактериальной клетки-хозяина и сборки вирусных частиц. В процессе инфекции лизин транспортируется из цитоплазмы в клеточную стенку, где осуществляет гидролиз важных для поддержания барьерной функции бактериальных мембран пептидогликанов. Представители семейства лизинов часто являются химерными белками, состоящими из консервативного каталитического домена, "слившегося" с доменом, определяющим специфичность действия или связывания.

С учетом того, что g-бактериофаги, специфичные в отношении *B. anthracis*, используются для идентификации этого патогена в Центрах контроля и предупреждения болезней США (US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)), авторы использовали именно этих бактериофагов в качестве источника лизина. Очищенные рекомбинантные PlyG (phage lysin gamma) лизины были эффективны *in vitro* в отношении RSVF-1 изолятов (стрептомицин-резистентный штамм 4342 *B. cereus*) (хотя и не действовали на ряд других изолятов или штаммов этого и родственных ему возбудителей). При введении PlyG *in vivo* мышам, инфицированным клетками RSVF-1, выздоравливало 64,8% животных (без лечения все мыши погибали в течение 5 часов). Дальнейшие эксперименты показали, что PlyG может вызывать деградацию прорастающих спор RSVF. Все это позволяет рассматривать лизины в качестве эффективных антимикробных агентов в отношении, по крайней мере, некоторых возбудителей чрезвычайно опасных инфекционных болезней.

Материал подготовлен при участии Т.И.Агабабовой