

membrane shear elastic modulus (E) formula and the membrane viscosity (μ_m) formula. Through calculation, the value of E and μ_m in the process of reticulocytes changing into erythrocytes *in vivo* for 72 h were obtained. It was found that the membrane shear elastic modulus and membrane viscosity decreased in this process of changing. This finding had some basic theoretical and clinical significance.

Key words phenylhydrazines, new ektacytometry, reticulocytes, elastic modulus, viscosity

* This work was supported by grants from The National Natural Sciences Foundation of China (39830110) and The Doctoral Foundation (20010001082).

** Corresponding author. Tel: 86-10-62092419, E-mail: rheol@bjmu.edu.cn

Received: March 22, 2002 Accepted: May 8, 2002

利钠肽的结构、受体与生理作用*

徐丽 陈兰英**

(中国协和医科大学阜外心血管医院 生物化学研究室, 北京 100037)
(中国医学科学院阜外心血管研究所)

利钠肽 (natriuretic peptide, NP) 是近 20 年才发现的一类多肽。到目前为止, 人类共发现了 5 种利钠肽, 即心房利钠肽 (atrial natriuretic peptide, ANP)、脑利钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、C 型利钠肽 (C-type natriuretic peptide, CNP)、V 型利钠肽 (ventricle natriuretic peptide, VNP) 和 D 型利钠肽 (dendroaspis natriuretic peptide, DNP)。VNP 和 DNP 至今未在哺乳动物体内发现, 有关的研究报道较少。每一种 NP 都有相似的外显子和内含子, 这一点提示他们具有共同的祖先。成熟的 NP 含有两个半胱氨酸形成的二硫键, 并由此形成 17 个氨基酸组成的环形结构, 该结构是与受体的结合部位。但 ANP 和 BNP 的结构与 CNP 又稍有不同。在 ANP 和 BNP 结构的半胱氨酸后, 分别接有 5 个和 6 个氨基酸组成的羧基端尾, 而 CNP 终止密码子前的最后氨基酸是半胱氨酸, 没有羧基端尾。不同物种之间 ANP 和 CNP 非常保守, 而 BNP 结构变化则很大, 例如人与猪的成熟 ANP 和 CNP 均分别有结构相似的 22 个和 28 个氨基酸, 而人与猪的成熟 BNP 只有 50% 同源性, 分别为 32 个和 26 个氨基酸。

NP 通过他们的受体起作用。到目前为止, 在哺乳动物体内共发现三种 NP 受体 (natriuretic peptide receptor, NPR) 即 NPR-A、NPR-B 和 NPR-C, 它们均是一次跨膜, 以二聚体形式起作用。NPR-A 和 NPR-B 属于鸟嘌呤环化酶受体, 有三个结构域, 即细胞外结构域、激酶同源结构域和鸟嘌呤环化酶结构域。NPR-A 和 NPR-B 的细胞外结构域可与 NP 的环形结构结合。在细胞外结构域接受 NP 刺激后, 鸟嘌呤环化酶结构域被激活, 产生第二信使 cGMP。激酶同源结构域与其他激酶 (包括可溶性激酶和跨膜激酶) 仅有 30% 同源性, 但它具有 80% 的激酶保守氨基酸。激酶同源结构域具有调节细胞外结构域和激酶同源结构域活性的功能, 如果部分缺失该结构域, NPR 要么失去结合利钠

肽的活性, 要么失去环化酶活性; 如果完全缺失该结构域, NPR 具有组成性鸟嘌呤环化酶活性, 因而失去了对 NP 的依赖性; 该结构域还能与 ATP 结合, 增强受体的鸟嘌呤环化酶活性。NPR-C 只有两个结构域, 即细胞外结构域和细胞内结构域, 后者仅 37 个氨基酸。NPR-C 的结构特点使其能够接受 NP 刺激, 但不能激活 cGMP 途径。NPR-C 受 NP 浓度调节, 在利钠肽浓度过高时, NPR-C 可结合多余的利钠肽, 在机体需要时再慢慢释放。

NP 的功能在心血管系统中研究较多, 许多因子可以促进心房和心室 ANP 和 BNP 的 mRNA 以及蛋白质的表达, 如苯福林、肾上腺素、异丙肾上腺素、低压低氧等。BNP 通过打开 K^+ 和 Ca^{2+} 通道, 刺激 NO 和 cGMP 产生, 引起动脉血管舒张。CNP 作用于附近血管平滑肌细胞, 产生 cGMP, 再调节血管的扩张。NP 还通过与 NPR-C 的结合减少第二信使 cAMP 的产生, 最终使环加氧酶 2 表达减少, 降低 NO 的合成, 提高免疫力。类维生素 A 和二羟基维生素 D3 通过 ANP 和 CNP 调节 cGMP 促进骨的形成。CNP 还能促进 biglycan (一种小的蛋白聚糖) 表达, 使造骨细胞钙质化。NP 对细胞分裂的调节有双重作用, 低浓度 NP 通过 cGMP 途径促进细胞增殖, 高浓度 NP 通过非 cGMP 途径抑制细胞增殖。三种 NP 都能促进记忆。并且这种促进作用能被吡啶满二酮抑制。由于 NP 在利钠、扩张血管、提高免疫力、促进骨的发育以及神经调节等方面的重要作用, 目前许多国家都开展了对利钠肽的研究, 并已把它用于一些心血管疾病的临床诊断与治疗。

* 国家重点基础研究发展规划项目 (973) (G2000 056904) 和国家自然科学基金 (39670299, 30070311) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-68331762, E-mail: lanyingchen@hotmail.com