پروتئین جدید افزاینده فشار خون
محور جدید ارتباطی بین سیستم انعقادی و سیستم سمپاتو آدرنال

دکتر اکبر پژهان[1] - دکتر دنیل اسموند[2]

چکیده

با تزریق پروتئین آنزیمی جدید افزاینده فشار خون (NPP :New Pressor Protein) که از پلاسمای فعال‌شده با تریپسین به دست می‌آید و هومولوگ با قطعه β فاکتور XII انعقادی (βFXIIa) می‌باشد، به طور داخل وریدی به موشهای صحرایی، به مقدار زیادی فشار خون و ضربان قلب را افزایش می‌دهد. به طور همزمان یک افزایش سریع در مقدار کاتکولامین‌های پلاسما مشاهده می‌گردد که اساساً منشأ آن بخش مرکزی غده آدرنال است؛ زیرا مدولکتومی حاد باعث از بین رفتن این اثرات می‌گردد. فرض بر این است که پپتیدهایی که به دنبال تزریقNPP به وجود می‌آیند، به عنوان مدیاتورهای عمل NPP روی سیستم سمپاتو آدرنال هستند و محور جدیدی را نشان می‌دهند که فاکتور XII انعقادی، پپتیدهای مشتق شده و سیستم سمپاتو آدرنال را به هم مربوط می‌کند تا این اثرات قلبی- عروقی را ایجاد نماید. NPP اندوژن ممکن است در گردش خون انسان یا حیوانات سالم وجود نداشته باشد ولی می‌تواند در حالات پاتولوژیک مثل اختلال در عمل سلول‌های اندوتلیال عروق، التهاب یا ترومبوز از فاکتور XII انعقادی اندوژن تولید شود. این تولید اندوژن NPP می‌تواند مانع اثرات مفید درمانی بعضی از داروها مثل مهارگران آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین گردد.

کلید واژه‌ها: NPP؛ فاکتور انعقادیXII؛ کاپتوپریل؛ سیستم رنین؛ آنژیوتانسین

مقدمه

فشار خون بالا (هایپرتانسیون)یکی از بیماریهای عمده جهان امروز است. عوامل متعددی در ایجاد این بیماری دخیل می‌باشند و فقط تعدادی از این عوامل شناسایی شده‌اند. تغییر در میزان فعالیت سیستم رنین- آنژیوتانسین و سیستم سمپاتیک از جمله عواملی هستند که در ایجاد این بیماری نقش بسزایی دارند. با پیشرفت علم و فناوری، هر روز گام جدیدی در جهت شناخت عوامل دخیل در این بیماری برداشته می‌شود. پروتئین جدید افزاینده فشار خون (New Pressor Protein: NPP) که مربوط به قطعه بتا فاکتور XII انعقادی پلاسما است، یکی از این عوامل است که از زمان کشف آن بیش از یک دهه نمی‌گذرد؛ بنابراین اطلاعات اندکی در مورد فرایند عمل آن در اختیار است. در این مقاله اطلاعات موجود درباره بیوشیمی، فیزیولوژی و فرایند شناخته شده عمل NPP ارائه می‌گردد.

تاریخچه شناسایی NPP

هنگام بررسی فعال‌شدن پرورنین به رنین در پلاسمای انسانی و حیوانی در شرایط آزمایشگاهی، به طور مرسوم از روش سنجش با ماده رادیواکتیو استفاده می‌شود تا تولید آنژیوتانسین I را که در اثر شکسته شدن سوبسترای رنین

[1] نویسنده مسؤول؛ استادیار گروه آموزشی فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی سبزوار
آدرس: سبزوار- دانشکده علوم پزشکی سبزوار- گروه آموزشی فیزیولوژی- صندوق پستی: ۳۱۹ تلفن:۴۴۴۶۰۳۰ (کد: ۰۵۷۱) نمابر: ۴۴۴۶۰۰۸ (کد: ۰۵۷۱)
پست الکترونیکی: pejhan_a@yahoo.com
[2] استاد گروه آموزشی فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تورنتو- کانادا

Archive of SID
www.SID.ir

ایجاد می‌شود، اندازه‌گیری نمایند (۱).

روش ترجیحی که برای نشان دادن تشکیل رنین از پرورنین به کار می‌رود، شامل انکوباسیون کنترل‌شده پلاسما با آنزیم تریپسین است.

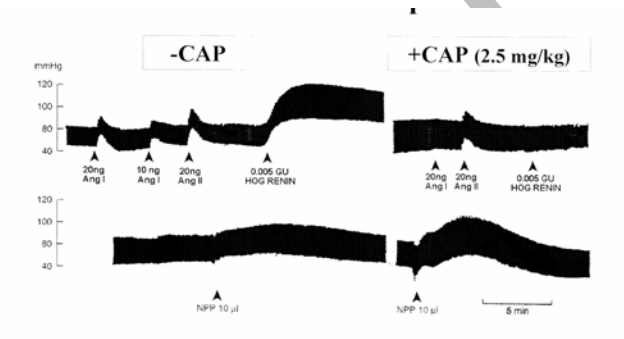
مشکل اصلی این روش این بود که همه آزمایشگاهها از این روش استفاده نمی‌کردند و علاوه بر آن غلظت تریپسین به‌کار رفته و شرایط واکنش مشابه هم نبود. در نتیجه به دلیل تفاوتهایی که از نظر روش هم از نظر کیفی و هم از نظر کمّی وجود داشت، گزارشهای متفاوتی در مورد پرورنین و رنین اعلام می‌شد؛ بنابر این محققان در سال ۱۹۹۲ با فعال‌کردن پرورنین پلاسما و به کمک یک روش اندازه‌گیری زیستی که قبلاً ابداع شده بود و همچنین تغییراتی که از روش دیگری اخذ نموده بودند، با هم تلفیق نمودند و از آن به عنوان یک روش جدید برای آزمودن فعالیت رنین استفاده کردند (۲). در مدل اندازه‌گیری زیستی موش صحرایی، فعالیت زیستی رنین به صورت عمل آنژیوتانسین II (که پاسخهای فشار خون واضحی را ایجاد می‌کند) بیان می‌شود (شکل ۱).

روش اندازه‌گیری زیستی، روش مناسبی برای نشان دادن مقدار محصولات فعال‌شده پلاسما می‌باشد؛ زیرا برای نشان دادن پاسخ‌های فشار خون به مقادیر خیلی کوچک آنژیوتانسین II بسیار حساس است.

روش تیپیک و پاسخهای فشار خون سیستولیک در یک موش ۳۰۰ گرمی بی‌هوش و گانگلیون مسدود شده آماده مطالعه قبل از (منحنی‌های سمت چپ CAP-) و بعد از (منحنی‌های سمت راست CAP+) درمان با مهارگر ACE کاپتوپریل است. به حذف پاسخهای AngI ورنین و پس از کاربرد کاپتوپریل دقت کنید. تزریقNPP معادل ۱۰ µl پلاسمای موش نرمال یک پاسخ قابل اندازه‌گیری در فشار خون را حتی قبل از درمان با کاپتوپریل بر می‌انگیزد. این پاسخ بعد از کاربرد کاپتوپریل تا ۳ برابر تقویت و چند مرحله‌ای می‌گردد (۳). کاربرد مهارگران آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE) از قبیل کاپتوپریل و انالاپریل به ما کمک می‌کنند تا عوامل ایجادکننده پاسخ فشار خون را از طریق تمایز بین پاسخ‌های فشار خون مربوط به سیستم رنین- آنژیوتانسین با پاسخهای ایجادشده توسط آگونیست‌ها تشخیص دهیم. همان طور که انتظار می‌رفت، تزریق داخل وریدی این نمونه پلاسمای فعال‌شده انسان به مقادیر حجمی کوچک (۱۰-۲۰ میکرولیتر) به موش صحرایی که آماده شده بود، افزایش متوسطی در فشار خون ایجاد کرد که به نظر می‌رسید مربوط به سیستم رنین- آنژیوتانسین باشد. برای تأیید دخالت سیستم رنین- آنژیوتانسین، داروی مهارگر کاپتوپریل با غلظت ۲/۵ mg/kg به صورت داخل وریدی به موشها تزریق شد. مطالعات قبلی نشان داده بود که این غلظت کاپتوپریل برای مهار هر دو نوع ACE پلاسمایی و بافتی کافی است. این عمل به این منظور انجام شدکه اگر اثر افزایش فشار مشاهده شده، در نتیجه تولید رنین از پرورنین باشد، کاپتوپریل از طریق مهار تبدیل آنژیوتانسین I به مولکول فعال افزایش‌دهنده فشار خون یعنی آنژیوتانسین II باعث جلوگیری از بروز پاسخ می‌شود.

نتیجه جالبی که حاصل شد این بود که کاپتوپریل نه تنها باعث حذف این پاسخ افزایش فشار خون نشد بلکه باعث تقویت آن شد و این غیر قابل انتظاربود.

نتایج مشابه در اثر کاربرد مهارگر دیگر ACE یعنی انالاپریل به دست آمد و به نظر می‌رسد که تقویت پاسخ NPP فقط مربوط به کاپتوپریل نمی‌باشد و در مورد تمام مهارگران ACE عمومیت دارد.



شکل ۱- پاسخ افزایش فشار خون به پروتئین جدید افزاینده فشار خون توسط کاپتوپریل تقویت می‌شود.

همچنین نشان داده شد که پلاسمای انسانی فعال شده با تریپسین، پاسخهای افزایش فشاری که در موش صحرایی ایجاد می‌کنند، مشابه پاسخ افزایش فشار نمونه پلاسمای موش صحرایی است (۴-۷). این نتایج نشان می‌دهد که نوع پلاسمای گونه‌ای در

www.SID.ir

بروز این پاسخ مهم نیست. در حالی که قبلاً گزارش شده بود که تزریق رنین انسانی به موش صحرایی هیچ‌گونه پاسخی را ایجاد نمی‌کند؛ بنابراین نتایج فوق بیانگر یک روند احتمالی جدید و غیر وابسته به سیستم رنین- آنژیوتانسین است. از آنجا که هیچ توصیفی برای این مشاهدات در مطالعات گذشته یافت نشد، این فعالیت افزایش دهنده فشار خون اساساً پروتئین جدید افزاینده فشار خون نامیده شد (۴).

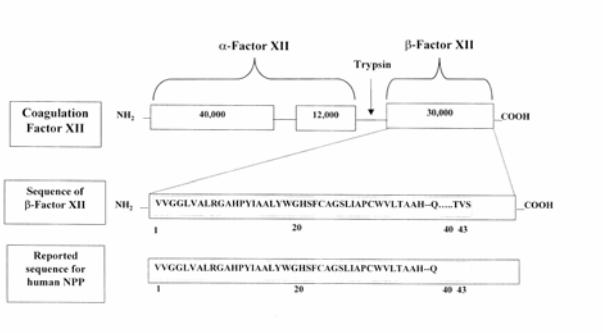
ویژگیهای بیوشیمیایی NPP

تهیه نمونه‌های بسیار خالص این ماده به کمک روشهای بیوشیمیایی شناخته شده (فیلتراسیون ژل، الکتروفورز ژل پلی آکریل آمید،کروماتو گرافی تعویض یونی،الکتروفورز ناحیه‌ای با ولتاژ بالا) نشان داد که NPP یک پروتئین ناپایدار در مقابل حرارت با وزن مولکولی تقریبی ۳۳ KDa و نقطه ایزوالکتریک بین ۴/۷-۴/۹ می‌باشد؛ همچنین مطالعات آنزیمی نشان داد که NPP از نظر آنزیمی فعال است. مقداری از این پروتئین که با درجه بالایی خالص شده بود، برای تعیین توالی اسیدهای آمینه آن در مرکز خدمات بیوتکنولوژی دانشگاه تورنتو کانادا مورد مطالعه قرار گرفت و مشاهده شد که توالی N- ترمینال آن (۱۹ اسید آمینه اول) هومولوگ با قطعه β فاکتور XII فعال شده انعقادی پلاسمای انسان (βFXIIa) است (شکل ۲).

تحلیل دیگری در مرکز مطالعه سیستم‌های شیمی پروتئین در آمریکا بر روی یک نمونه تهیه شده با درجه خلوص بسیار بالا و دارای ۴۳ اسید آمینه انجام شد که ۱۹ اسید آمینه اول گزارش شده، توسط مرکز تکنولوژی کانادا را تأیید کرد (۱).

ارتباط بیشتر اثرات افزایندگی فشار خون NPP با فاکتور XII انعقادی پلاسما به کمک آزمایشهای دیگر تأیید شد که در آنها از نمونه‌های پلاسمایی که فاقد عوامل انعقادی بودند، استفاده شد. در بین نمونه‌های پلاسمایی فاقد عوامل انعقادی پرکالیکرئین و فاکتورهای XII, XI, I و کینینوژن فقط نمونه پلاسمایی فاقد عامل XII کاهش شدید فعالیت NPP را نشان داد (۶). همچنین افزودن فاکتور XII انعقادی بسیار خالص، قطعه α فاکتور XII یا قطعه β فاکتور XIIα به نمونه‌های پلاسمایی فاقد فاکتور XIIa باعث برگشت کامل فعالیت افزایندگی فشار خون NPP می‌شود.

این پدیده پس از فعال شدن کنترل شده پلاسما با تریپسن مشاهده می‌شود (۸). پاسخهای NPP و βFXIIa خیلی شبیه به هم هستند. هر دو آنزیم باعث افزایش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و افزایش رهایی اپی‌نفرین می‌شوند. این تشابه اثرات قلبی- عروقی و اثرات سمپاتو آدرنال، رابطه فرضی بین NPP و βFXIIa را تأیید می‌کند ولی هنوز هم سؤالاتی باقی است.



شکل ۲- قسمتی از توالی اسیدهای آمینه N- ترمینال NPP پلاسمای انسانی که هوموملوگی با زنجیره سنگین قطعه β فاکتور XIIa یعنی (βFXII) مربوط به فاکتور XII را نشان می‌دهد. اطلاعات این شکل بر اساس نتایج حاصل از مطالعات قبلی و اطلاعات رایانه‌ای مرکز تشخیص پروتئین است (۳).

مکانیسم‌های احتمالی عمل NPP

NPP اساساً روی قلب عمل می‌کند و باعث افزایش فشار خون و افزایش برون ده قلب (Cardiac Output: CO) می‌گردد. عمل اصلی NPP روی فشار خون سیستولیک و تعداد ضربان قلب است و به مقدار کمتری روی فشار خون دیاستولیک نیز اثر دارد. این موضوع پیشنهادکننده مکانیسم اصلی کاردیوتونیک از طریق اثری ویژه روی قلب است.

فشار متوسط شریانی افزایش می‌یابد ولی تغییری در مقاومت کل محیطی ایجاد نمی‌شود. ضربان قلب (HR)، برون‌ده قلبی (CO) و حجم ضربه‌ای(Strock Volume: SV) به ترتیب ۱۶٪، ۵۳٪ و ۳۶٪ افزایش را نشان می‌دهد. این نتایج موافق با پاسخ افزاینده فشار خون NPP است و از این نظریه حمایت می‌کند که NPP اثر افزایندگی فشارخون را اساساً از طریق قلب ایجاد می‌کند تا از طریق افزایش مقاومت محیطی (۹).

Archive of SID
www.SID.ir

NPP باعث رهایی مقدار زیادی از کاتکو لامین‌های بخش مرکزی غده آدرنال می‌شود.

اثرات غالب قلبی- عروقی NPP روی فشار خون سیستولی (SBP) در مقایسه با فشار خون دیالوستولی (DBP) همراه با افزایش ضربان قلب (HR) و حجم ضربه‌ای (SV) و بنابراین برون‌ده قلبی (CO) موافق با این نظر است که این اعمال از طریق کاتکو لامین‌ها میانجی‌گری می‌شود. بدین ترتیب، پاسخهای افزایش فشار خون توسط NPP در موشهایی که به طور دو طرفه مدولکتومی شده بودند، یعنی بخش مرکزی غده آدرنال به طور کامل حذف شده بود ولی بخش قشری سالم دست نخورده بود، مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج حاصل از موشهای مدولکتومی نتایج قبلی به دست آمده از موشهای آدرنالکتومی را تأیید کرد که باعث حذف اثر افزاینده فشار خون NPP می‌شود. پس از مدولکتومی دو طرفه، مقدار SBP و HR به ترتیب تا ۹۰٪ و ۷۰٪ کاهش یافت (۹،۳) و این شواهد نیز قویاً تأیید می‌کند که بخش مرکزی غده آدرنال در مکانیسم عمل NPP دخالت دارد.

Trambokoulos نشان داد که ۲-۳ دقیقه پس از تزریق NPP، مقدار آدرنالین و نور آدرنالین پلاسما به حدی افزایش می‌یابد که فرضیه فوق را حمایت می‌کند و این شاهد نیز تأییدی بر دخالت بخش مرکزی غده آدرنال در پاسخ NPP است. نسبت آدرنالین به نور آدرنالین در قله موج افزایش فشار خون توسط NPP از ۱:۴ به ۱:۱۸ افزایش می‌یابد و این چنین غالبیت آدرنالین موافق با این است که منبع رهایش آن غده آدرنال است.

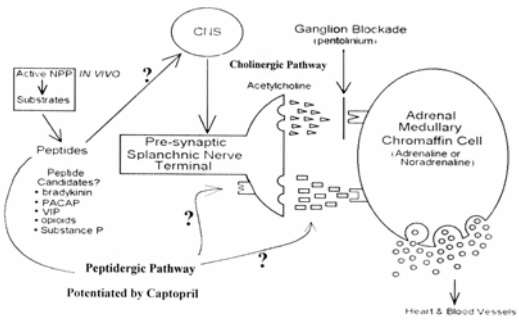
پپتید(ها) به عنوان مدیاتور پاسخهای NPP مطرح هستند

بحثهای گذشته نشان می‌دهد که مجموعه‌ای از سیستم‌ها توسط NPP فعال و شروع شده و زمینه‌ای را برای تقویت اثر کاپتوپریل روی پاسخ NPP فراهم می‌نمایند؛ همچنین بلوک گانگلیونی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

ACE یکی از اعضای خانواده کینیناز II از پروتئازهاست و نشان داده شده است که در تنظیم زیستی بسیاری از پپتیدها مثلاً آنژیوتانسین I، برادی کینین، پلی پپتید روده‌ای فعال کننده عروق، انکفالین، ماده P، ماده K، نوروتانسین، هورمون رهاکننده هورمون LH (LHRH)

پپتید تنظیم کننده هومئوستاتیک DKPAcS، اندروفین و αو β نئواندورفین و دینورفین‌ها و احتمالاً پپتیدهای دیگر نقش دارد (۱۰). همچنین شواهدی وجود دارد که پیشنهاد می‌کند که بعضی از این پپتیدها می‌توانند باعث تحریک رهایی کاتکولامین‌های آدرنال شوند. اگر NPP اثرات خود را از طریق تولید یا از طریق رهایی پپتید(ها) انجام دهد، آنگاه قادر است فشار خون را تنظیم و کاتکولامین‌ها را رها کند و اگر این پپتیدها در مقابل تخریب آنزیمی ACE حفظ شوند، بنابراین کاربرد کاپتوپریل منجر به طولانی شدن نیمه عمر پپتید(ها) و در نهایت طولانی شدن مدت زمان عمل پپتید(ها) می‌گردد. از آنجا که اثر NPP توسط داروهای مهارگر ACE مثل کاپتوپریل به طور وابسته به غلظت تقویت می‌شود، توانایی مهارگران ACE برای مهار تخریب پپتیدها و بنابراین طولانی شدن نیمه عمر آنها یک موضوع مهم است و نتایج مطالعات نشان می‌دهد که مجموعه‌ای از پپتیدها در بروز پاسخ NPP نقش دارند. به نظر نمی‌رسد که NPP اثر آگونیستی مستقیم روی افزایش فشار خون داشته باشد (۱۱،۳) بلکه بیشتر به نظر می‌رسد NPP اثر خود را به طور غیر مستقیم و از طریق یک یا چند واکنش آنزیمی (شاید آبشاری از واکنشها) اعمال نماید که باعث تولید پپتید(ها) می‌شود؛ این پپتیدها میانجیگر اثرات NPP روی فشار خون و ضربان قلب از طریق رهایش کاتکولامین‌های آدرنال می‌باشند.

پپتیدهای مطالعه شده شامل پلی‌پپتید فعال‌کننده آدنیلات سیکلاز هیپوفیزی (PACAP-38 وPACAP-27)[1] و برادی کینین (BK) و ماده P و انکفالین‌ها هستند (۱۳،۱۲). (شکل ۳).



[1] Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide (PACAP)

Archive of SID

www.SID.ir

شکل ۳- مسیر پپتیدرژیک فرضی برای بیان چگونگی عمل NPP. این مدل بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعات پیشنهاد گردیده است.

ممکن است کلیه‌ها به عنوان محل اصلی تجزیه پپتیدهای دخیل در واسطه‌گری اعمال سمپاتوآدرنال NPP باشند. برای بررسی بیشتر فرایند عمل NPP و چگونگی تقویت آن توسط مهارگران ACE، نقش ACE کلیوی در این امر بررسی و برای این منظور از مدل نفروکتومی دو طرفه ۲۴ ساعته استفاده شد.

در این مطالعه کاربرد کاپتوپریل در حیوانات گروه شاهد موجب افزایش شدید SBP و HR ناشی از تزریق NPP شد که نسبت به گروه بدون کاپتوپریل معنی‌دار بود. در موشهای گروه نفرکتومی، کاربرد NPP به تنهایی باعث افزایش شدید SBP و HR گردید که تا حدود زیادی مشابه گروه شاهد دریافت‌کننده کاپتوپریل بود. در گروه نفرکتومی کاربرد کاپتوپریل موجب افزایش کمتری در SBP شد و به مقدار مشابهی HR را نسبت به گروه نفرکتومی تنها تغییر داد. همچنین نفرکتومی به تنهایی (بدون کاپتوپریل) در حقیقت همان اثرتقویتی مشابه با آنچه که کاپتوپریل در حیوانات گروه شاهد انجام می‌داد، روی SBP دارد. این نتایج بیان می‌کنند که اثرات کاپتوپریل در گروه شاهد اساساً از طریق ACE کلیوی اعمال می‌شود ولی از آنجا که ACE منحصر به کلیه‌ها نمی‌باشد و در بافتهای خارج کلیوی نیز وجود دارد، آن نیز تحت تأثیر کاپتوپریل قرار می‌گیرد. با توجه به اثر تقویتی بزرگ روی SBP و HR که در موشهای نفرکتومی گزارش شده است، پیشنهاد می‌شود که این اثر از طریق پپتیدازهای کلیوی دیگر غیر از ACE مثل Neutral Endo Peptidasae (NEP) نیز انجام شود (۱۵،۱۴).

تقویت اثرات NPP توسط نفرکتومی مشابه اثر مهار ACE و NEP ممکن است مربوط به یک مکانیسم غیر کلیرانسی باشد؛ در حقیقت مربوط به محافظت از پپتیدهایی باشد که رهایی کاتکولامین‌های آدرنال را میانجیگری می‌کنند. این نتیجه نیز ارتباط جدیدی بین عامل انعقادی XII و سیستم سمپاتو آدرنال فعال شده توسط پپتیدها را پیشنهاد می‌کند که این پپتیدها نسبت به ACE و NEP حساس هستند (۱۶).

بحث و نتیجه‌گیری

اهمیت فیزیولوژیک احتمالی NPP به پاسخ سه سؤال کلیدی بستگی دارد: ۱- آیا NPP در شرایط داخل بدن تولید می‌شود؟ ۲- آیا NPP در شرایط داخل بدن به مقدار کافی تولید می‌شود؟ ۳- آیا اثرات NPP اندوژن با اثرات NPP تزریقی قابل مقایسه می‌باشد؛ به عبارت دیگر آثار تولید NPP در بدن چیست؟

پاسخ به سؤال اول می‌تواند بلی باشد. نتایج مطالعات انجام شده نشان داد که سلول‌های اندوتلیال ورید جفت انسان یک ژن تریپسینوژن و تولید مستقیم پروتئین آن را در شرایط آزمایشگاهی بیان می‌کند. با کاربرد روش هیبریدیزاسیون، مشخص شد که این ژن همچنین در سلول‌های اندوتلیال عروق اطراف تومورهای معده یافت می‌شود؛ جایی که گفته شده است که تریپسین باعث تخریب پروتئین ماتریکس خارج سلولی می‌گردد و زیموژن‌ها یا پیش فرم‌های متالوپروتئینازهای مختلف ماتریکس را فعال می‌کند (۱۷). همچنین سلول‌های اندوتلیال عروق اطراف تومور می‌توانند توسط عوامل رشد و مدیاتورهای التهابی مختلف تحریک شوند تا بیان پروتئازهایی مثل تریپسین را افزایش دهد (۱۸). برخی از محققان فرض نموده‌اند که تریپسین ناشی از سلول‌های اندوتلیال می‌تواند مسؤول حالات آسیب‌شناختی افزایش فعالیت سیستم انعقادی ناشی از تومورها مثل انعقاد داخل عروقی باشد (۹). این بیماری یک حالت هموراژیک متناقض است که با افزایش تشکیل ترومبین و کاهش فیبرینوژن، خود را نشان می‌دهد. بروز این بیماری گاهی باعث یک واقعه هایپرتنسیو می‌شود که می‌تواند توسط مهارگران پروتئاز به طور موفقیت‌آمیزی درمان شود (۱۹)؛ بدین ترتیب در حالات پاتولوژیک و پاتوفیزیولوژیک خاص مثل بیماری فوق ممکن است سلول‌های اندوتلیال ژن تریپسین را بیان کنند که می‌توانند به طور قابل قبولی NPP فعال را از فاکتور XII انعقادی غیرفعال تولید کند که این ماده آنالوگ ماده تزریق شده در مطالعه حاضر می‌باشد.

علاوه بر فعال‌شدن احتمالی تریپسین ناشی از منابع آندوتلیال،

Archive of SID

www.SID.ir

تعدادی از آنزیم‌های مشابه تریپسین در خون تولید یا در شرایط فیزیولوژیک ضرورتاً رها می‌شوند. فاکتور XII انعقادی یک زیموژن سرین پروتئاز غیر فعال است که باید به فرم فعال خود تبدیل شود تا زنجیره واکنشهای پروتئاز پلاسما را شروع کند.

این فعال شدن زیموژن‌های سرین معمولاً در اثر شکستن یک پیوند خاص در مولکول توسط یک پروتئیناز مشابه تریپسین مثل کالیکرئین (۲۰)، فاکتور XI انعقادی فعال، پلاسمین، تریپسین و تریپتاز مترشحه از ماستسل‌ها و نوتروفیل‌ها و بدون شک توسط سایر عوامل انجام می‌شود. از آنجا که NPP یک همولوگی قوی با βFXIIa دارد، این امکان وجود دارد که تولید کالیکرئین و یا پروتئازهای دیگر در طول فعال شدن مسیر انعقاد داخلی بتواند NPP را به عنوان محصول جنبی فعال شدن فاکتور XII انعقادی تولید کند. چنین فعال شدنی می‌تواند در شرایط التهابی و پس از تروما اتفاق بیفتد.

با توجه به بحث فوق، منطقی به نظر نمی‌رسد که فرض کنیم تریپسین یا پروتئازهای دیگر که در شرایط عادی در داخل بدن رها می‌شوند، می‌توانند عمل تولید NPP در شرایط آزمایشگاهی را همانندسازی کنند. در شرایط فیزیولوژیک، تریپسین یا مولکول‌های شبه تریپسین می‌توانند مقدار محدودی NPP را تولید نمایند که به طور موضعی یا سیستمیک عمل می‌کنند و اثرات غیر قابل آشکاری را در بدن تولید می‌نمایند؛ به هر حال در شرایط پاتولوژیک یا پاتوفیزیولوژیک مثل التهاب، ترومای پس از جراحی، انقعاد داخل رگی یا تومورها، رهایی تریپسین و یا آنزیم‌های شبه تریپسین شتاب بیشتری می‌یابد و در نتیجه تولید NPP آنقدر افزایش می‌یابد تا بتواند بعضی از اثرات قلبی- عروقی مثل تغییر در فشار خون و ضربان قلب را نشان دهد. نتیجه عمده مطالعات انجام شده، این است که NPP فعال شده پلاسمای ناخالص می‌تواند از طریق تحریک رهایی کاتکولامین‌ها از بخش مرکزی آدرنال، فشار خون و ضربان قلب را افزایش دهد. با فعال شدن NPP در بدن، بویژه در افرادی که داروهای مهارگر ACE را برای کنترل فشار خون بالا مصرف می‌کنند، می‌تواند اثرات مفید این داروها را قطع یا کاهش دهد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی انجمن بیماریهای قلب و حملات قلبی کانادا و راهنمایی پروفسور دنیل اسموند و با همکاری بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تورونتو کانادا انجام شد. از همکاران محترم بخش کامپیوتر دانشکده علوم پزشکی سبزوار که در تایپ مقاله همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع:

1- Osmond DH, Sealy JE, Mckenzie JK. Activation and function of prorenin; different viewpoints. Can J Physiol Pharmacol. 1991; 69: 1308-14.

2- Picknes PT,Bumpus FM, Loyd AM, Smeby RR, Page IH. Measurement of rennin activity in human plasma. Circ Res. 1965; 17: 438-48.

3- Osmond DH, Mavrogiannis L, Cotter BR. Potent 'new pressor protein ' related to coagulation factor XII is potentiated by inhibition of angiotensin converting enzyme inhibition (ACEI). J Hypertens.1998; 16: 311-20.

4- Osmond DH , Cotter BR. A new pressor protein (NPP) whose activity is enhanced after converting enzyme inhibition (CEI). J Hypertens 1992; 10 (Suppl 4) S80.

5- Osmond DH, Cotter BR, Mavrogiannis L. Hypertensive plasma protein related to coagulation factor XII is potentiated by angiotensin I converting enzyme inhibition (ACEI). J Hypertens 1997a; 15 (Suppl 4): S176.

6- Osmond DH, Mavrogiannis L, Cotter BR. A potent new hypertensive, cardiontonic mechanism. Can J Cardiol. 1997b; 13 (Suppl C): 79C.

7- Osmond DH, Mavrogiannis L, Cotter BR. Proposed new blood pressure regulating system related to coagulation factor XII is potentiated by angiotensin converting enzyme inhibition (ACEI). J Hypertens. 1997c; 15 (Suppl 4): p9.

8- Mavrogiannis L, Kariyawasam KPAP, Osmond DH. Potent blood pressure raising effect of activated coagulation factor XII. Can J Physiol Pharmacol 1997; 75: 1398-1403.

9- Mavrogiannis L, Trambakoulos DM, Boosma F, Osmond DH. The sympathoadrenal system mediates the blood pressure and cardiac effect of human coagulation factor XII-related new pressor protein. Can J Cardiol 2002; 18 (10): 1077-860.

Archive of SID

www.SID.ir

10- Duggan KA, Ye VZC. Angiotensin converting enzyme inhibition with enalapril increases the cardiac concentration of vasoactive intestinal polypeptide. Ann N Y Acad Sci. 1996; 805: 713-17.

11- Mavrogiannis L. Biochemical characterization and major physiological properties of new pressor protein (NPP) from human rat plasmas. Ph. D Thesis, Department of Physiology, University of Toronto 1998.

12- Amfilochiadis AA, Papageorgiou PC, Kogan N, Boosma F, Osmond DH. Role of bradykinin B2-receptor in the sympathoadrenal effects of new pressor protein related to human blood coagulation factor XII fragment. J Hypertens 2004; 22(6): 1173-81.

13- Pejhan A, Papageorgio PC, Osmond DH. Role of bradykinin in the actions of new pressor protein (NPP) related to human plasma β-$FXII_a$. Proceeding of 16th Iranian congress of physiology & pharmacology,9-13 May 2003, Tehran, Iran.

14- Papageorgio PC, Pejhan A, Osmond DH. Cardiovascular effects of human new pressor protein (NPP) and coagulation β-$FXII_a$: its potentiation by the ACE inhibitor captopril and by 24 HR nephrectomy. Proceeding of 18th Annual Scientific Meeting of Hypertension, 14-17 May 2003, New York, NY, USA.

15- Pejhan A, Papageorgio PC, Osmond DH. New pressor protein (NPP) related to human β$FXII_a$: mechanism of its hypertensive action and potentiation by ACE inhibition and nephrectomy. Proceeding of 16th Iranian Congress of physiology & pharmacology, 9-13 May 2003, Tehran, Iran.

16- Kogan N, Amfilochiadis AA, Papageorgio PC, Boosma F, Osmond DH. Cardiovascular actions of new pressor protein (NPP, related to coagulation β-FXIIa) are influenced by both ACE & NEP inhibition. Proceeding of 19th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension & 12th European Meeting on Hypertension, 23-27 June 2002, Prague, Czech Republic.

17- Miyazaki K, Hattorri Y,Umenishi F, Yasumitsu H, Umeda M. Purification and characterization of extracellular matrix- degrading metalloproteinase, matrin (pump-1), secreted from human rectal carcinoma cell line. Cancer Res. 1990 ; 50: 7758-7764.

18- Koshikawa N, Nagashima Y, MIiyagi Y, Mizushima H, Yanoma S, Yasumitsu H, et al. Expression of trypsin in vascular endothelial cells. Letters 1997; 409: 442-48.

19- Ishibashi M, Haizuka H, Tsukamura T, Furue H, Yamaji T. Endothelin-1 and blood pressure. Am J Hypertens. 1992; 5: 772-74.

20- Shibuya Y, Semba U, Okabe H, Kambara T, Yamamoto T. Primary structure of bovine Hageman factor (blood coagulation factor XII):comparison with human and guinea pig molecules. Biochem Biophys Acta. 1994; 1206: 63-70.

Archive of SID

www.SID.ir