

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.11.047

血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白研究进展*

姜莹 王 暘 张卉蕾 纪春连 陈雪松[△]

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内四科 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要:血管紧张素 II(angiotensin II, AngII)作为肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的关键效应因子,与血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)结合后,在体内发挥维持体液及电解质平衡、收缩血管、调节血压,促进心肌、肾近端小管以及血管平滑肌细胞增殖,参与肿瘤的发生发展、血管形成和转移等重要作用。最新研究发现,AT1R 相关蛋白特异性作用于 AT1R 蛋白的 C 末端,通过调节受体的内化、细胞膜的再通和受体的敏感性对其表达进行控制,发挥相应的生物学作用。本文的重点在于对 AT1R 相关蛋白的研究进展进行综述,阐述不同 AT1R 相关蛋白在 RAS 系统中所起的作用,为 RAS 系统的进一步研究提供依据。

关键词:血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白;血管紧张素受体相关蛋白 1;GABAA 受体相关蛋白;金属内肽酶 3.4.24.15;GDP/GTP 转换因子样蛋白

中图分类号:Q577;Q593 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)11-2178-03

Research Progress of Angiotensin II type 1 Receptor-associated Proteins*

JIANG Ying, WANG Yang, ZHANG Hui-lei, JI Chun-lian, CHEN Xue-song[△]

(Fourth Department of Internal Medicine, Tumor Hospital Affiliated to Harbin, Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000, China)

ABSTRACT: Angiotensin II (Ang II) as the key effect factor of renin-angiotensin system (RAS), binds with angiotensin II type 1 receptor (AT1R) to maintain fluid and electrolyte balance, constrict blood vessels, regulate blood pressure, promote myocardium, renal proximal tubule and vascular smooth muscle cell proliferation, participate in the development, angiogenesis and metastasis of tumor, as well as other important roles. New studies have found that, AT1 receptor-associated protein binding with C-terminal region of AT1R specially, control its expression by adjusting receptor internalization, cell membrane recycling and sensitivity of the receptor. This article briefly summarized the research progresses of several AT1R-associated proteins. Therefore it may provide new basis for further research of RAS in the future.

Key words: Angiotensin II type 1 receptor-associated protein (Atrap); Angiotensin receptor-associated protein 1 (Arap1); GABAA receptor-associated protein (GABARAP); Thimet oligopeptidase (EP24.15); GDP/GTP exchange factor (GEF)-like protein (GLP)

Chinese Library Classification (CLC): Q577; Q593 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)11-2178-03

前言

RAS 系统是人体重要的体液调节系统,存在于循环系统、以及血管壁、心脏、中枢、肾脏和肾上腺等组织中,对心血管系统的正常发育,心血管功能稳态、电解质和体液平衡的维持,以及血压的调节均有重要作用^[1,2],近年来发现其在肿瘤的发生发展中也起到了一定的抑制作用^[3]。在众多的 RAS 系统家族成员中,AngII 的作用最为重要。在循环系统中,AngII 的生理作用几乎都是通过激动 AT1R 产生的。现已发现五种 AT1R 相关蛋白,均特异性地结合于 AT1R 蛋白的 C 末端,通过调节 AT1R 在细胞内的运输、细胞膜的表达、受体的敏感性以及细胞内外的信号传导发挥相应的生物学作用^[2,4,5]。现就 AT1R 相关蛋白研究进展综述如下。

1 血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白 (angiotensin II

type 1 receptor-associated protein, Atrap)

1.1 Atrap 的结构和分布

Atrap 分子量为 18kDa,由 161 个氨基酸组成,包含三个位于蛋白质 N 末端的疏水跨膜结构域和一个位于 C 末端的亲水基团^[5]。Atrap 在肾、肺、肾上腺、睾丸以及脂肪组织中广泛表达,以肾近端小管上皮细胞刷状缘的胞浆内表达最高,而在脾、脑、心脏、肝、骨骼肌、大动脉中的表达略低^[2,5]。在细胞内,Atrap 在细胞膜和核周囊泡膜、内质网、高尔基体和各种大小的内吞囊泡中均有表达^[5]。

1.2 Atrap 的功能

Atrap 特异性作用于 AT1R 的 C 末端^[4,6,10],抑制 AngII 介导的细胞内信号传导,促进 AT1R 内化、DNA 的合成以及蛋白激酶 B(Akt)、细胞外信号调节激酶(ERK)及信号传导因子和转录激活因子(STAT)的磷酸化,降低 AT1R 对 AngII 的敏感性,抑

* 基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12541435)

作者简介:姜莹(1990-),女,硕士研究生,主要研究方向:肿瘤内科,电话:0451-86298280, E-mail: 767076388@qq.com

[△] 通讯作者:陈雪松, E-mail: 18545306425@163.com

(收稿日期:2016-04-27 接受日期:2016-05-21)

制 AT1R 病理性信号传导^[4-10],使 AT1R 介导的血管平滑肌细胞及心肌细胞的增殖和新生血管内膜形成减弱,临床上可减少心肌肥大以及肾肥大的发生^[2,6,10-12]。Guo 等^[2]发现 Atrap 过表达还可通过抑制 AT1R 介导的磷脂酶 C 活性,增强 AT1R 的内化,抑制血管平滑肌细胞的生长。但在没有 AngII 激活的前提下 Atrap 的过表达并不会显著影响细胞表面 AT1R 的表达^[5]。

Atrap 表达降低可抑制 RAS 系统,使血浆肾素浓度降低,醛固酮释放增加,肾对水和钠离子重吸收增强,引起血容量增加和高血压^[8,9,11-12],但对生理性血压变化没有影响^[4]。肾 Atrap 表达受盐摄入量的调节,限盐饮食可降低肾 Atrap 的表达,减轻 Atrap 对 AT1R 的抑制作用,使 AngII 与肾皮质膜的结合增强^[5,12],AngII 介导的经上皮细胞盐的运输更为敏感^[13]。Atrap 表达缺陷鼠体内抗碳酸酐水化酶抑制剂的敏感性及体内近球小管重吸收功能增强,尿液 pH 值更低,说明 Atrap 表达降低时,对 AngII 的抑制作用减弱,增强近球小管 AT1 依赖性信号传导的重要靶点钠氢交换蛋白-3 的功能^[14]。以上结果均说明,Atrap 对 AT1 依赖性信号传导的作用是抑制性的,但这种抑制作用是否只取决于 AT1R 在细胞表面表达的减少,还是 Atrap 也调节下游 AT1 依赖性细胞内信号传导仍需要进一步。

2 血管紧张素受体相关蛋白 1 (angiotensin receptor-associated protein1, Arap1)

2.1 Arap1 的结构和分布

Arap 分子量为 57 kDa,由 493 个氨基酸组成。Arap1 是包含 Arf GTP 酶活性(GAP)和 RhoGAP 活性的多区域蛋白,由三个保守结构域组成:PEP12 样结构域,脯氨酸延伸区以及纤维蛋白原样结构域^[9]。Arap1 在肾、心脏、主动脉、肾上腺、肺和睾丸高表达^[7],在血管平滑肌细胞、肾小球系膜细胞也有表达,而在分泌肾素的入球小动脉的近球细胞表达最低。在细胞内,Arap1 定位于多种细胞成分,包括高尔基体,内含体等^[5,7]。

2.2 Arap1 的功能

Arap1 特异性与 AT1R 的碳末端结合后显著改变了 AT1R 的循环动力,促进受体不断向细胞膜运输,增强 AT1R 在细胞膜上的表达^[7],限制配体介导受体的脱敏,但不影响 AT1R 的内化^[2]。Arap1 是控制 EGFR 运输和信号传导机制新的组成部分,抑制 EGFR 向早期内含体的运输,降低 EGFR 信号传导速度。Arap1 缺陷会减少 ERK 和 JNK 的 EGF 依赖性磷酸化,导致 EGFR 在晚期内含体中积聚,抑制 EGFR 的运输,同时伴随着信号传导过程的延长^[15-18]。此外,Arap1 过表达通过 Cbl 反应蛋白(CIN85)抑制 EGFR 的泛素化,减慢 CIN85 依赖的 EGFR 的降解,而 Arap1 表达的降低相反可促进 EGFR 的降解,但不影响受体的泛素化水平^[19]。

Arap1 促进 AT1R 表达,调节肾血管功能及血压和液体平衡^[3,20]。Arap1 在近端小管的过表达受雄激素依赖蛋白的控制可引起尿重吸收增加和心脏收缩压升高,最终引起高血压,通常伴随肾肥大的发生^[5]。Doblinger E 等^[21]研究发现,AngII、低盐饮食、缺水或肾动脉狭窄均可降低肾 Arap1 的表达^[7]。最近 Medler K 等^[22]提出败血症中 Arap1 表达降低可通过降低其对 AngII 的血管敏感性引起高血压,具体机制有待研究。

3 GABAA 受体相关蛋白 (GABAA receptor-associat-

ed protein, GABARAP)

3.1 GABARAP 结构和分布

GABARAP 分子量为 14kDa,由 117 个氨基酸组成,其氨基酸序列与微管结合蛋白的轻链 3 (MAP/LC3) 有较高的同源性,而其蛋白质特性与很多微管结合蛋白 (MAP) 相似,GABARAP 是 GABAA 受体和微管蛋白连接的枢纽。GABARAP 在除脑之外的各种正常组织和多种细胞中广泛表达。GABARAP 在细胞质和细胞核中均有分布,核中较多,核周区域也有明显集中^[5]。

3.2 GABARAP 功能

GABARAP 是一种泛素样蛋白,参与细胞膜的囊泡融合和运输,对于突触可塑性、自噬作用和细胞凋亡起到了重要作用^[23]。GABARAP 作为 AT1R 相关蛋白被发现之前,一直被作为 GABAA 促离子型受体蛋白而熟知。GABARAP 识别和结合 GABAA 受体的 $\gamma 2$ 亚组,与微管蛋白结合,协助 GABAA 受体由细胞质向细胞膜上运输并使受体在膜上聚集,具体机制不清^[23]。与其对 GABAA 受体的作用相似,GABARAP 也是 AT1R 的正向调节剂,通过结合于 AT1R 蛋白的碳末端临近跨膜区,促进 AT1R 向细胞膜的运输^[5,24-26]。Jawed A 等^[25]还发现在鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞系 PC-12 中,GABARAP 过表达导致细胞膜上内生和转染的 AT1R 表达以及 Ang II 依赖性 cAMP 信号通路的激活明显增强,这些作用并不依赖于 GABARAP 碳末端的加工与修饰。在 AT1R 和 GABARAP 双重转染的细胞中,细胞表面 AT1R 的表达同样增强了,显然,GABARAP 促进细胞膜上 AT1R 的表达。与只有 AT1R 表达的细胞相比,在 AT1R 和 GABARAP 共转染的细胞中,AngII 暴露时 ERK 磷酸化扩大接近 100%。而用 siRNA 将 GABARAP 敲除,细胞表面 AT1R 的表达则降回基线水平。但体内 GABARAP 调节细胞表面 AT1R 表达的机制以及 GABARAP 与局部 AngII 敏感性的关系仍有待研究^[5]。

4 金属内肽酶 3.4.24.15 (thimet oligopeptidase, EP24.15)

4.1 EP24.15 的结构和分布

EP24.15 分子量为 79kDa,是肽酶 M3 家族的成员之一,包含溶神经素、血管紧张素转换酶、内皮素转换酶还有脑啡肽^[9]。EP24.15 广泛分布于哺乳动物组织,在睾丸、脑、肾和脑垂体中表达丰富,在肺、肝、脾中表达较少。细胞内,细胞中,EP24.15 表达以细胞浆和细胞质为主,在核上表达较少。EP24.15 从粗面内质网、高尔基体、突触囊泡还有内含体释放出来后,分布于细胞膜的胞质面^[5,27-28]。

4.2 EP24.15 的功能

EP24.15 是一种肽链内切酶,特异性地结合于 AT1R 蛋白的碳末端,它的裂解目标为血管紧张素 I,促进其转化为血管紧张素 1-7。此外,EP24.15 能水解 AngII 形成两个四肽、促进 AT1R 的内化,以及 AT1R 与 AngII 结合后 AngII 的降解,具体机制有待研究^[5]。EP24.15 是一种参与肽代谢的分泌蛋白,是促黄体生成素释放激素代谢的重要酶^[28],但并不含有信号肽序列。Carreno FR 等^[29]发现,EP24.15 与 14-3-3 ϵ 之间相互作用是 EP24.15 特异性分泌前的重要步骤,其调节位点 Ser644 残基上

PKA 介导的 EP24.15 磷酸化对 EP24.15 与 14-3-3 的反应起正向调节作用,促进 EP24.15 的表达。Vitor Oliveira 等^[30]还发现细胞内 EP24.15 受钙离子的调节,细胞外 EP24.15 则不受影响,具体机制尚不明确。

5 GDP/GTP 转换因子样蛋白 (GDP/GTP exchange factor (GEF)-like protein, GLP)

5.1 GLP 的结构和分布

GLP 分子量约为 58 kDa,由 162 个氨基酸组成,包含七个串联重复结构域^[3]。GLP 在人类心脏、脑、肺、肝、肾、胰腺、骨骼肌和胎盘中均有表达,在肾、胰腺和心脏特别丰富。细胞内 GLP 定位于细胞质中的小液泡及细胞膜,而在细胞核中没有表达^[3]。

5.2 GLP 的功能

GLP 既不改变细胞表面 AT1R 的表达、不调节 AT1R 的运输,也不影响 AT1R 与其配体 AngII 的结合。然而, GLP 却是 AngII 与 AT1R 结合后下游信号传导的必不可少的先决条件^[3,5]。GLP 与 AT1R 的碳末端结合,使 Akt2/PKB 通路磷酸化,介导 GLP 过表达的血管平滑肌、心肌细胞和肾小球系膜细胞的肥大^[3]。在 AngII 缺乏的情况下, GLP 过表达可以促进细胞生长。关于 GLP 的研究较少,体内 GLP 与 AT1R 的相互作用机制仍然有待研究^[3]。

6 结语

AT1R 作为 RAS 系统的作用靶点,对于正常生理功能的维持起着重要的作用。AT1R 相关蛋白可促进或抑制 AT1R 的细胞表面表达,影响其分布及下游信号传导,从而对 RAS 系统发挥着相应的调节作用。尤其是近年来发现 RAS 系统在肿瘤的发生发展、血管生成及转移等方面发挥着相应的作用,且有报道指出 ATRAP、ARAP1 等 AT1R 相关蛋白在肿瘤组织中有表达,但研究不够全面,具体机制不详。因此,对 AT1R 相关蛋白在生理及病理组织中的定位、分布、信号传导、数量和功能的变化进一步的实验研究和临床研究是非常重要的。这有助于对 RAS 系统更为全面的研究,从而发现新的药物靶点,最终应用于临床。

参考文献(References)

- [1] Foulquier S, Steckelings UM, Unger T. Perspective A tale of two receptors[J]. Nature, 2013, 493(7434): S9
- [2] Guo DF, Sun YL, Hamet P, et al. The angiotensin II type 1 receptor and receptor-associated proteins[J]. Cell Res, 2001, 11(3): 165-180
- [3] Hao PP, Liu YP, Yang CY, et al. Evaluation of (131)I-anti-angiotensin II type 1 receptor monoclonal antibody as a reporter for hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85002
- [4] Wakui H, Tamura K, Masuda S, et al. Enhanced Angiotensin Receptor-Associated Protein in Renal Tubule Suppresses Angiotensin-Dependent Hypertension[J]. Hypertension, 2013, 61(6): 1203-1210
- [5] Castrop H. Angiotensin receptor-associated proteins: local modulators of the renin-angiotensin system [J]. Pflugers Arch, 2013, 465(1): 111-119
- [6] Wakui H, Dejima T, Tamura K, et al. Activation of angiotensin II type 1 receptor-associated protein exerts an inhibitory effect on vascular hypertrophy and oxidative stress in angiotensin II-mediated hypertension[J]. Cardiovasc Res, 2013, 100(3): 511-519
- [7] Guo DF, Chenier I, Tardif V, et al. Type 1 angiotensin II receptor-associated protein ARAP1 binds and recycles the receptor to the plasma membrane [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 310 (4): 1254-1265
- [8] Zhang Z, Dzau VJ. Angiotensin II type 1 receptor-associated protein is an endogenous inhibitor of angiotensin II type 1 receptor action in cardiac hypertrophy: role in check and balance [J]. Hypertension, 2010, 55(5): 1086-1087
- [9] Ohsawa M, Tamura K, Wakui H, et al. Deletion of the angiotensin II type 1 receptor-associated protein enhances renal sodium reabsorption and exacerbates angiotensin II-mediated hypertension [J]. Kidney Int, 2014, 86 (3): 570-581
- [10] Masuda S, Tamura K, Wakui H, et al. Expression of angiotensin II type 1 receptor-interacting molecule in normal human kidney and IgA nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 299(4): F720-731
- [11] Tamura K, Wakui H, Maeda A, et al. The physiology and pathophysiology of a novel angiotensin receptor-binding protein ATRAP/Agtrap [J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(17): 3043-3048
- [12] Oppermann M, Gess B, Schweda F, et al. Atrap deficiency increases arterial blood pressure and plasma volume [J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(3): 468-477
- [13] Matsuda M, Tamura K, Wakui H, et al. Involvement of Runx3 in the basal transcriptional activation of the mouse angiotensin II type 1 receptor-associated protein gene [J]. Physiol Genomics, 2011, 43(14): 884-894
- [14] Dixit MP, Xu L, Xu H, et al. Effect of angiotensin-II on renal Na⁺/H⁺ exchanger-NHE3 and NHE2[J]. Biochim Biophys Acta, 2004, (1664): 38-44
- [15] Daniele T, Di TG, Santoro M, et al. ARAP1 regulates EGF receptor trafficking and signalling[J]. Traffic, 2008, 9(12): 2221-2235
- [16] Campa F, Yoon HY, Ha VL, et al. A PH domain in the Arf GT-Pase-activating protein (GAP) ARAP1 binds phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate and regulates Arf GAP activity independently of recruitment to the plasma membranes[J]. J Biol Chem, 2009, 284(41): 28069-28083
- [17] Kang SA, Lee ES, Yoon HY, et al. PTK6 inhibits down-regulation of EGF receptor through phosphorylation of ARAP1 [J]. J Biol Chem, 2010, 285 (34): 26013-26021
- [18] Yoon HY, Lee JS, Randazzo PA. ARAP1 regulates endocytosis of EGFR[J]. Traffic, 2008, 9(12): 2236-2252
- [19] Yoon HY, Kales SC, Luo R, et al. ARAP1 association with CIN85 affects epidermal growth factor receptor endocytic trafficking [J]. Biol Cell, 2011, 103(4): 171-184
- [20] Guo DF, Chenier I, Lavoie JL, et al. Development of hypertension and kidney hypertrophy in transgenic mice overexpressing ARAP1 gene in the kidney[J]. Hypertension, 2006, 48(3): 453-459
- [21] Doblinger E, Hoehnerl K, Mederle K, et al. Angiotensin AT1 receptor-associated protein Arap1 in the kidney vasculature is suppressed by angiotensin II [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 302 (10): F1313-1324
- [22] Mederle K, Schweda F, Kattler V, et al. The angiotensin II AT1 receptor-associated protein Arap1 is involved in sepsis-induced hypotension[J]. Crit Care, 2013, 17(4): R130

reviews, 2015, 23(1): 19-23

- [4] Joniau S, Briganti A, Gontero P, et al. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study[J]. *European urology*, 2015, 67(1): 157-164
- [5] D'Amico A V, Chen M H, Renshaw A, et al. Long-term follow-up of a randomized trial of radiation with or without androgen deprivation therapy for localized prostate cancer [J]. *Jama*, 2015, 314 (12): 1291-1293
- [6] Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer[J]. *Nature*, 2015, 520(7547): 353-357
- [7] Smith M R, Coleman R E, Klotz L, et al. Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events[J]. *Annals of Oncology*, 2015, 26(2): 368-374
- [8] Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(3): 272-277
- [9] Nomura A M. Body size and prostate cancer [J]. *Epidemiologic reviews*, 2015, 23(1): 126-131
- [10] Robinson D, Van Allen E M, Wu Y M, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer[J]. *Cell*, 2015, 161(5): 1215-1228
- [11] Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel F L, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer [J]. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2015, 42(2): 197-209
- [12] Parent M É, Siemiatycki J. Occupation and prostate cancer [J]. *Epidemiologic reviews*, 2015, 23(1): 138-143
- [13] Saad F, Fizazi K, Jinga V, et al. Orteronel plus prednisone in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (ELM-PC 4): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised, placebo-controlled trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2015, 16 (3): 338-348
- [14] Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer[J]. *Cell*, 2015, 163(4): 1011-1025
- [15] Siddiqui M M, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer[J]. *Jama*, 2015, 313(4): 390-397
- [16] Welh H G, Gorski D H, Albertsen P C. Trends in metastatic breast and prostate cancer-lessons in cancer dynamics [J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373(18): 1685-1687
- [17] Godtman R A, Holmberg E, Lilja H, et al. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial[J]. *European Urology*, 2015, 68(3): 354-360
- [18] Ryan C J, Smith M R, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study [J]. *The Lancet Oncology*, 2015, 16(2): 152-160
- [19] Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer [J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373(18): 1697-1708
- [20] Sweeney C J, Chen Y H, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer [J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373(8): 737-746

(上接第 2180 页)

- [23] Mohrluder J, Schwarten M, Willbold D. Structure and potential function of gamma-aminobutyrate type A receptor-associated protein[J]. *FEBS J*, 2009, 276(18): 4989-5005
- [24] Vitko JR, Re RN, Alam J, et al. Cell-penetrating peptides corresponding to the angiotensin II Type 1 receptor reduce receptor accumulation and cell surface expression and signaling [J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25 (1): 24-28
- [25] Alam J, Deharo D, Redding KM, et al. C-Terminal processing of GABARAP is not required for trafficking of the Angiotensin II Type 1A receptor[J]. *Regul Pept*, 2010, 159(1-3): 78-86
- [26] Re RN, Chen B, Alam J, et al. Reduction of Blood Pressure by AT1 Receptor Decoy Peptides[J]. *Ochsner J*, 2013, 13(1): 33-36
- [27] Ribeiro DA, Nascimento FD, Fracalossi AC, et al. The role of metalloendopeptidases in oropharyngeal carcinomas assessed by tissue microarray[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2011, 8(6): 307-310
- [28] Cleverly K, Wu TJ. Is the metalloendopeptidase EC 3.4.24.15 (EP24.15), the enzyme that cleaves luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH), an activating enzyme [J]. *Reproduction*, 2010, 139 (2): 319-330
- [29] Carreno FR, Goni CN, Castro LM, et al. 14-3-3 epsilon modulates the stimulated secretion of endopeptidase 24.15 [J]. *J Neurochem*, 2005, 93(1): 10-25
- [30] Oliveira V, Garrido PA, Rodrigues CC, et al. Calcium modulates endopeptidase 24.15 (EC 3.4.24.15) membrane association, secondary structure and substrate specificity [J]. *FEBS J*, 2005, 272 (12): 2978-2992