

Urodylatyna – natriuretyczny peptyd syntetyzowany w nerkach

ALICJA DRATWA

Katedra Fizjologii Zwierząt i Cytobiologii Wydziału Biotechnologii i Hodowli Zwierząt AR,
ul. Doktora Judyma 6, 71-466 Szczecin

Dratwa A.

Urodilatin – a natriuretic peptide synthesized in kidney

Summary

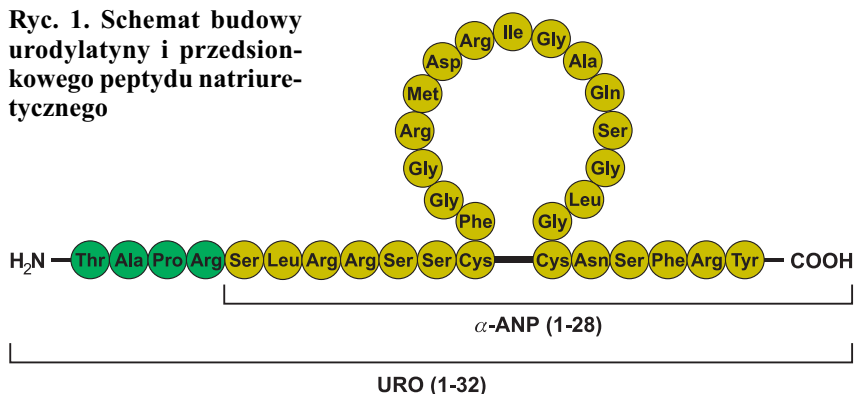
Urodilatin is a natriuretic peptide member of the A-type natriuretic peptide family which has been isolated from urine. This paracrine hormone is secreted in the distal tubules and acts on luminal receptors of collecting duct cells. Urodilatin plays an important role in the regulation of body fluid volume and electrolyte balance. It inhibits water and sodium resorption in the collecting ducts by interaction with guanylyl cyclase-coupled receptor A, the same receptor by which atrial natriuretic peptide acts. The result of urodilatin action is the increase of natriuresis and diuresis.

Keywords: natriuretic peptides, urodilatin, natriuresis

Urodylatyna (URO) jest hormonem peptydowym należącym do rodziny peptydów natriuretycznych (zwiększających wydalanie sodu przez nerki), do których zaliczamy: przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, atrial natriuretic peptide), mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP, brain natriuretic peptide) i korowy peptyd natriuretyczny (CNP, cortical natriuretic peptide). Hormony te zwiększają wydalanie sodu (natriureza) i wody (diureza) przez nerki, regulując gospodarkę wodno-elektrolitową oraz obniżają ciśnienie krwi (3, 11).

Urodylatyna po raz pierwszy wyizolowana została w moczu ludzkim (30). Jej budowa strukturalna u ludzi jest podobna do przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP), z tą różnicą, że jej łańcuch jest dłuższy o 4 aminokwasy. Tak jak przedsionkowy peptyd natriuretyczny, urodylatyna posiada w swej strukturze mostek dwusiarczkowy między cysteinami, tworzący 17-aminokwasowy pierścień (ryc. 1).

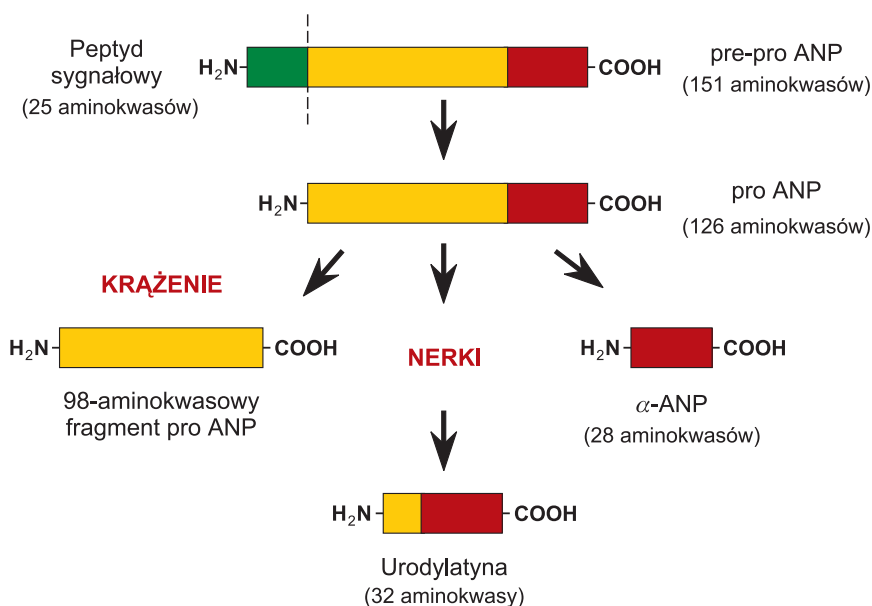
Ryc. 1. Schemat budowy urodylatyny i przedsionkowego peptydu natriuretycznego



Synteza i wydzielanie urodylatyny (URO)

Prekursorem dla urodylatyny i przedsionkowego peptydu natriuretycznego oraz innych peptydów z rodziny peptydów natriuretycznych typu A, jest 151-aminokwasowy polipeptyd pre-pro ANP (ryc. 2). Wykazano, że u ludzi w miocytach przedsionków od N-końca pre-pro-ANP ulega odszczepieniu peptyd sygnałowy i powstaje pro-ANP, zawierający 126 aminokwasów. W tej formie „spichlerzowej” magazynowany jest w ziarnistościach wydzielniczych komórek. Do krążenia uwalniany jest 28-aminokwasowy polipeptyd 99-126 ANP, jak również pro-ANP (7). Badania Vasely i wsp. (35) wskazują na wzajemne powiązanie pomiędzy urodylatyną a ANP wynikające z ich wspólnego prekursora. Autorzy po wlewie ANP obserwowali u ludzi wzrost koncentracji urodylatyny w krążeniu.

Urodylatyna syntetyzowana jest w komórkach kanałików dystalnych rdzenia nerek i bezpośrednio uwalniana do światła tych kanałików, i nie jest magazynowana w formie prohormonu jak ANP (20). Wydzielanie urodylatyny jest modyfikowane przez zmiany stężenia sodu w osoczu krwi i ciśnienie hydrostatyczne w naczyniach krwionośnych nerek (6, 19). Hormony regulujące stężenie sodu w osoczu krwi i ciśnienie hydrostatyczne, mogą również wpływać na syntezę urodylatyny. Potwierdzają to wyniki Heringlake'a i wsp. (17), którzy wykazali modyfikujący wpływ angiotensyny II na wydzielanie urodylatyny. Autorzy ci jednocześnie wykazali, że wydzielanie urodylatyny nie jest wynikiem



Ryc. 2. Schemat powstawania urodylatyny

zwężenia naczyń krwionośnych nerek wywołanych przez angiotensynę II.

Receptory dla urodylatyny (URO)

Receptorem, za pośrednictwem którego urodylatyna pełni swoje funkcje, jest receptor A (ANPR-A). Po związaniu peptydu z receptorem, informacja zostaje przekazana do komórki za pośrednictwem białek G. W efekcie dochodzi do wzrostu aktywności cyklazy guanylanowej, która katalizuje przekształcenie trifosforanu guanozyny (GTP) do cyklicznego 3',5'-guanozynomonofosforanu (cGMP). Skutkiem jest aktywacja kinaz białkowych, zależnych od cGMP (4). W nerce receptory dla peptydów natriuretycznych typu A znajdują się w kanalikach nerkowych, a także w mięśniówce gładkiej (27, 32, 33). Powinowactwo urodylatyny do tych receptorów jest takie samo, jak przedstonkowego peptydu natriuretycznego (34). Podobny jest wpływ obu hormonów na syntezę cGMP (24).

Działanie biologiczne

Działanie urodylatyny ma charakter lokalny. Urodylatyna hamuje resorpcję NaCl i wody w komórkach kanalików dystalnych, gdzie w części luminalnej komórek wtrąconych znajdują się receptory dla tego hormonu (22, 31). W konsekwencji obserwuje się natriurezę i diurezę. Endlich i wsp. (14) wykazali, że u szczurów urodylatyna zwiększa przepływ moczu i wydalanie sodu z moczem. Ponadto, u ludzi, po wlewie urodylatyny obserwowano znaczący wzrost filtracji kłębkowej (GFR, glomerular filtration rate), zmniejszenie efektywnego przepływu osocza krwi przez nerki, zwiększenie usuwania frakcji sodu i przepływu moczu (9). Duża dawka urodylatyny podana psom oprócz zwiększonej natriurezy, spowodowała również wzrost diurezy, wydalania potasu i chlorków z moczem (21). Wlew urodylatyny szczurom spowodował zahamowanie resorpcji NaCl i wody oraz znaczący wzrost stęże-

nia potasu w moczu na odcinku kanalka zbiorczego, powiązany ze wzrostem jego wydalania (31).

Sprzeczne są informacje dotyczące porównania efektu działania urodylatyny i przedstonkowego peptydu natriuretycznego na czynność nerek. Endlich i wsp. (14) nie wykazali różnic w działaniu obu hormonów na nerki szczurów, podczas gdy w badaniach wykonanych u ludzi (28) oraz u psów (5, 21) wykazano silniejsze działanie natriuretyczne i diuretyczne urodylatyny w porównaniu z działaniem przedstonkowego peptydu natriuretycznego.

Ten parakryny hormon regulując natriurezę i diurezę, uczestniczy w regulacji bilansu wodno-elektrolitowego ustroju. O udziale urodylatyny w utrzymaniu homeostazy elektrolitowej ustroju świadczy wzrost wydzielania tego hormonu przy zwiększonej podaży sodu (dieta, wlew),

a procesowi temu towarzyszy wzrost wydalania sodu z moczem. Meyer i wsp. (26) obserwowali u ludzi, po podaniu diety bogatosodowej (o różnym stężeniu sodu) wzrost usuwania urodylatyny i wydalania sodu z moczem. Dodatkowo, podanie urodylatyny pod koniec stosowania diety bogatosodowej, zwiększyło natriurezę i diurezę. Drummer i wsp. (12), badając u mężczyzn wpływ zwiększonego stężenia NaCl w diecie, obserwowali oprócz zwiększonej natriurezy również wzrost usuwania chlorków z moczem. Autorzy ci wykazali ponadto istnienie korelacji między wydalaniem urodylatyny a wydalaniem sodu z moczem. Takiej korelacji nie obserwowali natomiast między wydalaniem sodu z moczem a koncentracją ANP w osoczu krwi. Zdaniem autorów, to urodylatyna, a nie ANP jest głównym hormonem z rodziny peptydów natriuretycznych, który bierze udział w regulacji usuwania sodu i chlorków z moczem. Do tych samych wniosków doszli Goetz i wsp. (16), stosując wlew roztworu sodu u psów. Powyższe wyniki potwierdzają badania Buba i wsp. (6) wykonane na szczurach. Autorzy ci obserwowali po podaniu NaCl istotny wzrost wydalania urodylatyny, podczas gdy koncentracja ANP w osoczu krwi nie zmieniała się. U badanych szczurów obserwowano również wzrost koncentracji sodu i chlorków w osoczu krwi oraz wzrost ich wydalania z moczem. Nie obserwowano natomiast zmian koncentracji potasu w osoczu krwi, wskaźnika hematokrytowego, ciśnienia osmotycznego krwi, GFR i ciśnienia tętniczego krwi.

Zaobserwowano, że u ludzi zastosowanie immersji wodnej wywołuje wzrost usuwania urodylatyny z moczem (36). Heringlake i wsp. (18) wykazali natomiast, że podanie wody per os (200 ml H₂O/godzinę) wywołuje wzrost stężenia ANP w osoczu krwi ludzkiej, podczas gdy usuwanie urodylatyny z moczem nieznacznie obniża się.

Sprawdzano również wpływ urodylatyny na układ sercowo-naczyniowy. Wlew urodylatyny u ludzi zwiększa

szął częstość akcji serca i objętość minutową serca oraz obniżał opór naczyniowy i ciśnienie w tętnicy płucnej (10, 23). Poza tym u ludzi obserwowano wzrost częstości skurczów serca i wskaźnika hematokrytowego (8). Abassi i wsp. (1) u szczurów po wlewie urodylatyny obserwowali obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Carstens i wsp. (8) nie obserwowali jednak u ludzi zmian w ogólnoustrojowym ciśnieniu tętniczym krwi po wlewie urodylatyny. Podobnie Bestle i wsp. (5) nie obserwowali zmian w ciśnieniu tętniczym krwi u ludzi przy zastosowaniu niskich dawek urodylatyny (5 i 10 ng/kg/min.), natomiast przy dawkach 20 i 40 ng/kg/min. ciśnienie tętnicze krwi obniżało się. U królików z ostrym nadciśnieniem płucnym wlew urodylatyny obniżał nie tylko ciśnienie w tętnicy płucnej, ale również ogólnoustrojowe ciśnienie tętnicze (29).

Urodylatyna wykazuje przeciwstawne działanie do układu renina-angiotensyna-aldosteron. Carstens i wsp. (8) obserwowali hamujący wpływ urodylatyny na sekrecję reniny. Bestle i wsp. (5) wykazali, że u ludzi niskie dawki urodylatyny (5, 10, 20 ng/kg/min.) obniżały koncentrację reniny, angiotensyny II i aldosteronu w osoczu krwi, natomiast wlew dużej dawki urodylatyny (40 ng/kg/min.) zwiększał stężenie tych hormonów w osoczu krwi. Zablockowanie działania układu RAA u psów nie zahamowało usuwania urodylatyny z moczem w odpowiedzi na wlew sodu (13).

Eliminacja urodylatyny (URO) z osocza krwi

Okres półtrwania urodylatyny w osoczu krwi wynosi $5,57 \pm 0,8$ minut (9). W eliminację tego peptydu zaangażowane są receptory klirensowe (ANPR-C). Receptory C zlokalizowane są w podocytach torebki kłębków nerkowych oraz kanalikach zbiorczych (2, 25).

Obojętna endopeptydaza (NEP – neutral endopeptidase), która hydrolizuje ANP poprzez hydrolizę wiązania między Cys105-Phe106 nie działa na urodylatynę (15). Oporność urodylatyny na działanie enzymów proteolitycznych zabezpiecza ją przed inaktywacją zanim spełni ona swoje funkcje w nerce.

Piśmiennictwo

1. Abassi Z. A., Powell J. R., Golomb E., Keiser H. R.: Renal and systemic effects of urodilatin in rats with high-output heart failure. *Am. J. Physiol.* 1992, 262, F615-621.
2. Anand-Srivastava M. B.: Natriuretic peptide receptor-C signaling and regulation. *Peptides* 2005, 26, 1044-1059.
3. Baxter G. F.: The natriuretic peptides. *Basic Res. Cardiol.* 2004, 99, 71-75.
4. Bętkowski J., Górny D., Marciniak A.: The mechanism of Na^+ , K^+ -ATPase inhibition by atrial natriuretic factor in rat renal medulla. *J. Physiol. Pharmacol.* 1998, 49, 271-283.
5. Bestle M. H., Olsen N. V., Christensen P., Jensen B. V., Bie P.: Cardiovascular, endocrine, and renal effects of urodilatin in normal humans. *Am. J. Physiol.* 1999, 276, R684-695.
6. Bub A., Rechkemmer G., Hock D., Forssmann W. G.: Urodilatin secretion in salt-loaded Wistar rats. *Eur. J. Med. Res.* 1996, 25, 417-424.
7. Buckley M. G., Sagnella G. A., Markandu N. D., Singer D. R., MacGregor G. A.: Concentrations of N-terminal ProANP in human plasma: evidence for ProANP (1-98) as the circulating form. *Clin. Chim. Acta* 1990, 191, 1-14.
8. Carstens J., Jensen K. T., Pedersen E. B.: Effect of urodilatin infusion on renal haemodynamics, tubular function and vasoactive hormones. *Clin. Sci. (Lond)* 1997, 92, 397-407.
9. Carstens J., Jensen K. T., Pedersen E. B.: Metabolism and action of urodilatin infusion in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998, 64, 73-86.
10. Dorner G. T., Selenko N., Kral T., Schmetterer L., Eichler H. G., Wolzt M.: Hemodynamic effects of continuous urodilatin infusion: a dose-finding study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998, 64, 322-330.
11. Dratwa A.: Przedionkowy peptyd natriuretyczny – ANP. *Medycyna Wet.* 2002, 58, 108-111.
12. Drummer C., Franck W., Heer M., Forssmann W. G., Gerzer R., Goetz K.: Postprandial natriuresis in humans: further evidence that urodilatin, not ANP, modulates sodium excretion. *Am. J. Physiol.* 1996, 270, F301-310.
13. Emmeluth C., Drummer C., Gerzer R., Bie P.: Natriuresis in conscious dogs caused by increased carotid (Na^+) during angiotensin II and aldosterone blockade. *Acta Physiol. Scand.* 1994, 151, 403-411.
14. Endlich K., Forssmann W. G., Steinhausen M.: Effects of urodilatin in the rat kidney: comparison with ANF and interaction with vasoactive substances. *Kidney Int.* 1995, 47, 1558-1568.
15. Gagelmann M., Hock D., Forssmann W. G.: Urodilatin (CDD/ANP-95-126) is not biologically inactivated by a peptidase from dog kidney cortex membranes in contrast to atrial natriuretic peptide/cardioidilatin (alpha-hANP/CDD-99-126). *FEBS Lett.* 1988, 233, 249-254.
16. Goetz K., Drummer C., Zhu J. L., Leadley R., Fiedler F., Gerzer R.: Evidence that urodilatin, rather than ANP, regulates renal sodium excretion. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1990, 1, 867-874.
17. Heringlake M., Bahlmann L., Klaus S., Wagner K., Schmucker P., Pagel H.: Effects of angiotensin II and the AT(1) receptor antagonist losartan on the renal excretion of urodilatin. *Kidney Blood Press. Res.* 2001, 24, 79-83.
18. Heringlake M., Bahlmann L., Sehested J., Pagel H., Schmucker P.: Effects of posture and positive airway pressure on plasma atrial natriuretic peptide and renal urodilatin excretion. *Clin. Nephrol.* 2001, 56, 364-369.
19. Heringlake M., Wagner K., Schumacher J., Pagel H.: Urinary excretion of urodilatin is increased during pressure natriuresis in the isolated perfused rat kidney. *Am. J. Physiol.* 1999, 277, F347-351.
20. Herten M., Lenz W., Gerzer R., Drummer C.: The renal natriuretic peptide urodilatin is present in human kidney. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998, 13, 2529-2535.
21. Hildebrandt D. A., Mizelle H. L., Brands M. W., Hall J. E.: Comparison of renal actions of urodilatin and atrial natriuretic peptide. *Am. J. Physiol.* 1992, 262, R395-399.
22. Hirsch J. R., Kruhoffer M., Adermann K., Heitland A., Maronde E., Meyer M., Forssmann W. G., Herter P., Plenz G., Schlatter E.: Cellular localization, membrane distribution, and possible function of guanylyl cyclases A and I in collecting ducts of rat. *Cardiovasc. Res.* 2001, 51, 553-561.
23. Kentsch M., Ludwig D., Drummer C., Gerzer R., Muller-Esch G.: Haemodynamic and renal effects of urodilatin in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Invest.* 1992, 22, 319-325.
24. Koike J., Nonoguchi H., Terada Y., Tomita K., Marumo F.: Effect of urodilatin on cGMP accumulation in the kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993, 3, 1705-1709.
25. Nagase M., Katafuchi T., Hirose S., Fujita T.: Tissue distribution and localization of natriuretic peptide receptor subtypes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 1997, 15, 1235-1243.
26. Meyer M., Richter R., Brunkhorst R., Wrenger E., Schulz-Knappe P., Kist A., Mentz P., Rabant E. G., Koch K. M., Rechkemmer G., Forssmann W. G.: Urodilatin is involved in sodium homeostasis and exerts sodium-state-dependent natriuretic and diuretic effects. *Am. J. Physiol.* 1996, 271, F489-497.
27. Rutherford R. A. D., Matsuda Y., Wilkins M. R., Polak J. M., Wharton J.: Identification of renal natriuretic peptide receptor subpopulations by use of the non-peptide antagonist, HS-142-1. *Br. J. Pharmacol.* 1994, 113, 931-939.
28. Saxenhofer H., Raselli A., Weidmann P., Forssmann W. G., Bub A., Ferrari P., Shaw S. G.: Urodilatin, a natriuretic factor from kidneys, can modify renal and cardiovascular function in men. *Am. J. Physiol.* 1990, 259, F832-838.
29. Schermuly R. T., Weissmann N., Enke B., Ghofrani H. A., Forssmann W. G., Grimminger F., Seeger W., Walmrath D.: Urodilatin, a natriuretic peptide stimulating particulate guanylate cyclase, and the phosphodiesterase 5 inhibitor dipyridamole attenuate experimental pulmonary hypertension: synergism upon coapplication. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001, 25, 219-225.
30. Schulz-Knappe P., Forssmann K., Herbst F., Hock D., Pipkorn R., Forssmann W. G.: Isolation and structural analysis of „urodilatin”, a new peptide of the cardioidilatin-(ANP)-family, extracted from human urine. *Klin. Wochenschr.* 1988, 66, 752-759.
31. Schulz-Knappe P., Honrath U., Forssmann W. G., Sonnenberg H.: Endogenous natriuretic peptides: effect on collecting duct function in rat kidney. *Am. J. Physiol.* 1990, 259, F415-418.
32. Scavone C., Scanlon C., McKee M., Nathanson J. A.: Atrial natriuretic peptide modulates sodium and potassium-activated adenosine triphosphatase through a mechanism involving cyclic GMP and cyclic GMP-dependent protein kinase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995, 272, 1036-1043.
33. Semmekrot B., Roseau S., Vassent G., Butlen D.: Developmental patterns of renal atrial natriuretic peptide receptors: (125I) alpha-rat atrial natriuretic peptide binding in glomeruli and inner medullary collecting tubules microdissected from kidneys of young rats. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1990, 68, 35-43.
34. Valentin J. P., Sechi L. A., Qui C., Schambelan M., Humphreys M. H.: Urodilatin binds to and activates renal receptors for atrial natriuretic peptide. *Hypertension.* 1993, 21, 432-438.
35. Vasey D. L., Overton R. M., Blankenship M., McCormick M. T., Schocken D. D.: Atrial natriuretic peptide increases urodilatin in the circulation. *Am. J. Nephrol.* 1998, 18, 204-213.
36. Watenpaugh D. E., Pump B., Bie P., Norsk P.: Does gender influence human cardiovascular and renal responses to water immersion? *J. Appl. Physiol.* 2000, 89, 621-628.