

Natriureetiliste peptiidide rühm – koht organismi talitluses

Ivar-Olavi Vaasa – TÜ füsioloogia instituut

Võttesõnad: natriureetilised peptiidid, ANP, BNP, CNP; natriureetiliste peptiidide retseptorid, intratsellulaarne infolekande mehhanism

Kodade natriureetiline peptiid (ANP), aju natriureetiline peptiid (BNP) ja C-tüüpi natriureetiline peptiid (CNP) moodustavad struktuurselt seotud endokriinsete ja parakriinsete hormoonide perekonna, mille ülesandeks on reguleerida organismi kardiovaskulaarseid, neuroendokriinseid ja gastrointestinaalseid funktsioone. Nende peptiidide toime realiseerumiseks on olemas kolme tüüpi retseptorid (NPR-A, NPR-B ja NPR-C), mis aktiveerivad rakusisest guanülaaditsüklaasi ja cGMP süsteemi. NPR-C-d on põhiliselt kliirensretseptorid, kuid neil on ka võime aktiveerida rakusisest fosfolipaaas C / inositootrifosfaadi (IP3) / Ca²⁺ signaali ülekande mehhanismi. BNP ja preproBNP N-terminaalse fragmendi (NT-proBNP) vereplasma sisaldused on suurenenud südame vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooni puhul ning seda muutust kasutatakse laialdaselt südamehaiguste diagnostikas.

Natriureetiliste peptiidide rühma moodustavad sarnase struktuuri ja omadustega peptiidid. Nende molekulis on 17 aminohapet sisaldav ring, kus kaht tsüsteiini

ühendab disulfiidside. Erinevatel natriureetilistel peptiididel varieerub ringist väljapoole jäävate N- ja C-terminaalsete ahelate pikkus, mis määrab ka erinevused nende ainete koostisse kuuluvate aminohapete üldarvus. Natriureetiliste peptiidide funktsioonid on seotud südame-veresoonkonna, neerude, neerupealiste, närvi- ja immuunsüsteemi talitlusega ning avalduvad vererõhu ja -mahu, osmootse rõhu homöostaasi säilitamises ning neuroendokriinse talitluse mõjutamises.

Üldtunnustatuna peetakse sellesse rühma kuuluvaks järgmisi peptiide: **kodade natriureetiline peptiid** (lühend **ANP**, ingl *atrial natriuretic peptide*), **aju natriureetiline peptiid** ehk B-tüüpi natriureetiline peptiid (lühend **BNP**, ingl *brain natriuretic peptide*) ja **C-tüüpi natriureetiline peptiid** (lühend **CNP**, ingl *central natriuretic peptide*). Natriureetiliste peptiidide hulka arvatakse eelmistele lisaks veel D-tüüpi natriureetiline peptiid (DNP), mis isoleeriti rohelise mamba (*Dendroaspis angusticeps*) mürgist (1), ja urodilatiin, mida on kindlaks tehtud ainult uriinis (2), mitte aga vereplasmas. Peensooles ja vähemal määral neerudes sünteesitakse kaht sarnast peptiidi – guanüliini ja uroguanüliini –, mis stimuleerivad neerude kaudu vee ja naatriumi väljutust ning millel on lokaalne ja endokriinne funktsioon, mõjutades postprandiaalses (söömisjärgses) perioodis keedusoola imendumist (3). Käesolevas ülevaates on käsitletud lähemalt perekonna kolme põhipeptiidi – ANP, BNP ja CNP – struktuuri, lokalisatsiooni, vallandumist, füsio-

loogilisi toimemehhanisme ja ka nende produktsiooni muutusi erinevate patoloogiliste seisundite korral.

Spetsiifiliste graanulite olemasolu kodade müotsüütides täheldati kohe pärast elektronmikroskoopia kasutuselevõttu (4, 5). Nende graanulite tähendus südame endokriinsetes rakkudes jäi aga selgusetuks. Selgust töid Adolfo de Boldi ja tema kolleegide tööd, kes katsetes rottidel näitasid, et südame kodade ekstraktide süstimine põhjustab naatriumi ja vee intensiivse väljutuse uriiniga. Seda kodade produtseeritavat endokriinset ainet nimetasid nad esialgu „kodade natriureetiliseks faktori“ (6). Pärast aminohappelise koostise kindlakstegemist hakati uut faktorit nimetama kodade natriureetiliseks peptiidiks (7).

1988. aastal isoleeris Sudoh oma kolleegidega sea ajast ANP-sarnase bioloogilise aktiivsusega peptiidi, mis sai nimeks aju või ka B-tüüpi natriureetiline peptiid (8). Samal aastal näidati, et südame vatsakesed sisaldavad rohkesti BNPd (9), mistõttu vahetevahel võib kohata ka terminit „vatsakeste natriureetiline peptiid“. Kaks aastat pärast BNP avastamist leidis Sudoh ühes kaasautoritega sea ajast veel ühe sarnase peptiidi, mille nad nimetasid C-tüüpi natriureetiliseks peptiidiks (CNP) (10).

NATRIUREETILISTE PEPTIIDIDE KOOSTIS, LOKALISATSIOON JA VALLANDUMINE

Nii nagu enamikku peptiidhormoonidest, sünteesitakse ka natriureetilisi peptiide astmeliselt alates bioloogiliselt mitte-

aktiivsetest prepro- ja provormidest kuni aktiivse hormoonini. PreproANP sisaldab 152 aminohapet, proANP 126 aminohapet. Viimane lõhustatakse ensümaatilisel 98 aminohappet koosnevaks N-terminaalseks fragmendiks (NT-proANP) ja 28 aminohappet koosnevaks bioloogiliselt aktiivseks ANPks (11).

PreproBNP sisaldab 132 aminohapet, proBNP 108, N-terminaalne fragment (NT-proBNP) 76 ja aktiivne BNP 32 aminohapet. Erinevalt ANPst, mida kodade muskulatuuris salvestatakse provormina, on BNP inimese südamelihases juba lõpliku aktiivse 32 aminohappet koosneva vormina (11). BNP sekretsioon on suurim vatsakestes, ANP-l aga kodades (9). BNPd produtseerivad südames ka fibroblastid. Vereplasmas on immunoloogiliselt võimalik määrata nii proBNP, NT-proBNP kui ka BNP sisaldust. Tervetel inimestel on NT-proBNP ja BNP sisaldus enam-vähem võrdne. TÜ Kliinikumi ühendlabori käsiraamatus on NT-proBNP soovitatavaks otsustuspiiriks kroonilise südamepuudulikkuse välistamisel < 125 pg/ml ja ägeda südamepuudulikkuse välistuspiiriks < 300 pg/ml (12). Vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel on aga NT-proBNP tase BNPga võrreldes 2–10 korda kõrgem (13). Nii BNP kui ka NT-proBNP määramine on kasutusel südamelihase kahjustuse markerina (14, 15). Eriti ilmekad on muutused BNP ja ANP vereplasmasisalduste omavahehises suhtarvus tervetel ja südamehaigetel. Kui tervetel on see suhe 0,5, siis kahjustuse raskusastme järgi võib tõusta kolmeni (vt tabel 1) (16).

Tabel 1. BNP ja ANP sisaldus veres ning nende suhe (BNP/ANP) tervetel ja NYHA funktsionaalse klassifikatsiooni järgi 4 rühma jaotatud südamehaigetel (16)

Näitaja	Terved isikud	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
n	52	35	141	97	39
BNP	4,1 ± 6,1	22,5 ± 34,0	66,6 ± 88,4	131,6 ± 26,3	185,7 ± 69,2
ANP	8,3 ± 5,1	18,6 ± 15,1	37,5 ± 40,6	65,8 ± 65,8	62,0 ± 46,8
BNP/ANP	0,5	1,2	1,8	2,0	3,0

Keskmsed väärtused ± SD pmol/l; n – isikute arv; ANP – kodade natriureetiline peptiid; BNP – aju natriureetiline peptiid; NYHA – New Yorgi Südamearstide Assotsiatsioon

Natriureetiliste peptiidide üha ulatuslikum uurimine ja diagnostiline kasutus on muutunud aktuaalseks nende informatiivsuse võrdleva hindamise. Aldo Clerico ja kaasautorite (17) korraldatud metaanalüüsi tulemused näitasid, et nii BNP kui NT-proBNP määramine on väga informatiivne ägedate ja krooniliste südamehaiguste diagnostikas ning kliinilise seisundi hindamisel. B. Ewald jt (18) jõuavad aastatel 2002–2005 ilmunud publikatsioonide põhjal (n = 1191) korraldatud metaanalüüsis BNP ja NT-proBNP informatiivsusest südamehaiguste ning vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooni hindamisel aga järgmiste järeldusteni: 1) BNP on diagnostiliselt informatiivsem näitaja kui NT-proBNP; 2) vananedes suureneb tervetel inimestel mõlema peptiidi sisaldus ning naistel on nende kontsentratsioon suurem kui meestel; 3) südame vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooni hindamisel on BNP määramine informatiivsem kui ehokardiograafia uuring; 4) BNP ja NT-proBNP määramise informatiivsus on nii kliinikus kui ka ambulatoorselt ravitud südamehaigetel sarnane.

ANP sünteesi ja lokalisatsiooni kohaks on kuni 98% ulatuses südame, eriti kodade lihaskudedes paiknevad spetsiifilised graanulid. Väljaspool südant on ANP-spetsiifilist mRNA-d või proANP-sarnast immuunreaktiivsust kindaks tehtud ajus, aordikaare rakkudes, kopsudes, neerupealistes, neerudes, *testis*'tes, harknäärmetes, hüpofüüsi eessagaras (19, 20), seedekulglas, maksas, pankreas ja süljenäärmetes. Mao limaskestas paikneb ANP enterokromafiinrakkudes (21).

Põhiliseks ANPd vallandavaks stiimuliks on ringluses oleva vere mahu suurenemisest tingitud kodade venitus, samuti akuutset venoosset tagasivoolu suurendavad olukorrad nagu kaelani vette sukeldumine ja keha asend, pea alaspidi, ka intensiivne füüsiline koormus, keedusoola koormus (soolane toit) ning dialüüs (20, 16). BNP vallandumist intensiivistab südamesisese, eriti vasaku vatsakese rõhu ja mahu

suurenemine (13). Naistel on naissuguhormoonide stimuleeriva toime tõttu reproduktiivses perioodis ANP ja BNP tase tunduvalt kõrgem kui meestel, BNP tase koguni 1,7 korda. BNP tase kõrgeneb ka vananedes (vt tabel 2) (22).

Humoraalselt stimuleerivad ANP ja BNP vallandumist kõige enam endoteeliin-1, lämmastikmonooksiid (NO), angiotensiin II ja

Tabel 2. BNP keskmine (± SD) sisaldus (ng/l) vereplasmas 292 tervel inimesel, kes sõltuvalt soost ja vanusest on jaotatud nelja rühma (22)

Vanus	Mehed	Naised	p
20–50 aastat	5,9 ± 6,0 (79)	10,0 ± 8,3 (91)	< 0,0001
≥ 50 aasta	10,1 ± 7,8 (53)	15,6 ± 11,8 (68)	0,0033
p	0,0009	0,0020	

Sulgudes on toodud uuritavate isikute arv.
BNP – aju natriureetiline peptiid

Tabel 3. Vereplasmas ringluses oleva BNP taseme muutused erinevate patoloogiliste seisundite korral (22)

Haigused	BNP tase
A. Südamehaigused	
Südamepuudulikkus	Märgatavalt kõrgenenud
Äge müokardiinfarkt (esimesed 2–5 päeva)	Märgatavalt kõrgenenud
Vasaku vatsakese hüpertroofia koos fibroosiga	Kõrgenenud
Südamelihase isheemia	Kõrgenenud
B. Kopsuhaigused	
Äge düspnoe	Kõrgenenud
Kopsuemboolia	Kõrgenenud
Obstruktiivsed kopsuhaigused	Kõrgenenud
C. Endokriinsüsteemi haigused	
Hüpertüreoidism	Kõrgenenud
Hüpotüreoidism	Alanenud
Cushingi sündroom	Kõrgenenud
Esmane hüperaldosteronism	Kõrgenenud
Akromegaalia	Alanenud
D. Maksatsirroos koos astsiidiga	Kõrgenenud
E. Äge või krooniline neerupuudulikkus	Märgatavalt kõrgenenud
F. Paraneoplastiline sündroom	Normis või kõrgenenud
G. Subarahnoidaalne hemorraagia	Kõrgenenud
H. Kardiotoksiliste ravimite kasutamine	Kõrgenenud
I. Äge sepsis	Kõrgenenud
J. Kroonilised põletikud (ühes kaasuva südamekahjustusega)	Kõrgenenud

BNP – aju natriureetiline peptiid

antidiureetiline hormoon (ADH) (13, 20, 23). Neile lisaks suurendavad ANP ja BNP vallandumist veel tsütokiinid (interleukiin-1, interleukiin-6, TNF- α), kilpnäärme hormoonid, glükokortikoidid, kasvuhormoon, östrogeenid (16). Sümpatoadrenaalsüsteemi agonistide või antagonistide mõju natriureetiliste peptiidide vallandumisele on mitmekesisem ja komplitseeritum. Nii suurendab α_1 -agonist fenüülefriin natriureetiliste peptiidide geeni ekspressiooniks vajalike transkriptsioonitegurite ekspressiooni roti kardiomiotsüütides, β -agonist isoproterenool aga pärsib BNP mRNA, mitte aga ANP ekspressiooni hiire kardiomiotsüütides. Selle efekti kõrvaldavad β_1 -antagonistid. Hüpertooniatõvega patsientidel tõstab β -blokaatoritega monoterapia ANP ja/või BNP taset, paispuudulikkusega patsientidel aga mitte alati. Pikaajaline ravi β -blokaatoritega langetab südamehaigetel südamesisest rõhku ja mahtu ning ka BNP/ANP taset veres (16). Peale südamehaiguste on vereringes oleva BNP tase muutunud veel paljude haiguslike seisundite korral (vt tabel 3) (22).

PreproCNP sisaldab 126 aminohapet, proCNP 103. Ensümaatilisel lõhustamisel tekivad sellest 2 aktiivset vormi, CNP-22 ja CNP-53, seejuures on CNP-22 bioloogiline aktiivsus suurem (13). CNP lokaliseerub põhiliselt veresoonte endoteelis ja kesknärvisüsteemis. Ajus on CNP sisaldus 8–10 korda suurem kui ANP ja BNP tase (24). Kõige suurem on CNP sisaldus inimesel väikeajus ja rotil hüpofüüsi eesgaras. Südamelihases ja vereplasmas on seda väga vähe, küll on aga natriureetilistest peptiididest CNP sisaldus suurim seljaaju vedelikus (25). Kui ANP ja BNP toimivad põhiliselt endokriinselt, siis CNP teeb seda auto- ja parakriinselt.

RETSEPTORID JA INTRATSELLULAARNE TOIMEMECHANISM

Natriureetilised peptiidid seonduvad raku membraanil kolme erinevat tüüpi retseptoritega, milleks on A-, B- ja C-retsep-

torid (lühendid vastavalt NPR-A, NPR-B ja NPR-C). NPR-A ja NPR-B on struktuurilt lähedased, nendega seondudes realiseerub enamik natriureetiliste peptiidide füsioloogilisi toimeid. Mõlemad retseptorite alatüüpe on kindlaks tehtud neerudes ja neerupealistes. Veresoontes domineerivad NPR-A-d, ajus ja hüpofüüsis aga NPR-B-d. ANP ja BNP füsioloogilised toimed on vahendatud seondumisega A-retseptoriga, kusjuures ANP afiinsus on BNPga võrreldes ligikaudu 10 korda suurem. CNP A-retseptorit ei mõjuta, tema füsioloogiline toime avaldub seondumisel B-retseptoriga (13, 20). NPR-A või NPR-B-ga seondudes aktiveeritakse efektorraku membraani sisepinnal ensüüm guanülaaditsüklaas, mille toimel tekib GTPst teisene virgats cGMP, mis seondub cGMP-st sõltuva proteiinkinaasiga ja käivitab vastavale rakule spetsiifilise vastuse. cGMP võib ka aktiveerida fosfodiesterase, mis lagundavad tsükliilisi nukleotiide (cAMP-d, cGMP-d või mõlemaid) ja sellega reguleerivad raku sekundaarsete virgatsite taset. cGMP kolmas viis raku talitlust juhtida toimub cGMP-st sõltuvaid ionkanaleid mõjutades (21, 23).

NPR-C on A- ja B-retseptorist erinev, sest tal puudub intratsellulaarne guanülaaditsüklaasi domeen ja cGMP teket käivitav kaskaad. NPR-C on kõige arvukamalt ekspresseeritav natriureetiliste peptiidide retseptor, mis paikneb paljudes kudedes nagu veresoonte endoteel, silelihased, südamelihases, neerupealised ja neerud. Ta seob kõiki kolme peptiidi tundlikkuse järjekorras ANP > CNP > BNP (26). NPR-C on tuntud kui kliirensretseptor, millega seondudes natriureetiline peptiid viiakse raku, kus ta ensümaatilisel lagundatakse. Pärast seda läheb C-retseptor tagasi rakumembraani pinnale. Seega on NPR-C funktsioon seotud natriureetiliste peptiidide taseme regulatsiooniga vereplasmas. Natriureetiliste peptiidide kõrvaldamine on võimalik ka ensümaatilisel lõhustamisel neutraalse endopeptidaasi poolt (13).

Kui mõnda aega arvati, et NPR-C-ga seondudes natriureetiliste peptiidide füsioloogiline toime ei avaldu, siis hilisemate uurimuste tulemused on seda seisukohta muutnud. Ainult kliirensretseptorina näib NPR-C töötavat neerudes ja kopsudes, hulgas teistes kudedes nagu kodade ja vatsakeste müotsüütides, kõhunäärme aatsinusrakkudes, lõuaalustes süljenäärmetes, seedekulga ja veresoonte silelihastes käivitab seondumine NPR-C-ga rakusignalisatsiooniahela, mis viib iseloomuliku vastuseni. See realiseerub kahel erineval teel: 1) NPR-C-ga seondumine kutsub inhibeeriva G-valgu (Gi) α -alaühiku kaudu esile adenülaaditsüklaasi (AC) pidurduse ja 2) NPR-C-ga seondumine kutsub G_i-valgu $\beta\gamma$ -alaühiku kaudu esile fosfolipaas C (PLC) aktivatsiooni (21).

FÜSIOLOOGILISED TOIMED

MÕJU SÜDAMELE JA VERESONKONNALE

ANP ja CNP lõögastavad mõlemad veresooni, langetades seeläbi vererõhku. ANP teeb seda NPR-A, CNP aga NPR-B kaudu, aktiveerides efektorrakus cGMP-d ja vastavat proteiinkinaasi ning langetades Ca²⁺ taset. ANP suurendab veresoonte seina läbilaskvust.

ANP ja BNP pärsvivad erinevate kudede, nende hulgas südame ja veresoonte rakkude proliferatsiooni. ANP pärrib südame fibroblastides kollageeni sünteesi ja südamelihase rakkude hüpertroofiat. CNP, mida produtseeritakse veresoonte endoteelis, lõögastab veresooni ning pärrib veresoonte silelihaste proliferatsiooni ja tal on oluline osa ateroskleroosiliste muutuste tekke vältimisel (15,23). BNP-le omistatakse müotsüütide kahjustuse ja fibroosi korral autokriinsel ja parakriinsel teel teostuvat neid kaitsvat funktsiooni (27).

MÕJU NEERUDELE

ANP suurendab neerudes glomerulaarfiltratsiooni, pärrib naatriumi ja vee reabsorptsiooni ning reniini sekretsiooni. Glomerulaarfiltratsiooni tõus on põhjustatud

veresoonte päsmakeses aferentsete arterioolide laienemisest ja eferentsete ahenemisest, mis tekitab vererõhu tõusu päsmakese veresoontes ning filtratsioonirõhu tõusu (28, 23). Naatriumi ja vee tagasiimendumist pärribtakse nii proksimaalsetes neerutoruketes kui ka kogumistoruketes. Toimed realiseeruvad NPR-A ja cGMP aktivatsiooni kaudu (23).

MÕJU RENIIN-ANGIOTENSIIN-ALDOSTROON-SÜSTEEMILE (RAAS)

Kõrvuti reniini produktsiooni pidurdamisega pärrib ANP ka otse aldosterooni teket neerupealiste kooses. Seetõttu jääb reniinist käivitamata nii angiotensiin II teke kui ka viimase mõjul vabanev aldosteroon. Seetõttu avalduvad ANP ja osalt ka BNP ning CNP mõjul RAASi aktivatsioonile vastupidised mõjud: veresoonte laienemine ja vererõhu langus, janu (isegei angiotensiin II manustusega eksperimentaalselt tekitatud) nõrgenemine, ADH ehk vasopressiini vallandumise pidurdus, sümpaatilistest presünapsitest noradreliini vallandumise vähenemine. RAASi ja ANP vastandlikku toimet illustreerib ilmekalt tabelis 4 toodud angiotensiin II ja ANP toimete võrdlus (20).

Tabel 4. Angiotensiin II ja ANP vastandlikud toimed organismi talitluse regulatsioonis (20)

Füsioloogiline funktsioon	ANP	Angiotensiin II
Veresooned	lõögastus	kontraktsioon
Aldosterooni vallandumine	pärssimine	stimulatsioon
ADH (vasopressiini) vallandumine	pärssimine	stimulatsioon
Vee joomine	pärssimine	stimulatsioon
Reniini vallandumine	pärssimine	pärssimine
Närviülekanne (neurotransmissioon)	pärssimine	stimulatsioon
KNSi vahendatud hüpertensioon	pärssimine	stimulatsioon
Testosterooni produktsioon (Leydigi rakkudes)	stimulatsioon	
Progesteroni produktsioon (Leydigi kasvajakudedes)	pärssimine	muutus puudub või seda pole uuritud
Östradioli produktsioon (granuloosrakkudes)	stimulatsioon	
Gonadotropiini vallandumine	stimulatsioon	

ANP – kodade natriureetiline peptiid, KNS – kesknärvisüsteem

KAHE VASTANDSÜSTEEMI TEOORIA HOMÖOSTAASI SÄILITAMISEL

Organismi sisekeskkonna püsivuse ehk homöostaasi säilitamine on üks organismi talitluse regulatsiooni põhiprintsiipidest. Seda realiseerivad kaks vastandlikku süsteemi (16). Esimest iseloomustab vee ja naatriumi retentsioon ning ringluses oleva vedeliku/vere mahu säilitamine või suurendamine, veresooni ahendav ja vererõhku tõstev, vere hüübimist soodustav, proinflammatoorne ja prohypertroofiline toime, teist aga naatriumi ja vee väljutuse suurendamine, vasodilatatsioon, tromboosi, põletike ja hypertroofiliste protsesside pidurdus. Kui esimese süsteemi toimeid reguleerivad RAAS, sümpatoadrenaalsüsteem, ADH ja osalt ka tsütokiinid, siis teise regulatsioonis osalevad natriureetilised peptiidid koos lämmastikmonooksiidi, osa prostaglandiini ja mitmed vasodilatoorse toimega peptiidid. Need kaks süsteemi tasakaalustavad teineteist negatiivse tagasiside põhimõttel ning kindlustavad selliselt organismi talitluse olulisemate näitajate – vererõhu, veremahu, osmootse rõhu, kudede hapnikuvarustuse ning pH – väärtuste säilitamise. Ka BNP ja ANP taseme ealisi muutusi ning muutusi südame-veresoonkonnahäiguste korral võib vaadelda kui organismi talitluse kompensatsioonimehhanismi eesmärgiga nõrgestada kahjustusega kaasnevaid nähte, tehes seda kehavedelike (sh vere) mahu ja vatsakeste ülekoormuse vähendamise ning naatriumi väljutuse suurendamise teel.

MÕJU KOPSUDELE

ANP põhjustab nii hingamisteede kui ka kopsude veresoonte laienemise. ANP infusioon või inhalatsioon laiendab bronhe nii tervetel kui ka bronhiaalastmat põdevatel inimestel (29). ANP ja BNP tase veres on kõrgeenenud pulmonaarhüpertensiooni korral. CNP vähendab pulmonaalset hüpertensiooni ja fibroosi (23).

MÕJU SEEDEELUNDITELE

Seedeelundkonna talitlust mõjutavad nii ANP kui ka CNP (21). CNP manustamine

ajuvatsakestes aktiveerib NPR-B kaudu dorsaalset vagaalset kompleksi, vallandab uitnärvi eferentsetelt kiududelt asetüülkoliini ja kutsub sellega esile pankrease välissekretsiooni. ANP ja CNP veenisise manustamine stimuleerib NPR-C kaudu kõhunäärme välissekretsiooni otse, kaudselt aga vago-vagaalsete reflekside vahendusel selle aatsinusrakke stimuleerides. CNP stimuleerib pankrease aatsinusrakudes NPR-C kaudu PLC aktiivsust ja tõstab seeläbi amülaasi sekretsiooni. ANP moduleerib maohappe sekretsiooni kaudselt kolinergiliste mehhanismide vahendusel ja otseselt NPR-A kaudu. Mõlemad natriureetilised peptiidid pärsivad NPR-C kaudu sapihapete väljutust, vesinikkarbonaat- ja kloriidioonide väljutust aga suureneb. Nii ANP kui ka CNP pärsivad peensooles NaCl ja vee imendumist, tõstes seejuures rakus cGMP taset (30). Seniste uurimuste tulemused näitavad, et ANP ja CNP perifeerne toime seedeelundkonna talitlusele on vahendatud NPR-C ja intratsellulaarselt PLC/inositooltrifosfaadi/Ca²⁺ või PLC/diatsüülgütserooli/proteiniinkinaas C kaskaadi aktivatsiooniga, tsentraalne toime kesknärvisüsteemile aga guanülaaditsüklaasi aktiivsust mõjutavate NPR-A ja NPR-B-ga (21).

NATRIUREETILISTE PEPTIIDIDE JA REPRODUKTIIVSE SÜSTEEMI KOOSMÕJU

ANP ja BNP tase veres on meestel ja reproduktiivses eas naistel erinev. Erinevused tekivad suguküpsuse saabudes, kusjuures naistel on natriureetiliste hormoonide tase ligikaudu kaks korda kõrgem kui sama vanadel meestel (vt tabel 2). Et need erinevused natriureetiliste peptiidide tasemes veres meeste ja naiste vahel on seotud suguhormoonide mõjuga, näitavad uuringud postmenopausis naistel, kellel östrogeenide manustus stimuleeris südame natriureetiliste peptiidide produktsiooni. Seejuures oli BNP taseme tõus suurem kui ANP-l (22). Samas ülevaateartiklis on jõutud järelduseni, et naissuguhormoonid, eriti östrogeenid stimu-

leerivad südame endokriinset funktsiooni, androgeenid aga põhiliselt pärsivad.

Südame natriureetilistel peptiididel on omakorda mõju sugunäärmete talitlusele. Normaalse ovariaalse tsükliga naistel avaldavad nad pidurdavat mõju steroidide genesile, folliikuli arengule, granuloosrakude küpsemisele ja ovulatsioonile. Meestel aga stimuleerivad natriureetilised peptiidid steroidide genesi munandites (22).

KOKKUVÕTE

Natriureetiliste peptiidide avastamine ja uurimine viimase kolmekümne aasta jooksul on oluliselt laiendanud teadmisi organismi homöostaasi säilitamise mehha-

nismidest. Varem oli kogunenud küllaltki palju andmeid RAASI, sümpatoadrenaalse süsteemi ja enteraalse närvisüsteemi osa kohta vererõhu ja -mahu, osmootse rõhu, elektrolüütide sisalduse püsivate väärtuste säilitamisel, kuid puudus vastandsüsteem, mille olemasolu oli aastakümneid oletatud ja otsitud. Natriureetiliste peptiidide rühma avastamine võimaldab oluliselt seda lünka meditsiinis ja laiemalt bioloogiavaldkonnas täita. BNP ja tema elastmete määramine vereplasmas on üha enam kasutusel südame-vereringe funktsiooni hindamisel ning häirete diagnoosimisel.

ivar-olavi.vaasa@ut.ee

KIRJANDUS

- Schweitz H, Vigne P, Moinier D, et al. A new member of the natriuretic peptid family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 1992;267:3928–32.
- Schulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst F, et al. Isolation and structural analysis of urodilatin, a new peptide of the cardiodilatin (ANP)-family extracted from human urine. *Klin Wochenschr* 1988;66:752–9.
- Kuhn M. Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. *Basic Res Cardiol* 2004;99:76–82.
- Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. *Exp Med Surg* 1956;14:99–112.
- Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. *Cell Biol* 1964;23:151–72.
- de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981;28:89–94.
- Flynn TG, de Bold ML, de Bold AJ. The amine acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;117:859–65.
- Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78–81.
- Minamino N, Aburaya M, Ueda S, et al. The presence of brain natriuretic peptide of 12,000 daltons in porcine heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:740–46.
- Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, et al. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:863–70.
- Baxter GF. The natriuretic peptides. *Basic Res Cardiol* 2004;99:71–75.
- Ühendlabori käsiraamat III. Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum. Tartu 2006;56–7.
- Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Failure* 2004;6:261–8.
- Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:287–96.
- Kallion K, Tamm A, Ainla T jt. Natriureetilise propeptiid – täiendav võimalus müokardiinfarktiga patsiendi prognoosi hindamisel. *Eesti Arst* 2006;85:275–84.
- Clerico A, Recchia FA, Passino C, et al. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *Am J Physiol Circ Physiol* 2006;290:17–29.
- Clerico A, Fontana M, Zyw L, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review. *Clin Chem* 2007;53:813–22.
- Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, et al. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Int Med J* 2008;38:101–13.
- Ruskoaho H. Atrial natriuretic peptides: synthesis, release, and metabolism. *Pharmacol Rev* 1992;44:481–602.
- Pandey KN. Biology of natriuretic peptides and their receptors. *Peptides* 2005;26:901–32.
- Sabbatini ME. Natriuretic peptides as regulatory mediators of secretory activity in the digestive system. *Regulatory peptides* 2009;159:5–15.
- Clerico A, Fontana M, Vittorini S, et al. The search for a pathophysiological link between gender, cardiac endocrine function, body mass regulation and cardiac mortality: Proposal for a working hypothesis. *Clin Chim Acta* 2009;405:1–7.
- Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocrine Reviews* 2006;27:47–72.
- Kalra PR, Anker SD, Struthers AD, et al. The role of C-type natriuretic peptide in cardiovascular medicine. *Eur Heart J* 2001;22:997–1007.
- Kaneko T, Shirakami G, Nakao K, et al. C-type natriuretic peptide (CNP) is the major natriuretic peptide in human cerebrospinal fluid. *Brain Res* 1993;612:104–9.
- Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130:229–39.
- Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Pro Natl Acad Sci USA* 2000;93:4239–44.
- Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation

- and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986;324:473–6.
29. Hamad AM, Clayton A, Islam B, et al. Guanylyl cyclases, nitric oxide, natriuretic peptides, and airway smooth muscle function. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* 2003;285:L973–83.
30. Kagawa K, Suzuki S, Matsushita K, et al. Relationship between the suppressive actions on intestinal absorption and on cGMP production for the natriuretic peptide family in dogs. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21:83–92.

SUMMARY

Physiological functions of the natriuretic peptide family

Key words: Natriuretic peptides
ANP – BNP – CNP, natriuretic peptide
receptors, intracellular signal transduction

The atrial natriuretic peptide (ANP), the brain natriuretic peptide (BNP) and the central natriuretic peptide (CNP) compose a family of structurally related, endocrine and paracrine hormones with biological activity on the cardiovascular, neuroendocrine, renal, gastrointestinal functions. There exist three distinct receptors (NPR-A, NPR-B and NPR-C) that activate the intracellular

guanylyl cyclase and cGMP system. The NPR-C receptor is more known as a clearance receptor but it has also the ability to activate the intracellular phospholipase C /inositoltriphosphate (IP3) /calcium-system. The BNP and NT-proBNP levels are elevated in the blood plasma of patients with cardiac dysfunction, and this parameter is used as a marker of cardiac impairment.