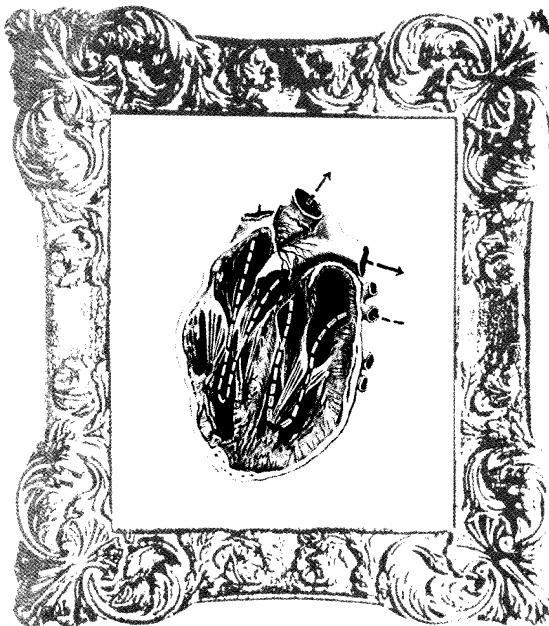


# پپتید ناتریورتیک دهلیزی (ANP)



دکتر ابوالحسن احمدیانی  
دکتر عاصفه حیدریگی  
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی  
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

هموستاز حجم مایع خارج سلولی می‌باشد. در ۱۹۵۲ آقای Peter برای اولین بار پیشنهاد کرد که ماده‌ای خارجی با مکانیسمی نامعلوم سبب تنظیم  $\text{Na}^+$  و  $\text{H}_2\text{O}$  در بدن می‌شود که ادامه این بحث به کشف اخیر منجر گردید. Peter گفت: مکانیزم خاصی باید نزدیک قلب یا در داخل آن باشد که قادر به درک حجم خون بوده تا بتواند آن را تنظیم کند، چرا که افزایش حجم با افزایش دفع سدیم همراه است. در ۱۹۵۶ آقای Henry و همکارانش نشان دادند که کشیده شدن دهلیز راست منجر به افزایش دفع آب و سدیم از طریق ادرار می‌شود. در ۱۹۵۷ Smith

سالهای متتمادی قلب فقط بعنوان عضو مسئول برای به گردش درآوردن خون در بدن شناخته و معرفی می‌شد تا اینکه در بررسی مکانیسم‌های دخیل در همودینامیک همراه با معرفی گیرنده‌های فشاری و شیمیائی بیان شد که در دهلیز راست (و در برخی منابع در دهلیز چپ) گیرنده‌های حجمی حساس به افزایش حجم وجود دارند که تغییرات آن را از طریق آورانهای عصبی به VMC منتقل می‌کنند. اخیراً از عصارة دهلیز، پپتیدی استخراج شده است که دارای آثار قوی در ایجاد دیورز، افت فشار خون و ناتریورز می‌باشد. نقش کلیدی این پپتید تنظیم فشار خون، یون سدیم و

■ اثر شلکنندگی عضلات صاف عروق فقط یکی از آثار متعدد ANP می‌باشد که رابطه نزدیکی با افزایش موضعی غلظت CGMP دارد.

پیشنهاد کرد که قلب جایگاه خارجی (خارج کلیوی) تنظیم آب و سدیم است. چرا که انبساط دهلیز راست موجب دیورز و ناتریورز می‌شود و تصور گردید که انبساط دهلیز بطور رفلکسی ترشح APH را مهار می‌کند. بطور همزمان آقای Brunokisk گرانولهای شبه اندوکرین را در دهلیز تشخیص داد.

در ۱۹۶۴ Jamieson و Palade مشخص کردند که این گرانولهای شبه اندوکرینی مشابه غدد پانکراس و جاکستا گلومرول می‌باشند. در ۱۹۷۶ Mary و همکارانش نشان دادند که تغییرات در تراکم گرانولهای هیدراتاسیون بستگی داشته و برای اولین بار در گیری گرانولهای دهلیزی در توازن آب بدن را پیشنهاد کردند. در ۱۹۸۱، Debold و همکارانش اهمیت این گرانولها و دخالت آنها در مکانیسم ناتریورز خارجی را شرح دادند (و در آزمایشی عصاره دهلیز موش صحرائی را به حیوانی دیگر تزریق کرده و ناتریورز و دیورز معنی داری را مشاهده کردند. با تأیید این نتایج توسط دیگران، دهلیز بعنوان جایگاهی محتوى ماده‌ای با ویژگی ناتریورز، دیورز و شلکنندگی عضلات صاف عروقی شناخته شد).

ANP با فعالیت بیولوژیک، از یک ماده اولیه پلی‌پپتیدی مشترک به نام Pre-Pro-ANP مشتق می‌شود که در انسان از ۱۵۱ و در موش صحرائی از ۱۵۲ اسید آمینه تشکیل شده است. این پلی‌پپتید از یک پپتید سیگنانالی و یک پروهورمون Pro-ANP تشکیل شده است که هورمونهای فعال در انتهای

کربوکسیلی این پروهورمون قرار دارند. Pro-ANP با ۱۲۶ اسید آمینه، فرم اصلی است که در گرانولهای دهلیزی ذخیره شده و به آن اتریوپپتینوزن نیز گفته می‌شود. Pro-ANP با وزن مولکولی بالا در دهلیز ذخیره شده و در پلاسمما وجود ندارد. بلکه شکل اصلی و عمده آن در پلاسمما دارای وزن مولکولی پایین و انتهای کربوکسیلی ۲۸ اسید آمینه‌ای می‌باشد که همان ANP است. بنابراین آنزیمی پروتولیتیک و بسیار انتخابی باید پپتیدهای بزرگ غیرفعال (Pro-ANP) را به هنگام روند آزادسازی به داخل گردش خون به پپتیدهای کوچکتر ANP بشکند و یا اینکه پس از آزادشدن پروهورمون به داخل خون یک پروتشار سرمی آن را شکسته و به ANP تبدیل کند. پل دی سولفیدی موجود بین دو اسید آمینه در موقعیت ۱۲۹ و ۱۴۵ در ساختمان Pro-ANP برای فعالیت

■ میزان ANP پلاسمما از عصر رو به تزايد گذاشته و ساعت ۴ صبح به حد اکثر میزان خود در پلاسمما می‌رسد. میزان ANP به خواب و بیداری و حالت ایستاده یا بستری ربطی ندارد.

ناتریورزیس و گشادی عروق ضروری می‌باشد و نیز دو اسید آمینه سیستین که در موقعیت‌های ۱۰۵ و ۱۲۱ توسط پل دی سولفید به هم متصل شده‌اند. ظاهرآً نقش حساسی برای فعالیت بیولوژیک دارند. حذف اسید آمینه ۱۲۴ و ۱۲۵ انتهای کربوکسیلی Pro-ANP خاصیت بیولوژیک ANP را بشدت کاهش می‌دهد. از ۲۸ اسید آمینه موجود در ساختمان ANP، ۲۷، ANP اسید آمینه در همه گونه‌ها مشترک بوده و تنها اسید آمینه موجود در موقعیت ۱۲ (در Pro-ANP شماره ۱۱۰) است که در بین گونه‌ها متفاوت است این اسید آمینه در انسان، گاو و خوک متیونین و در موش و

خرگوش ایزولوسین می‌باشد. برای ظهور فعالیت بیولوژیک حداقل یک زنجیره ۲۳ اسید آمینه‌ای ضروری است. ANP به نامهای دیگری از قبیل ANF، ANH اوریکولین، اتریوپتین، کاردیوناترین، کاردیودیلاسیون، اترین، ناتریودیلاسیون،  $\alpha$ hANF و ... نامگذاری شده است.

### میزان ANP پلاسمای

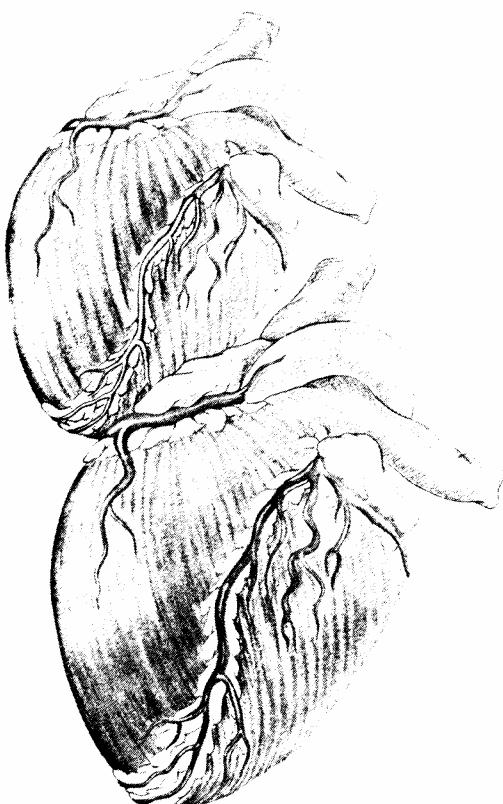
در موش صحرائی  $50\text{--}100\text{ ng/L}$  ANP  $65\text{ ng/L}$  (۱۶–۳۲ Pmol/L) و در انسان نرمال  $21\text{ Pmol/L}$  ( $65\text{ ng/L}$ ) گزارش شده است. غلظت پلاسمائی ANP خون ورید و شریان بطور معنی‌داری ممکن است متفاوت باشد. میزان آن در فرد طبیعی  $34/7 \pm 13$  پیکوگرم در میلی‌لیتر خون بوده و احتمالاً با سن نیز ارتباط دارد.

### تغییرات میزان ANP در شباهه روز

میزان ANP پلاسمای از عصر رویه ترازیدگذاشته و ساعت ۴ صبح به حد اکثر میزان خود در پلاسمای رسد. میزان ANP به خواب، بیداری و حالت ایستاده یا بستری ربطی ندارد.

### جایگاه ذخائر ANP

در قطب هسته نزدیک دستگاه گلزاری تراکم ANP دیده می‌شود که Jamieson و متعاقباً De-bold آنها را به گرانولهای ترشحی تشییه کرده‌اند. De-bold نشان داد که تعداد و دانسیتی این گرانولها با تغییر در مصرف آب و نمک تغییر می‌کند و این دلیلی است براینکه ANP یا این گرانولها در کنترل حجم بروون سلولی نقش فونکسیونل دارند. علاوه بر دهیز در بافهای دیگر نیز ANP ستر و ذخیره می‌شود. در بطن جنین ستر ANP بصورت پلی‌پپتید بدون عمل ذخیره‌سازی دیده



برخی حالات پاتولوژیک‌ها با افزایش فشار دهلیزی همراهند از قبیل تاکی آریتمی سریع، CHF و اختلالات دیگر مثل نارسائی حاد و مزمن کلیه که منجر به افزایش حجم مایع خارج سلولی می‌شوند به افزایش سطح پلاسمائی ANP منتهی می‌شوند.

#### ب - هورمونی

گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است ترشح ANP را تحریک کنند. Garsia نشان داد که موشهای آدرنالکتومی شده به افزایش کشش دهلیزی پاسخ نمی‌دهند (ANP پلاسما زیاد نمی‌شود) مگر اینکه با گلوکوکورتیکوئیدها یا میزروکورتیکوئیدها پیش درمانی شده باشند. فراتر از این، دگراماتازون به تنهایی می‌تواند ترانس کرپیشن ژن ANP را زیاد کند. چندین فاکتور دیگر هم چنین ترشح ANP را تحت تأثیر قرار می‌دهند که از این عوامل می‌توان استیل کولین، نوراپینفرین و وازوپرسین را نام برد. در پاسخ به افزایش فشار اسموتیک و غلظت سدیم یا هیپوکسی نیز میزان ANP پلاسما افزایش می‌یابد. اندوتلین (پیتید وازواکتیو حاصل از اندوتلیال) و آگونیستهای شیمیایی مختلف مثل ترومین و استرها فوریبول ریلیز ANP را زیاد می‌کند (در invitro) و بالاخره تجویز وریدی آثریوتانسین II وازوپرسین و یا فنیل افرين سطح پلاسمائی ANP در موش را بالا می‌برد، البته فنیل افرين در قلب ایزوله نیز همین اثر را دارد.

#### تنظیم ترشح ANP

حداقل دو مکانیسم ممکن است در تنظیم ترشح ANP درگیر باشند.  
۱- تبدیل سریع Pro-ANP به ANP و / یا ریلیز ANP ذخیره شده.

■ باعث مهار ترشح LH و پرولاکتین و تحریک ترشح هورمون رشد می‌شود. آثار مهاری احتمالاً مربوط به مخالفت آن با کاتکول آمینهای مغزی و شاید سیستم اپیوئید می‌باشد.

می‌شود. میزان mRNA برای ANP دهلیزی و بطی در دوره جنینی عکس دوره پس از تولد می‌باشد mRNA-ANP در بطنهای در شرایط استرس مثل هیپرتروفی و CHF افزایش می‌یابد. بنابراین در شرایط پاتوفیزیولوژیک میزان ANP بازسازی می‌شود. در بافت‌های دیگر ANP به صورت پلی‌پیتید Pro-ANP مثلاً در مغز و یا Gen Expression در قوس آنورت، عقده‌ها، ریه، آدرنال و کلیه وجود دارد. Sugwara حضور ANP در پلاسمای انسان را نشان داد.

#### عوامل مؤثر در ترشح ANP

الف - مکانیکی  
ب - هورمونی

#### الف - مکانیکی:

- ۱- درک رهش ANP در اثر تحریک مکانیکی توسط هنری، باکار گذاشتند بادکنکی در دهلیز حیوان و افزایش دفع ادرار برای اولین بار مشاهده شد.
- ۲- در قلب ایزوله لنگدورف افزایش حجم ورودی که سبب کشش دهلیز می‌شود به افزایش ریلیز ANP منتهی شد.
- ۳- انسداد دریچه میترال سبب ریلیز ANP شد.
- ۴- افزایش بارگیری حجم در انسان و موش منجر به افزایش سطح پلاسمائی ANP شد.

سبب افزایش سرعت دفع ادراری سدیم می‌شود. Laferty گفته است که انفوژیون فسفورامیدون سبب افزایش ANP پلاسمما و گوانوزین ادراری می‌شود. بعضی از مهارکننده‌های اندوپیتیداز سبب افزایش ناتریورز، دفع CGMP ادراری و افت قابل توجه و طولانی مدت در فشار خون در موشهای فشارخونی UK نژادی (S.H.R) می‌شوند. UK و 69578 دو مهارکننده سنتیک و خوراکی آنزیم 799300 اندوپیتیداز می‌باشند که طی گزارشی در موش سوری ناتریورز، دیورز و سطح پلاسمائی ANP را که بعلت افزایش حجم ایجاد شده بود، زیاد کردند. UK-69578 وقتی بطور حد به 6 بیمار با CHF ملایم تجویز شد سطح پلاسمائی ANP و دفع سدیم ادراری را زیاد کرد که با کاهش معنی دار در فشار wedge شریان ریوی و فشار دهلیزی راست همراه بود. هم چنین توسط رسپتورهای کلیرانسی خود ( $R_2$ ) از گردش خون جابجا می‌شود که بعد از تخریب آنزیمی دومین راه خاتمه اثر ANP محسوب می‌شود.

### گیرنده‌های ANP

به نظر می‌رسد حداقل دونوع گیرنده با بیوشیمی و فونکسیون متفاوت برای ANP موجود در گردش خون وجود داشته باشد (البته نوع سوم هم بعضاً ذکر گردیده است). این گیرنده‌ها گلیکوپروتئین‌هایی با وزن مولکولی پایین دارند ( $60-70\text{ KD}_2$ ) به گیرنده‌های کلیرانسی ANP- $R_2$  یا گیرنده‌های خاموش معروفند، این گیرنده با گوانیلات سیکلаз جفت نشده و فاقد سیکلаз خوانده می‌شود بنابراین توان تولید CGMP را ندارد، بیشتر در قشر کلیه، آدرنال، ماهیچه صاف عروق و گلومرولها وجود دارد و فاقد هرگونه عمل آگونیستی است، مجموعه این یافته‌ها و فراوانی ANP- $R_2$  روی

■ **ANP** اعمال کلیوی را بگونه‌ای جالب که آشکارا با اثرات دوپامین مشابه است پردازش می‌کند. بنابراین پیشنهاد شده است که گیرنده‌های دوپامین احتمالاً در اثرات کلیوی **ANP** دخالت دارند.

۲- افزایش ستر mRNA-Prepro-ANP که منجر به افزایش سطح Pro-ANP و ANP می‌شود. مکانیسم اول در پاسخ شریع به محركهای مکانیکی مثل کشش دیواره دهلیزی دخالت می‌کند اما مکانیسم دوم در تحریک مزمن ترشح ANP شرکت می‌کند.

### متabolism Clearance of Circulating ANP

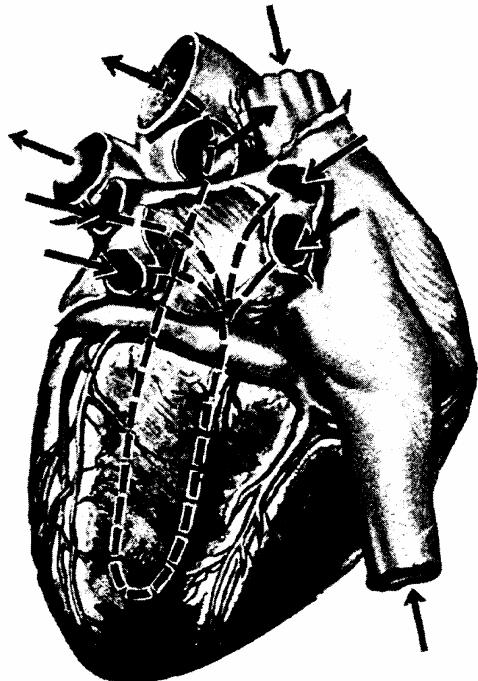
نیمه عمر ANP بعد از تجویز وریدی در حیوان و انسان حدود ۴-۶ دقیقه گزارش شده است. آقای Takneg بعد از انکوباسیون با بافت هموژنیزه دریافت که ترتیب توان تجزیه کلیه  $< \text{کبد} < \text{شش} < \text{پلاسمما} < \text{قلب می‌باشد}$ ، اگر چه بعضی‌ها هنوز برای ریه ارزش متابولیسمی قائل نیستند. در موش نفر و کتونی شده این زمان بیشتر گزارش شده است. کلیه برای تخریب این پیتید با کمک سیستم آنزیمی و رسپتورهای کلیرانسی بیشترین گنجایش را دارد، توبولهای کلیوی (براش بوردر پروکزمیال) غنی از آنزیمهای تخریب کننده، حتی برای پیتیدهای دیگر می‌باشد. ANP توسط متالوندوپیتیداز (مصطلح به انکفالیناز یا اندوپیتیداز) تجزیه می‌شود و فسفورامیدون (تیورفان) مهارکننده این آنزیم می‌باشد. گزارش شده است که انفوژیون وریدی فسفورامیدون

سلولهای اندوتیال عروقی پیشنهاد می‌کنند که گیرنده  $R_2$  دارای نقش پاکسازی ANP از خون می‌باشد. گیرنده دیگر با وزن مولکولی  $120-180\text{ KD}$  به گیرنده بیولوژیک یا  $\text{ANP-R}_1$  معروف بوده و با گوانیلات سیکلаз اختصاصی جفت شده و میزان CGMP را افزایش می‌دهد. نوع سوم این گیرنده‌هاست که از نظر ساختاری شبیه  $R_1$  بوده و باعث فعال‌سازی گوانیلات سیکلاز اختصاصی شده و در مغز یافت می‌شود.

تراکم گیرنده‌های ANP در بافتها با غلظت خونی ANP نسبت عکس دارد که این تنظیم چشمگیر - رسپتورها - به نظر می‌رسد عمدتاً بوسیله اشغال  $R_2$  توصیف شود، چنانچه عدم مصرف آن بمدت ۴ روز در موش که سبب کاهش زیاد ANP پلاسمای می‌شود، منجر به افزایش تعداد گیرنده‌های ANP در گلومرول می‌گردد.

**CGMP بعنوان یک پیام‌آور (بر) ثانوی**  
اتوشل کنندگی عضلات صاف عروق فقط یکی از آثار متعدد این پپتید (ANP) می‌باشد که رابطه نزدیکی با افزایش موضعی غلظت CGMP دارد. ANP سبب تحریک تجمع CGMP می‌شود که این عمل از طریق گوانیلات سیکلاز مرتبط به غشاء صورت می‌پذیرد، آنالوگهای از CGMP اعمال فیزیولوژیک ANP از قبیل شلی عضلات صاف و وقفه جابجایی سدیم در توبولهای کلیوی را تقلید می‌کند که اینها مؤید نقش CGMP بعنوان یک پیام‌بر ثانوی برای بروز اثر ANP می‌باشد.

**اعمال ANP بر روی آدنیلات سیکلاز**  
ANP سبب وقفه فعالیت آدنیلات سیکلاز هم در سطح پایه و هم بعلت تحریک (گلوکاکون، نوراپینفرین



<p>برونی ریلیز انبار: <math>\text{Ca}^{2+}</math> IP<sub>3</sub> ایجاد فعالیت PLC L+R و انقباض عضله صاف ورود کلسیم از خارج به داخل فعالیت PKC و DAG</p> <p>اثر ANP و CGMP براین چرخه فسفاتیدیل اینوزیتاید (القائی توسط آگونیست) بررسی می‌شود ولی هنوز دلایل محکمی مبنی بر آهسته و کند شدن CGMP توسط تجمع IP<sub>3</sub> وجود ندارد. از آنجاکه ANP در مقابله با آثار انقباضی آگونیست‌های گیرنده آثریوتانسین II و نوراپینفرین کارسازتر است تا اعمال اثر از طریق دپلاریزاسیون توسط پتاسیم (<math>K^+</math>) لذا پیشنهاد می‌شود که ANP اثرش را بر عضلات صاف عروق به واسطه ممانعت از ریلیز کلسیم داخل سلولی اعمال می‌کند.</p> <p>دلیلی عملی براین ادعا اقامه شده مبنی بر اینکه در غیاب کلسیم خارج سلولی انقباض حاصل از هیستامین و نوراپینفرین توسط ANP بگونه‌ای وابسته به دوز دچار وقفه می‌شود. اینکه ANP مانع ریلیز کلسیم داخل سلولی از راهی که مستلزم حضور CGMP نیست می‌شود. فقط یک احتمال می‌باشد چرا که آنالوگهای ANP وجود دارند که قادر به تحريك تولید CGMP در عضلات صاف عروقی نبوده اما مانع انقباض عضله می‌شوند.</p> <p><b>تعديل فعالیت یولوژیک ANP</b></p> <p>الف - تضعیف فعالیت ب - تقویت فعالیت</p> <p>الف - تضعیف آنتاگونیست فارماکولوژیک ANP هنوز وجود ندارد ولی سه روش برای دستکاری در ترشح ANP و</p>	<p>و ...) می‌شود. این وقفه در بعضی بافتها مثل اثربوت، شریانهای مزانتروکلیوی دیده می‌شود. یک پروتئین G مهاری (Gi) بایستی در این عمل دخیل باشد، پس جای تعجب نخواهد بود که PTX با انجام ADP ریبوزیلاسیون و غیرفعال کردن Gi اثر ANP بر آدنیلات سیکلاز را از بین ببرد. (از بین بردن اثر وقفه‌ای ANP بر آدنیلات سیکلاز با وقفه Gi). بهرحال گزارشات متناقضی در این مورد وجود دارد. بطوریکه مطالعات اولیه (۱۹۸۵) عنوان کردند که ANP آثار خود را از طریق مهار آدنیلات سیکلاز و در نتیجه کاهش تولید CAMP اعمال می‌کند، مطالعات دیگر یان می‌دارند که ANP سبب افزایش غلظت CGMP بدون اثر بر آدنیلات سیکلاز می‌شود و بالاخره گروه سوم مطالعات اظهار می‌کنند که ANP بهطور معنی‌داری CAMP را کاهش می‌دهد در حالیکه CGMP زیاد می‌شود. که از این مجموع مطالعات برخی چنین نتیجه گرفته‌اند که ANP در اثر اتصال به گیرنده بطور منفی با آدنیلات سیکلاز، (در تعداد کمی از بافتها) و بطور مثبت با گوانیلات سیکلاز (در بیشتر بافتها) جفت می‌شود و بدین طریق همسان با افزایش CAMP، کاهش CGMP مشاهده خواهد شد.</p> <p><b>آثار ANP و CGMP در به تحرک درآوردن کلسیم درون سلولی و چرخه فسفو اینوزیتاید</b></p> <p>بلت تقابل ANP با اثر تعدادی از آگونیست‌های موجب انقباض عضله صاف می‌گردد و از آنجاکه انقباض سلولهای مذکور مستلزم بالا رفتن کلسیم داخل سلولی (سیتوپلاسمیک) است، باور براین است که CGMP با این فرایند یونی درون سلولی مقابله می‌کند، در مورد چندین آگونیست که باعث انقباض عضله صاف می‌شوند، پذیرفته شده است که: انقباض ناشی از کلسیم درونی و مستقل از کلسیم</p>
--	--

پاسخ به آن طرح ریزی شده است:

- قطع گوشکهای دهلیزی

- تجویز هپارین خارجی که مقداری از ANP آزاد

پلاسمرا بخود می‌چسباند

- استفاده از آتسی‌بادیها برای ایمونوزیزاسیون فعال و

غیرفعال گیرنده‌های

ANP هریک از این سه روش بقدرتی مفید بودند که

دیورز و ناتریورز ANP ناشی از افزایش حجم را

متوقف کردند.

## ب - تقویت

تجویز مهارکننده‌های آنزیم مخرب ANP  
(فسفورامیدون)

تجویز آنسالوگهانی از ANP که انتخابی  $R_2$   
(رسپتیورپاکساز) باشد.

در بحث متابلیسم در این مورد بطور مفصل صحبت شده است.

## پاسخهای مهم یولوژیک

۱- آثار قلبی عروقی: ANP اثر گشادکننده‌ی عروقی قوی دارد خصوصاً در invitro این اثر بصورت قوی نخست بر شریانهای بزرگ، سپس بر شریانهای ریوی و کلیوی اعمال می‌شود و بر شریانهای کوچک و وریدها دارای اثر اندک و یا حتی بی‌اثر است. اتساع شریانها در اثر ANP به اندوتیال جدار شریان بستگی نداشت بلکه اثر مستقیم آن بر عضله صاف و افزایش CGMP و کاهش کلسیم درون سلولی اعمال می‌شود. انفوژیون حاد دوزهای فارماکولوژیک ANP به افراد فشار خونی و نرمال منجر به کاهش سریع و نسبتاً پایدار فشار خون می‌شود، انفوژیون مزمن ANP در مقادیر کمتر از حد آندوژن نیز قادر به کاهش فشار خون است که مکانیسم‌های دخیل در این کاهش فشار

عبارتند از: کاهش برونده قلبی، کاهش مقاومت عروق محيطی و کاهش حجم مایع داخل عروق.

در جستجو برای تعیین مکانیسم کاهش برونده قلبی مشاهده شد که در موشهای واگوتومی شده، تزریق ANP سبب افزایش برونده قلبی بدون اثر بر ضربان قلب می‌شود، نتیجه این است که افت برونده قلبی احتمالاً از طریق تحریک واگ صورت می‌گیرد. آقای اکرم در موشهای بیهوده ثابت کرد که عصاره دهلیزی برونده قلبی را با تحریک واگ کاهش می‌دهد. تجویز عصاره دهلیزی به میزانی که بتواند دفع سدیم ادراری را ۲۰ برابر کند سبب افت فشارخون، ضربان قلب، حجم ضربه‌ای و برونده قلبی می‌شود ولی همین آزمایش در شرایطی که از قبل واگوتومی انجام شده بود، افت ناچیزی در فشارخون را نشان داد. عده‌ای پیشنهاد کرده‌اند که افت فشارخون در اثر تجویز ANP سبب تحریک فعالیت سمپاتیک می‌شود در حالیکه تحریک آوران واگ با این اثر مخالفت می‌کند به حال چون گزارشات بسیار متناقضی در مورد نقش سیستم آدرنرژیک در آثار ANP وجود دارد و نیز اینکه در بعضی مطالعات پیشنهاد شده که این حالت اتونومیک حیوان است که تعیین کننده اثر ANP بر سیستم سمپاتیک (تحریکی - مهاری یا بی‌اثر) می‌باشد، لذا از پرداختن مفصل به آن اجتناب می‌شود.

۲- آثار مستقیم ANP بر عملکرد قلبی: ANP در قلب ایزوله، برونده و جریان خون کرونری را سریعاً و بطور معنی‌دار کم کرد. ولی در همین قلب پرفیوز شده وقتی که میزان پرفیوز ثابت ماند، ANP اثری بر انقباض قلب نداشت نتیجه این است که اثر فوق الذکر از طریق کاهش پرفیوزن توسط کرونر می‌باشد (در این آزمایشpreload و سیستم اتونوم کنترل شدند). البته گروهی

- به نظر می‌رسد حداقل دونوع گیرنده با یوشیمی و فونکسیون متفاوت برای ANP موجود در گرددش خون وجود داشته باشد.
- نیمه عمر ANP بعد از تجویز وریدی در حیوان و انسان حدود ۲ تا ۴ دقیقه گزارش شده است.

در GFR ممکن است بطور اولیه در دفع سدیم نقش داشته باشد اما در طول مدت زمان تجویز ANP، GFR به میزان طبیعی خود رجعت کرده بنابراین افزایش در GFR برای پاسخ کامل ناتریورتیک به ANP لازم نمی‌باشد و بطور کلی اثرات دیورتیک و ناتریورتیک در غلظتها ای از ANP بدست می‌آید که در این غلظتها نمی‌تواند GFR یا فشار شربانی متوسط را تغییر دهد.

گزارشی از اینکه مهار سیستم آدرنرژیک توسط رزربین بطور کامل آثار دیورتیک و ناتریورتیک ANP را مهار می‌کند وجود دارد و براین اساس پیشنهاد شده است که ANP قسمی از اعمال کلیوی خود را از طریق مکانیسم نورونی اعمال می‌کند.

افزایش دفع سدیم و آبی که توسط ۶۰۰ نانومول فورسید ایجاد می‌شود فقط با ۴٪ نانومول از ANP حاصل می‌شود.

**ارتباط بین دوپامین و آثار ناتریورتیک ANP:**

اعمال کلیوی را بگونه‌ای جالب که آشکارا با اثرات دوپامین مشابه است پردازش می‌کند. بنابراین پیشنهاد شده است که گیرنده‌های دوپامینی احتمالاً در اثرات کلیوی ANP دخالت دارند. در این زمینه گزارش شده است که به میزانی که ANP پلاسمائی افزایش می‌یابد (حاصل از افزایش حجم) دوپامین پلاسمائی نیز افزایش گذرایی را نشان می‌دهد. فعال شدن گیرنده‌های پس‌سیناپسی دوپامینی ( $D_1$ ) به دیورز و

نیز گزارش کرده‌اند که ANP بر اقبال عضله و rate اثر ندارد.

**اعمال کلیوی ANP:** افزایش ANP در دوزهای فارماکولوژیک ناتریورز و دیورز مشخصی ایجاد می‌کند، در مقابل در سطوح پلاسمائی حاصل از ترشح آندوئن پاسخهای کلیوی آن ممکن است کمتر مشخص شود که احتمالاً بعلت فعالیت دیگر سیستم‌های هومورال و مکانیکی تنظیم کننده دفع آب و نمک می‌باشد. آثار دفعی ANP بطور اولیه وسیع‌به تغییرات همودینامیک کلیوی و بخصوص همراه افزایش GFR نسبت داده می‌شود، اخیراً آثار ANP روی انتقال سدیم در توبولهای کلیوی بصورت یک نقش برجسته در تشریح اعمال کلیوی آن فرض شده است. اگرچه مکانیسم عمل کلیوی این پیشید در افزایش دفع سدیم هنوز ناشناخته مانده است و احتمالاً با یک مکانیسم ساده و واحد قابل توجیه نمی‌باشد بطوریکه پاسخ ناتریورتیک تحت تأثیر عوامل دیگری نیز قرار می‌گیرد بعنوان مثال در میمونهای هوشیار که حجم خون آنها طبیعی است با تجویز ANP میزان دفع سدیم افزایش نمی‌یابد ولی بعد از افزایش حجم خون در آنها (به میزان متوسط)، با همان میزان ANP افزایش دفع سدیم بطور آشکارا دیده می‌شود و یا همانطورکه در بالا آمده تصور می‌شده که ANP با اثر GFR (افزایش آن) آثار خود را بروز می‌دهد اما مطالعات بعدی اخیراً عنوان کرده‌اند که اگرچه افزایش

مشخص نشده است. اما سه مکانیسم احتمالی برای این عمل ANP فرض شده است که عبارتنداز: ۱) گشاد شدن عروق کلیوی ۲) افزایش میزان سدیمی که به نقطه متراکم Macula Densa می‌رسد. ۳) اثر مستقیم بر سلولهای مجاور کلافی (گلومرول). البته گزارش‌های در رد هریک از اینها نیز ارائه شده است. مضافاً اینکه ANP ممکن است سبب مهار تحریک سیستم آدرنرژیک (عصب سمپاتیک) کلیوی شود و از این طریق ترشح رنین کم شود. اثر فیزیولوژیک دیگر ANP اثر آن بروی آلدوسترون می‌باشد (اثر مهاری بر ترشح پایه و بر ترشح تحریک شده)، تزریق غلظتها کم ANP به انسان با رئیم غذائی کم نمک، آلدوسترون را از  $6/4$  نانوگرم در دسی لیتر به میزان  $20/9$  نانوگرم در دسی لیتر کاهش می‌دهد.

**ب - تداخل ANP و وازوپرسین:** علی‌رغم توافق عمومی روی این موضوع که ANP در تنظیم حجم دخالت دارد و در تنظیم اسمولاریتی دخیل نیست، تداخلات مهمی بین ANP و وازوپرسین وجود دارد. بطوريکه تزریق داخل مغزی ANP، ترشح پایه و تحریک شده وازوپرسین (در اثر اسهال، افزایش اسمولاریتی پلاسمام...) را مهار می‌کند.

**ج - ANP و تولید کورتیکوستروئیدها:** در این مورد گزارشات متعدد و متناقضی وجود دارد ولی در مجموع اثر تحریکی یا مهاری به محل تحریک بستگی دارد.

**د - اثر ANP بر آزادسازی و متابولیسم کاتکول آمینها:** افزایش غلظت پلاسمائی ANP فعالیت نوراپینفرین را نیز مانند فعالیت رنین، آلدوسترون و وازوپرسین کاهش می‌دهد، ANP جذب نوراپینفرین را در هیبوتالاموس، بصل النخاع و مرکز آدرنال افزایش

натریورزیس بارزی منتهی می‌شود که مشابه با عملکرد ANP است. یا گزارش شده که پاسخ کلیوی ANP بطور معنی‌داری توسط ۶-هیدروکسی دوپامین (که قبل از مصرف ANP تجویز می‌شود) که نورونهای دوپامینزیک را تخریب می‌کند، کاهش می‌یابد. آتاگونیستهای  $D_1$  پس‌سیناپسی پاسخ ناتریورز و دیورز ایجاد شده توسط ANP در حیوانات بیهوش را مهار می‌کنند، البته متوكلوپرامید (آتاگونیست  $D_2$ ) پاسخ ناتریورتیک ایجاد شده توسط ANP (بدنبال افزایش حجم) را کند می‌گردداند بعارت دیگر دوپامین کلیوی در ایجاد اثرات ناتریورتیک ناشی از ANP سهیم است. البته آتاگونیستهای از  $D_1$  و  $D_2$  وجود دارند که جوابهای فوق را نشان نمی‌دهند. بنابراین تغییرات ایجاد شده در سیستم دوپامینزیک کلیوی (در برابر ANP) دلیلی بر این ادعاست که این سیستم در تنظیم تعادل سدیم خارج سلولی در کلیه نقش فیزیولوژیک مهمی را بازی می‌کند.

### تداخل ANP با دیگر سیستم‌های هورمونی

**الف - سیستم رنین - آنزیوتانسین - آلدوسترون:**

**ب - تداخل ANP و وازوپرسین**

**ج - ANP و تولید کورتیکوستروئیدها**

**د - اثر ANP بر آزادسازی و متابولیسم کاتکول آمینها**

**ه - اثر ANP بر هورمونهای مترشحه از هیپوفیز قدامی**

**و - ANP و انسولین**

**الف - سیستم رنین - آنزیوتانسین - آلدوسترون:**

ANP بطور اختصاصی با فعالیت این سیستم مخالفت می‌کند (سبب مهار آزاد شدن رنین می‌شود). تزریق ANP به انسان فعالیت رنین پلاسمام را تا  $\frac{1}{3}$  میزان پایه کاهش می‌دهد که مکانیسم این کاهش ترشح دقیقاً

عمل می‌کند.

بالاخره Matsuo و همکارانش در سال ۱۹۸۸ پیتید جدیدی از عصاره مغز خوک جدا کرده و آن را BNP نامیدند که ۲۶ اسید آمینه داشته و شباهت فارماکولوژیکی زیادی به ANP دارد. اخیراً BNP در قلب و طناب نخاعی نیز مشاهده شده که در قلب غلظت آن بیشتر از مغز می‌باشد. در هنگام فقدان آب بدن، غلظتهاي ANP در نواحی خاصی از هیپوتالاموس که در ارتباط با هموستاز مایع و الکتروولیت هستند (پره اپتیک داخلی و سوپرا اپتیک)، افزایش پیدا می‌کند.

### توزیع گیرنده ANP در مغز

بیشترین فعالیت اتصالی ANP نشان دار در اندامهای سیرکوم، و نتریکولار، ارگانوم و اسکولوزوم لامیناتر مینالیس و شبکه کروئید یافت می‌شود، هم چنین در نواحی معینی از مغز که عصب‌گیری قابل توجهی از ANP را دریافت می‌کند از قبیل هسته‌های مجاور بطی، فوق چشمی و پری و - نتریکولار هیپوتالاموس، برجستگی میانی، هسته‌های پارابریکیال، الیاف متزوی، هابنولار داخلی ناحیه‌پست- رما و قدامی شکمی بطن سوم وجود دارد. ANP به ساختمانهای از قبیل پیاز بویائی و مخچه نیز متصل می‌شود اما احتمالاً در این دو مکان فیر عصبی ANP وجود ندارد.

- ماخذ:
- 1- Brenner, B.M.: Diverse biological actions of ANP. *Pharmacol. Rev.* 70:665-699 , 1990.
  - 2- Kramer, H.J.: ANP. *Gener. Pharmacol.* 19: 747-753, 1988.
  - 3- Carmines, P.K. & Fleming, J.T.: Control of the renal microvasculature by vaso active peptide. *Faseb*, 4: 3300-3309, 1990.

می‌دهد. نوراپینفرین در وزیکول‌ها افزایش یافته ولي در سیتوزول کم می‌شود. ANP ساخت نوراپینفرین را نیز کم می‌کند، ANP با آزادسازی تحریک شده کاتکول آمینها با اثر آنژیوتانسین مخالفت می‌کند پس شاید فشار خون شریانی را از طریق سیستم سمپاتیک تنظیم می‌کند.

ه - اثر ANP بر هورمونهای مترشحه از هیپوفیز قدامی: ANP باعث مهار ترشح LH و پرولاکتین و تحریک ترشح هورمون رشد می‌شود، آثار مهاری احتمالاً مربوط به مخالفت آن با کاتکول آمینهای مغزی و شاید سیستم اپیوئیدی باشد.

و - ANP وانسولین: غلظتهاي پلاسمائی انسولین به هنگام تزریق ANP افزایش می‌یابد.

### در سیستم عصبی مرکزی ANP

اگرچه ANP بطور محیطی سبب کاهش BP دیورز، ناتریورز؛ مهار ترشح رنین و آلدosteron و ... می‌شود در مغز نیز سیستم ANP آندوزن و گیرنده‌های خاص آن وجود دارد. اشکال Inagamai در هیپوتالاموس و دیگر نواحی مغزی، مکانیسم‌های ترشح آن در بافقه‌ای عصبی و اینکه آن آنتاگونیست مرکزی آنژیوتانسین بوده و سبب افزایش فشار خون می‌شود، را شرح داده است. Saper مشاهده ایمونوهیستو شیمیایی را برای سیستم ANP در بعضی از نورونهای مغزی توصیف کرد و نشان داد که تجویز ICV این ماده سبب مهار پاسخ فشاری نورونهای وازوپرسین می‌شود.

Negro-Vilar مشاهده نمود که ANP بصورت آنتاگونیست فیزیولوژیک در سیستم عصبی مرکزی، بخصوص با عواملی که مرتبط با مصرف آب باشند،