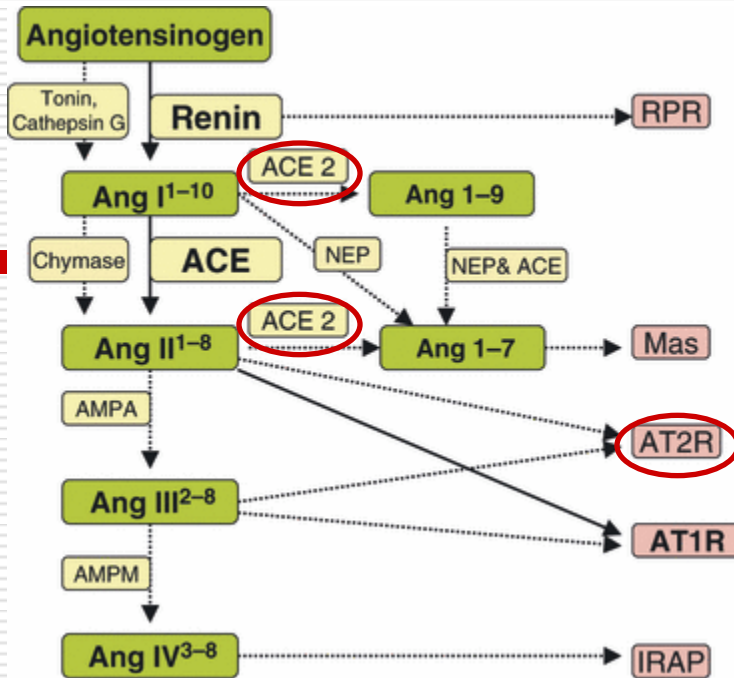


RAS

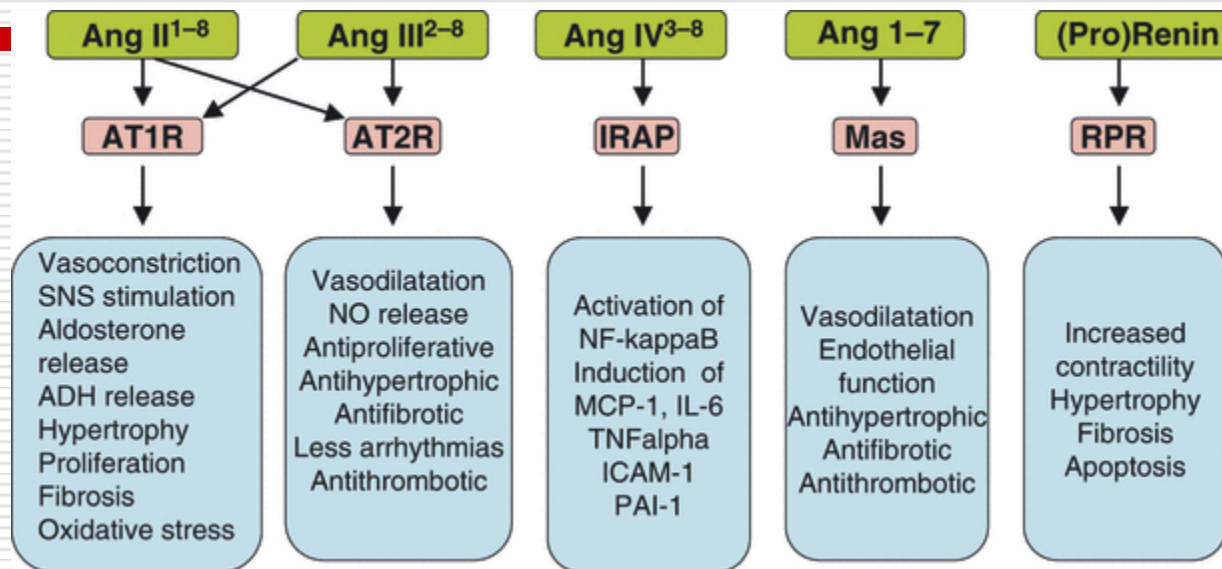
Kachexie

VKP 10. 3. 2017



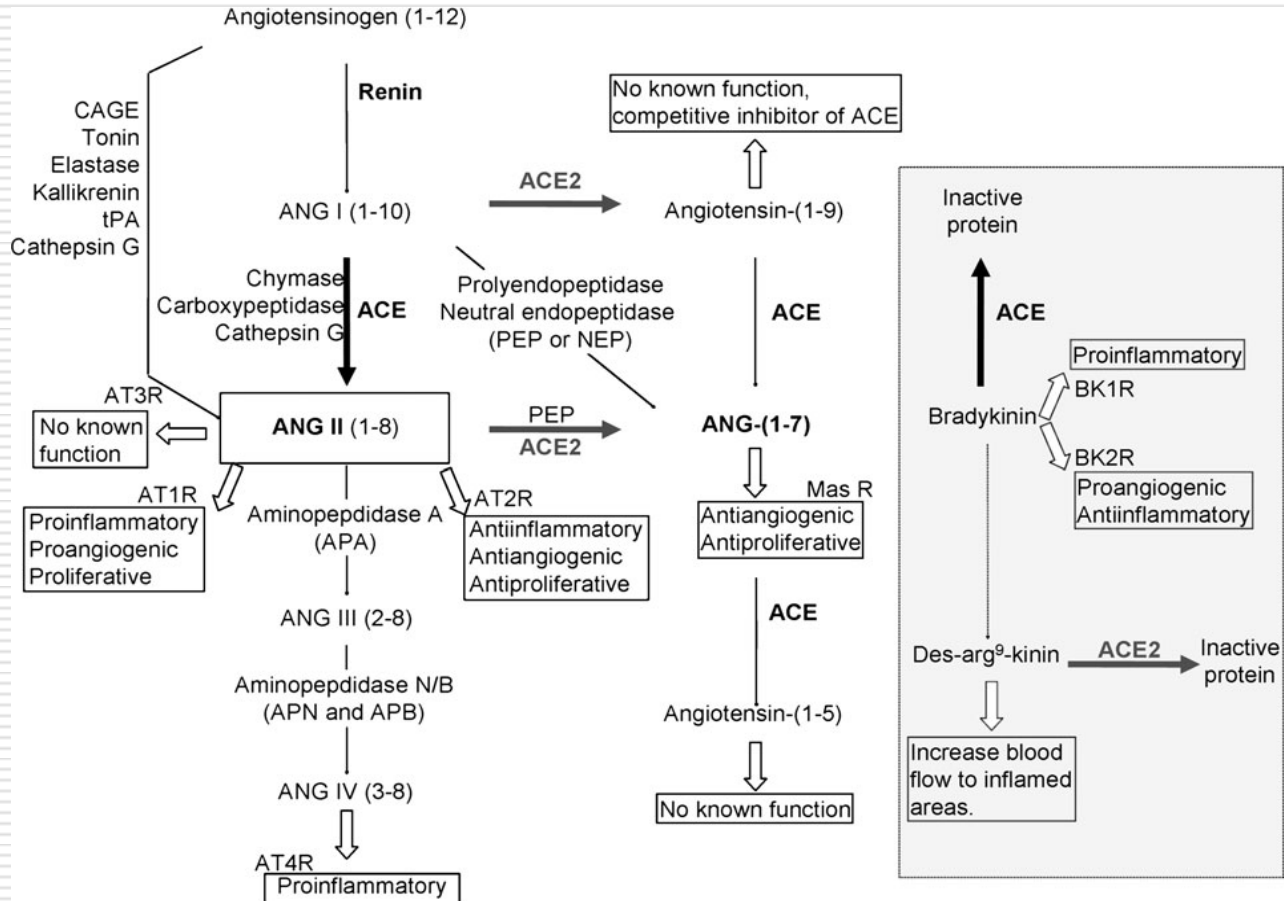
○ Geny jsou na chromosomu X !!!

Současný pohled na systém renin-angiotenzin: RPR, renin/prorenin receptor; Mas, mas oncogene receptor for Ang 1-7; AT2R, angiotensin type 2 receptor; AT1R, angiotensin type 1 receptor, IRAP, insulin-regulated aminopeptidase; Ang IV receptor AMPA, aminopeptidase A; AMPM, aminopeptidase M; ACE, angiotensin-converting enzyme; ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; NEP, neutral endopeptidase.

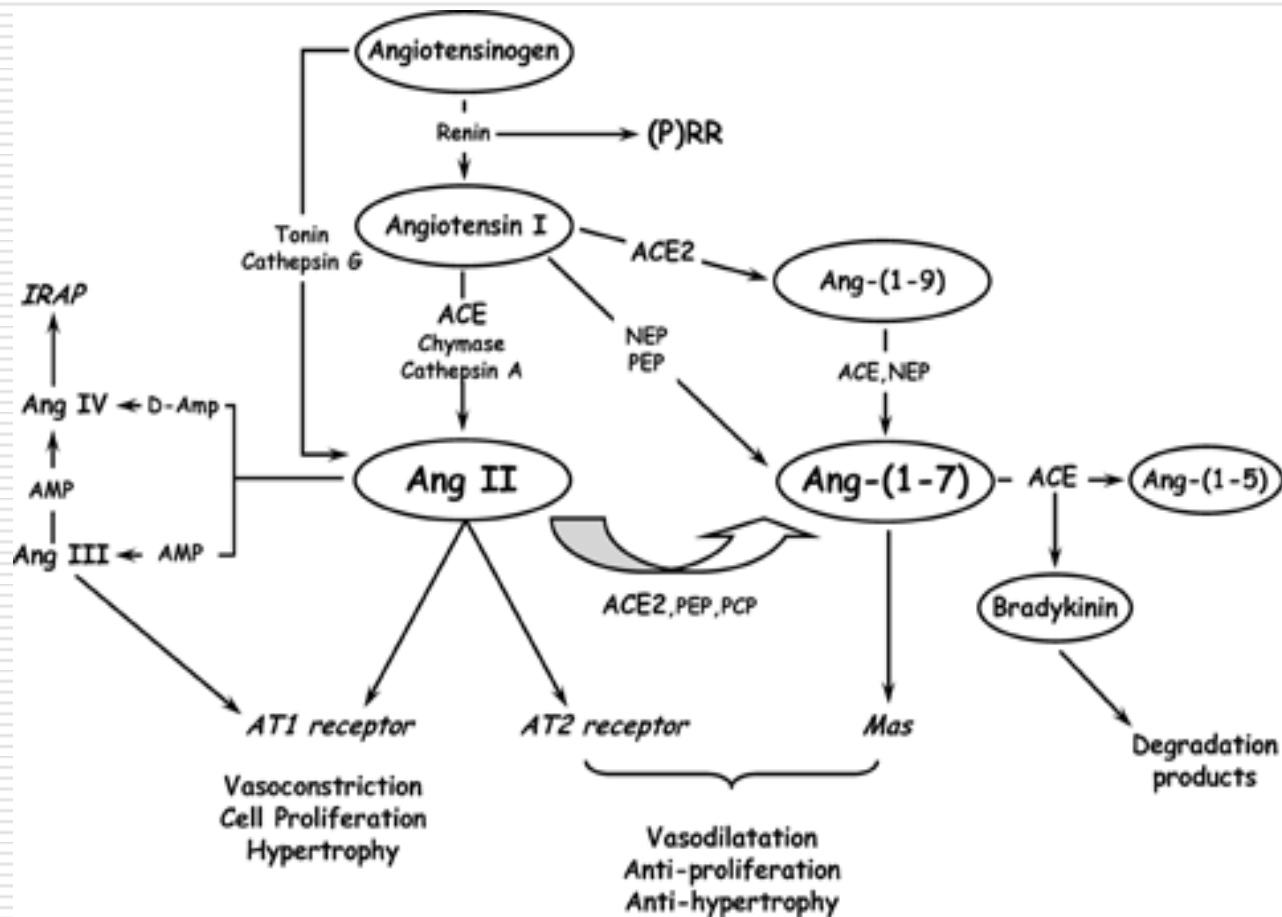


J Intern Med. 2008 Sep;264(3):224-36.
Renin-angiotensin system revisited.
[Fyhrquist E, Saijonmaa O.](#)

RAS

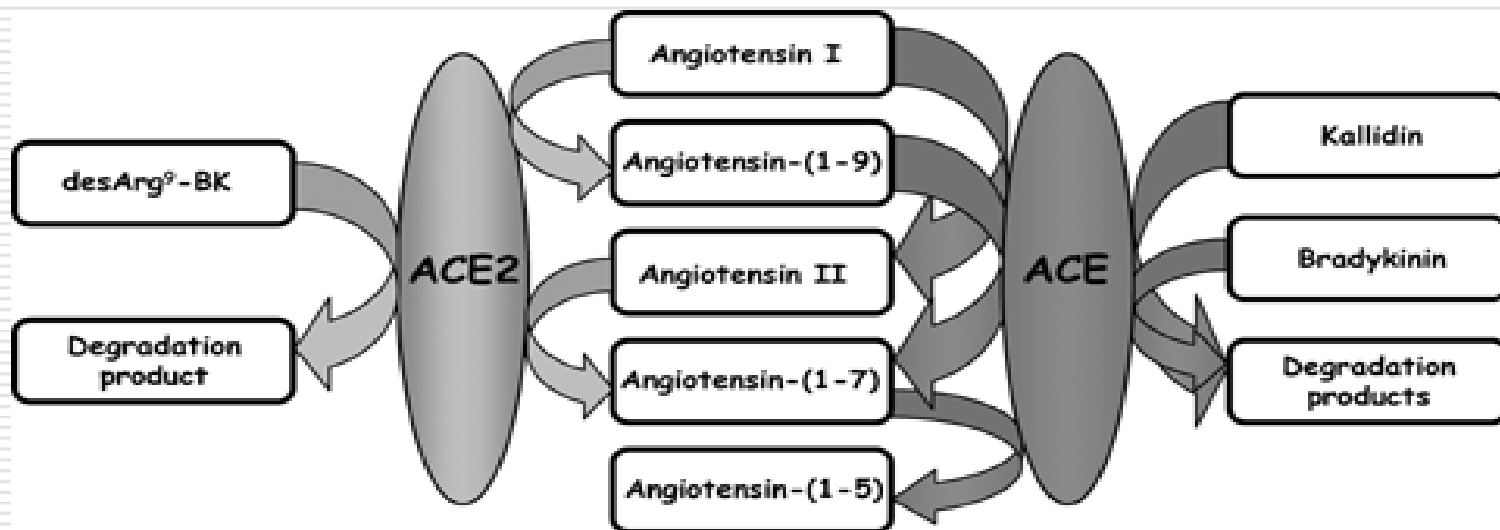


RAS



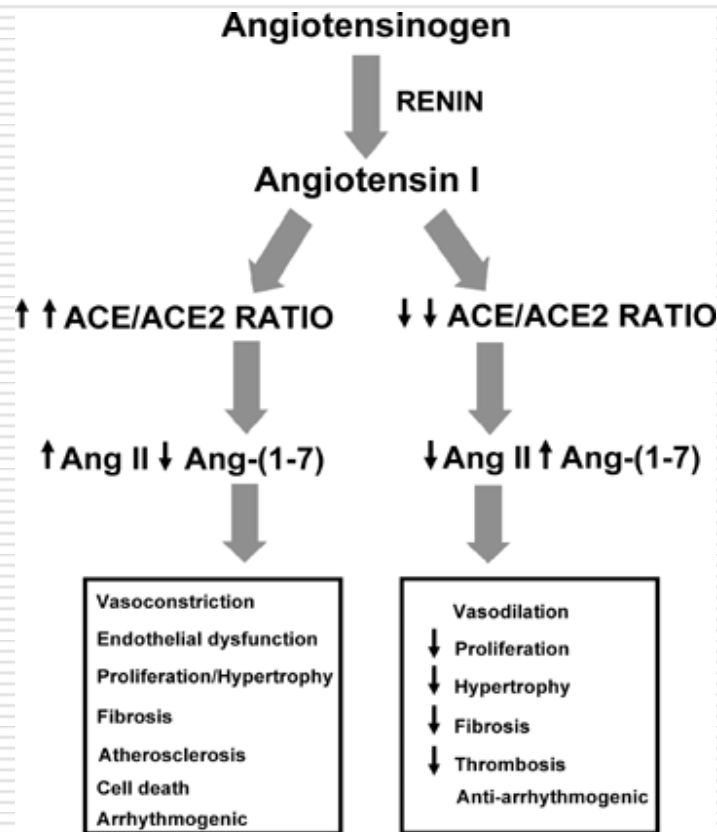
Metabolické podobnosti a rozdíly mezi dvěma ACE

Zkratky: ACE, angiotenzin-convertující enzym; a Bk, bradykinin

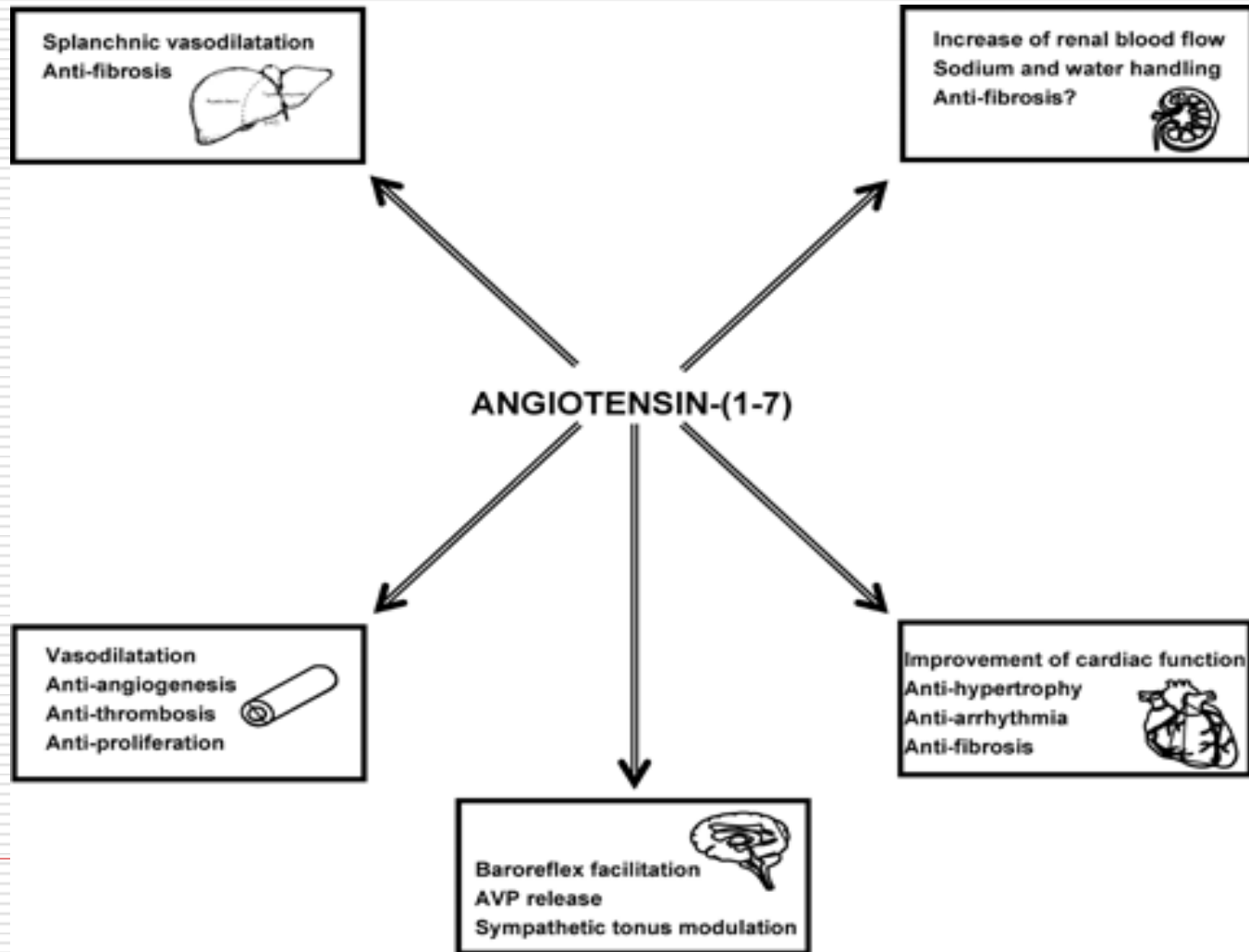


The vasoconstrictor/proliferative and the vasodilator/antiproliferative actions of the RAS mediated by Ang II and Ang(1-7), respectively, depend on the ACE/ACE2 ratio balance

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; and Ang, angiotensinogen .



Schematic representation of the main actions of Ang(1-7) in the heart, vessels, kidneys, brain and liver



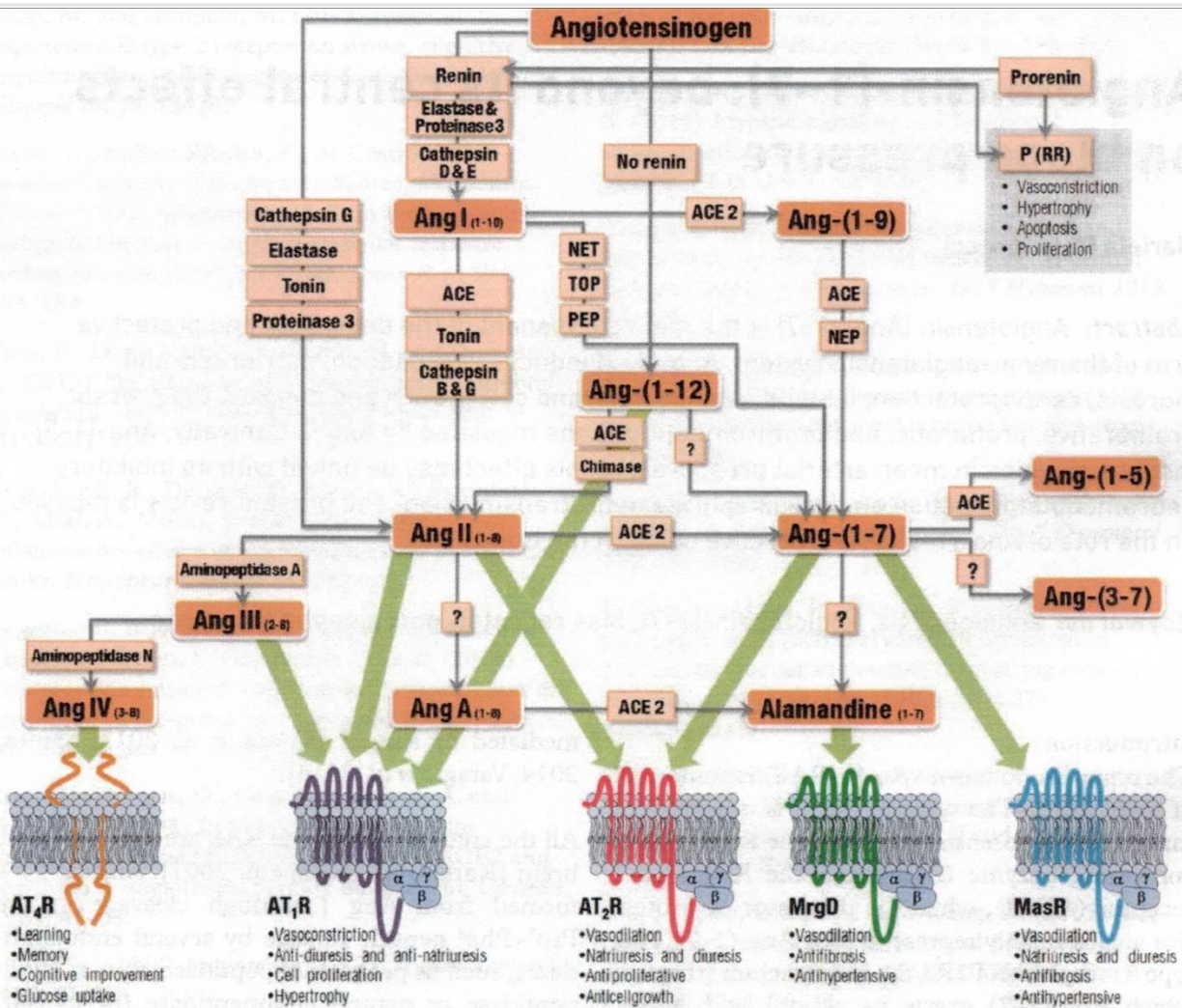


Figure 1. Brain renin-angiotensin system.

ACE, angiotensin-converting enzyme; ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; Ang, angiotensin; AT₁R, angiotensin type 1 receptor; AT₂R, angiotensin type 2 receptor; AT₄R, angiotensin type 4 receptor; Mas R, Mas receptor; MrgD, Mas related G-protein coupled receptors; NEP, neutral endopeptidase (neprilysin); PEP, prolyl endopeptidase; (P)RR, prorenin receptor; TOP, thimet oligopeptidase.

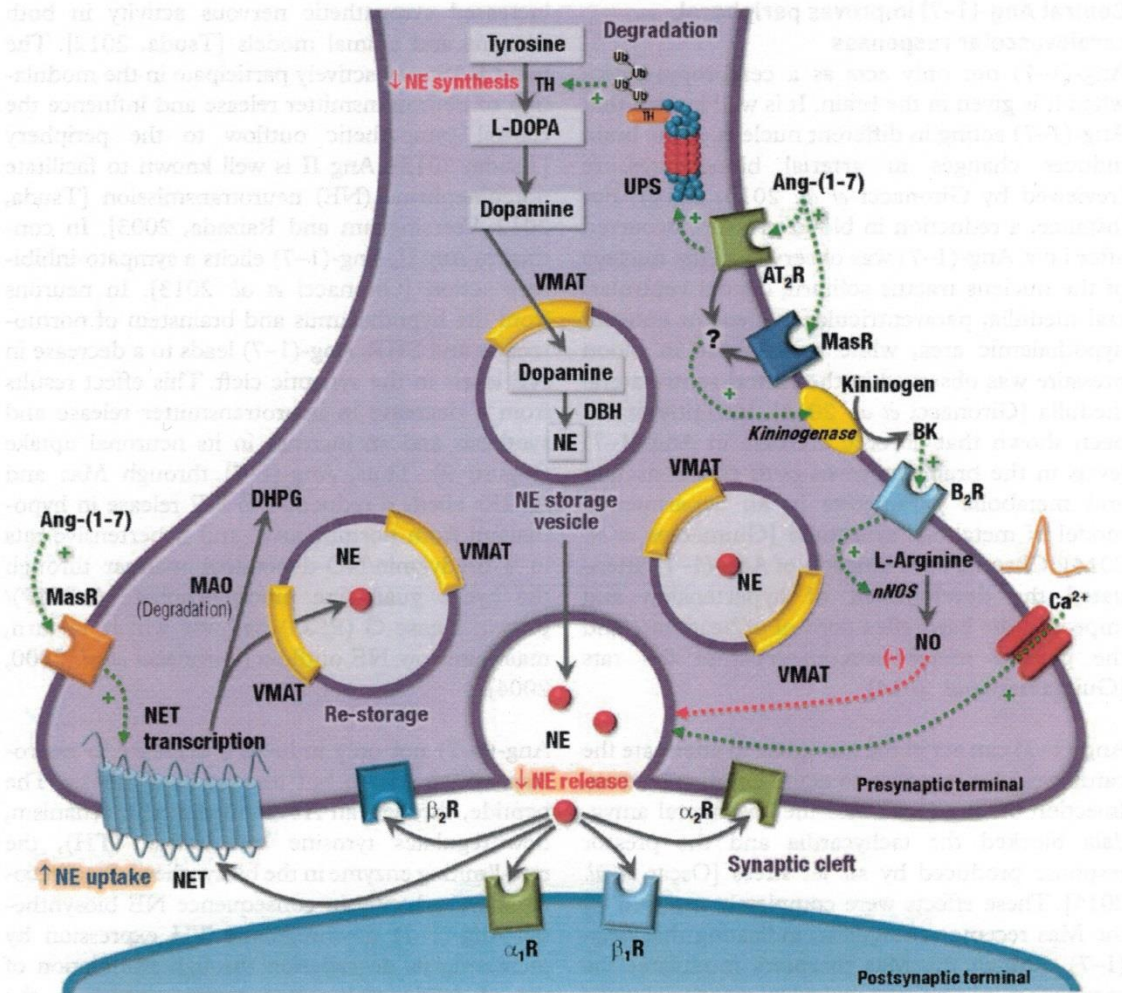


Figure 2. Schematic representation of a sympathetic neuron and the targets of Ang-[1-7] action which results in norepinephrine (NE) levels changes in the synaptic cleft.

Ang, angiotensin; AT₂R, angiotensin type 2 receptor; BK, bradykinin; B₂R, bradykinin B₂ receptor; DBH, dopamine β-hydroxylase; DHPG, dihydroxyphenylglycine; L-DOPA, l-3,4-dihydroxyphenylalanine; MAO, monoamine oxidase; MasR, Mas receptor; NET, norepinephrine transporter; NO, nitric oxide; nNOS, neuronal nitric oxide synthase; TH, tyrosine hydroxylase; UPS, ubiquitin-proteasome system; VMAT, vesicular monoamine transporter; α₁R, α₁-adrenergic receptor; α₂R, α₂-adrenergic receptor; β₁R, β₁-adrenergic receptor; β₂R, β₂-adrenergic receptor; Ub, ubiquitin.

Kosterní svalstvo

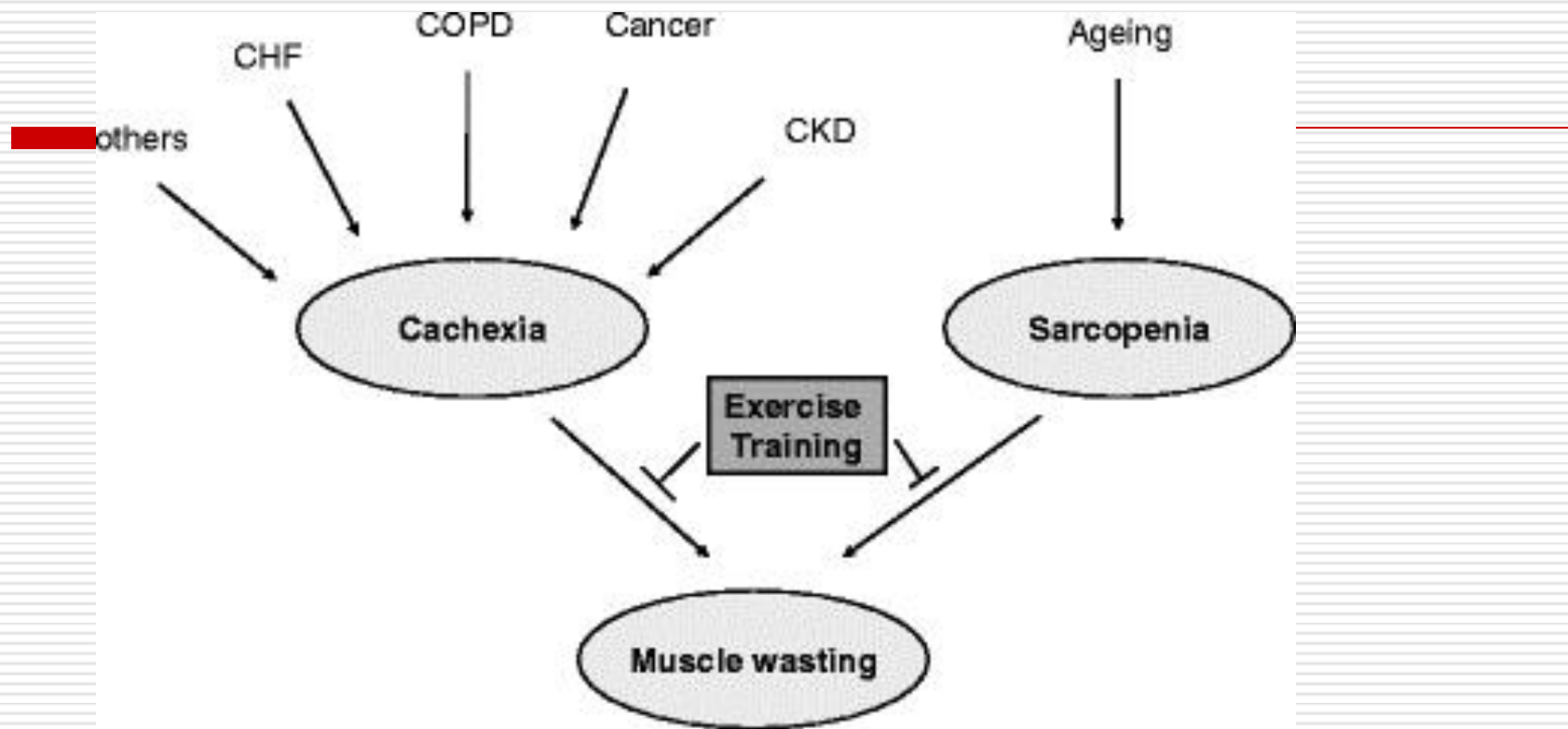
- ❑ Kosterní svalstvo je nejobvyklejší tkáň lidského těla.
 - ❑ Syntéza a odbourávání jsou dány sítí regulačních cest vedoucích k regulaci transkripce.
 - ❑ Dvě základní patologie: sarkopenie a kachexie.
 - ❑ Zvýšená exprese genů (geny ubiquitin–proteasomového systému, myostatin, faktory indukující apoptózu),
 - ❑ Down regulace jiných faktorů (insulin-like growth factor 1).
 - ❑ Fyzická aktivita a cvičení jako léčebná opatření velkého významu.
-

Kachexie

- Kachexie je komplexní metabolický syndrom spojený se základním onemocněním, charakterizovaný ztrátou svalové hmoty **se ztrátou a nebo bez ztráty tukové tkáně**.
 - Typicky se manifestuje u **chronických nemocí** jako je rakovina, COPD), chronické srdeční selhání, chronické selhání ledvin.
 - Klinickým příznakem je **ztráta hmotnosti** u dospělých, **korigovaná na retenci vody** nebo **selhání růstu u dětí** (při vyloučení endokrinopatií. Ztráta alespoň 5% hmotnosti (bez edémů) během 12 nebo méně posledních měsíců.
-

Sarkopenie

- Sarkopenia je degeneratívny kosterní svalové hmoty a síly svalstva spojená s vekom.
 - Ztráta 5% svalové hmoty za 10 let od 4. dekády, s potenciálním nárůstem po 65. roku věku.
 - Histologicky je sarkopenie charakterizovaná poklesem počtu a velikosti svalových vláken.
-



Etiologické faktory, které vedou ke kachexii nebo sarkopenii a ztrátě svalové hmoty

Cvičení jako intervence je schopno modifikovat tento průběh.

Úbytek svalové hmoty

- ❑ Nerovnováha mezi katabolismem a anabolismem proteinů.
 - ❑ Příkladně 4 velké proteolytické cesty (lysosomální, Ca^{2+} -dependent, caspase-dependent a ubiquitin–proteasome-dependent) mohou být alterovány u kachexie a sarkopenie.
 - ❑ Autofagická/lysosomální cesta navíc: části cytoplasmu a buněčných organel jsou sekvestrovány do autofagosomů, které následně fúzí s lysozomy – proteiny jsou rozloženy.
-

Kachexie

- Ubiquitin–proteasome-dependentní (UPS) cesta je systematicky aktivovaná. mRNA hladiny pro ubiquitin a 20 S proteasomové podjednotky jsou 2-4 vyšší ve svalech pacientů s rakovinou ve srovnání s kontrolními osobami.
 - V atrofujících svalech pacientů (cancer cachexia, streptozotocin-induced diabetes mellitus, uremia induced by subtotal nephrectomy) byla prokázána up-regulace degradačních proteinů (polyubiquitiny, Ub fúzní proteiny, Ub ligázy atrogen-1/MAFbx a MuRF-1, některé podjednotky 20 S proteasomu a jeho regulátoru 19 S a cathepsin L).
-

Sarkopenie a ROS

- Teorie stárnutí v důsledku nárůstu ROS: stárnutí a asociovaná degenerativní onemocnění mohou být dána efektem ROS.
 - Teorie oxidativního stresu jako příčiny stárnutí: chronický stav oxidačního stresu existuje i u zdravého jedince a prohlubuje se během života. Ve stáří dochází k nerovnováze mezi tvorbou a odbouráváním ROS.
-

Kachexie a ROS

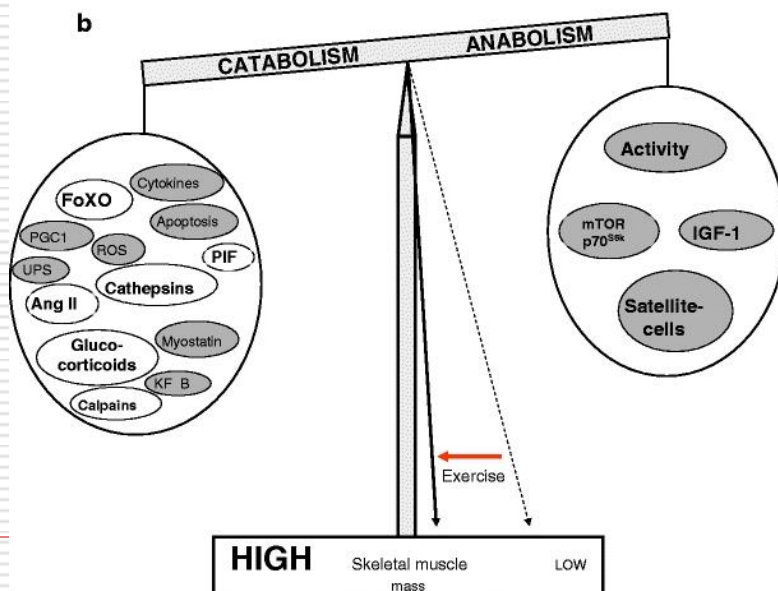
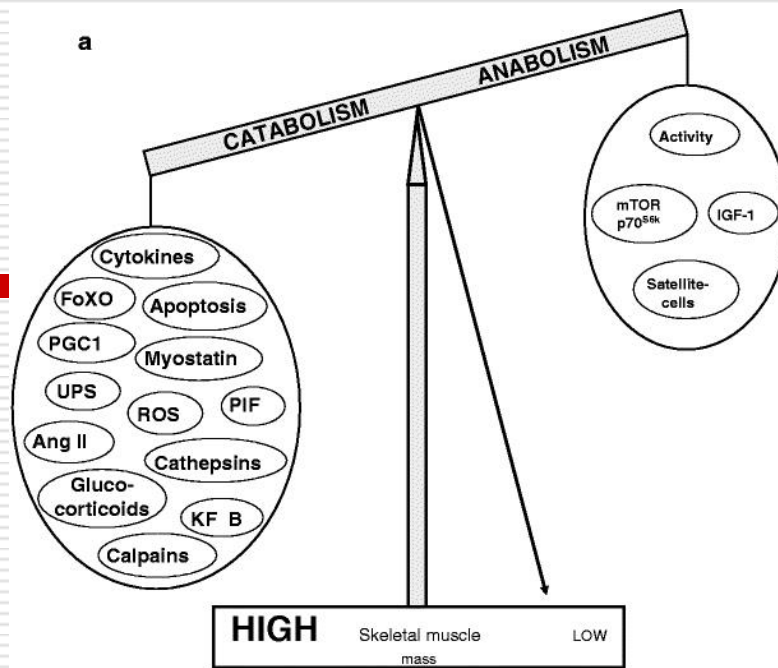
- ROS jako klíčoví hráči. Cesta: stimulace UPS.
 - U kachexie výrazně nižší aktivity antioxidantních enzymů: superoxid dismutázy a glutathion peroxidázy.
-

Sarkopenie a záněť

- Vyšší hladiny prozánětlivých markerů jsou asociovány s poklesem fyzických schopností, možná díky katabolickým efektům prozánětlivých markerů ve svalu.
 - TNF- α – prokázána asociace s poklesem svalové hmoty a síly.
 - Ztráta svalové hmoty při zánětu nízkého stupně (**low-grade inflammation**) je možná dána ztrátou stimulace syntézy proteinů jídlem (insulin?) při nezměněné proteinové degradaci.
-

Kachexie a zánět

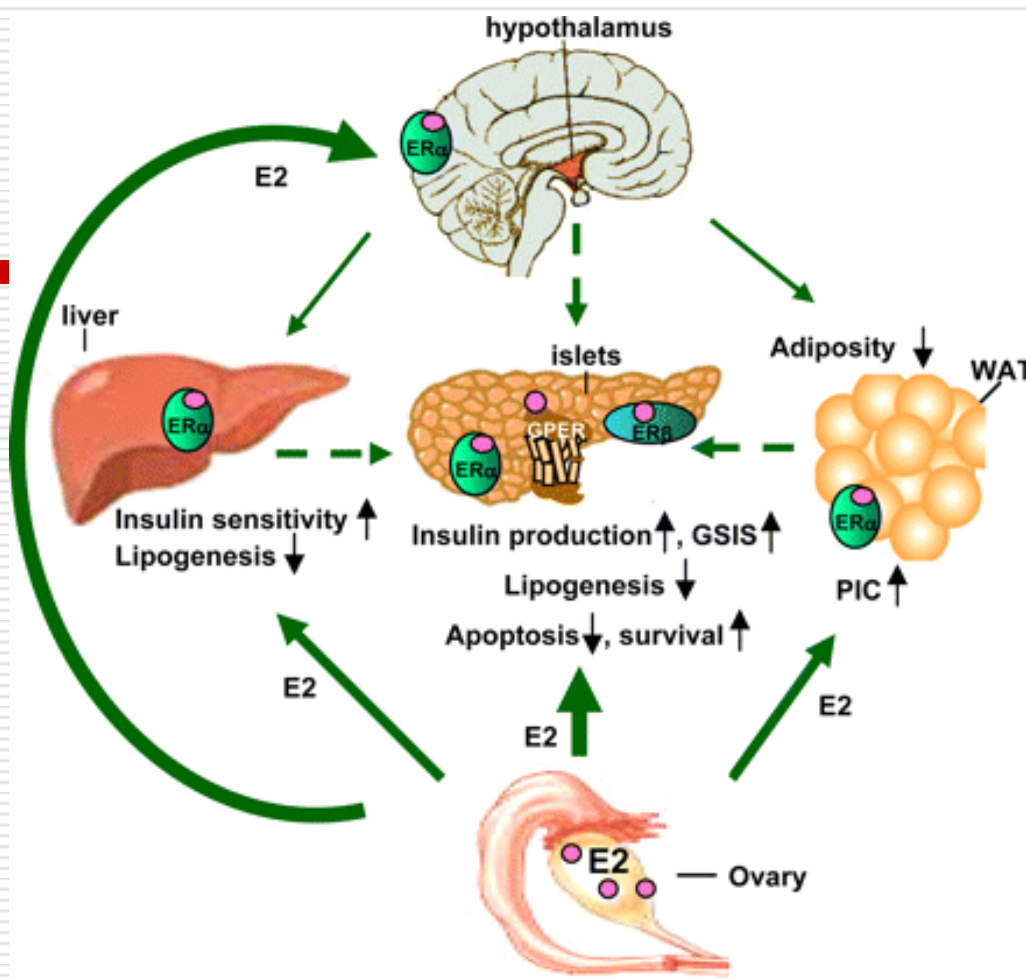
- TNF- α , interleukin-1 (IL-1), IL-6 a IFN- γ se účastní v indukci ztráty svalové hmoty v průběhu rakoviny.
 - Akcelerovaná proteolýza svalů během růstu maligního tumoru je řízena aktivací non-lysosomální ATP-dependentní ubiquitin proteasomovou cestou.
 - Prozánětlivé cytokiny ovlivňují expresi funkčních enzymů u srdeční kachexie.
 - TNF- α , IFN- γ a IL1- β , jejichž hladiny bývají u kachektických pacientů zvýšeny, jsou mocnými aktivátory exprese iNOS.
 - To vede k produkci toxických hladin NO schopných **inhibovat klíčové enzymy oxidativní fosforylace**. NO je schopen in vitro snížit kontraktilitu kosterních svalů.
-



Faktory, které se účastní v regulaci svalové hmoty (a) a vliv cvičení na tyto faktory (b). Faktory ovlivněné cvičením zobrazeny šedě

Sarkopenie a anabolické hormony

- ❑ Primární pro ztrátu svalové hmoty je je deficit anabolických hormonů v důsledku věku, což je prostředí katabolické.
 - ❑ E2 u žen
 - ❑ Te u mužů
 - ❑ dihydroepiandrosteron (DHEA) a růstový hormon u obou pohlaví
-



Přímé a nepřímé efekty estradiolu na fyziologii pankreatických ostrůvků.
 GSIS, glucose-stimulated insulin secretion; WAT, white adipose tissue;
 PIC, proinflammatory cytokine.

Kachexie a anabolické hormony

- ❑ Relativní nedostatek nebo rezistence na anabolické hormony
 - ❑ Až 50% mužů s metastatickým tumorem před chemoterapií má nízké koncentrace testosteronu. To může vést k redukci kostní hutnosti, svalové síly i sexuální funkce.
 - ❑ Hlavními přispěvateli ke kachexii vedoucí ke ztrátě kosterního svalstva jsou nízké koncentrace testosteronu a dalších anabolických hormonů.
-

Molekulárně biologické efekty cvičení

- Anabolické efekty cvičení jsou zřejmě ovlivněny cytokiny, zejména IL-6. IL-6 je uvolňován při svalové kontrakci zdravých i nemocných. Cvičení zřejmě zvyšuje i kapacitu ROS vychytávacích enzymů.
 - Zvýšená svalová aktivita indukuje produkci PGC-1 α , která ochraňuje kosterní sval před atrofií tím, že suprimuje akci FoxO3 a genovou transkripci specifickou pro atrofii. Progresivní izotonický trénink vede ke zvýšené syntéze svalových proteinů zvýšením fosforylace mTOR a p70S6k.
 - Cvičení u kachektických a nekachektických pacientů s COPD vede ke zvýšené tvorbě IGF (insulin-like growth factor) a ke zvýšené koncentraci MyoD (protein regulující diferenciaci svalů).
-

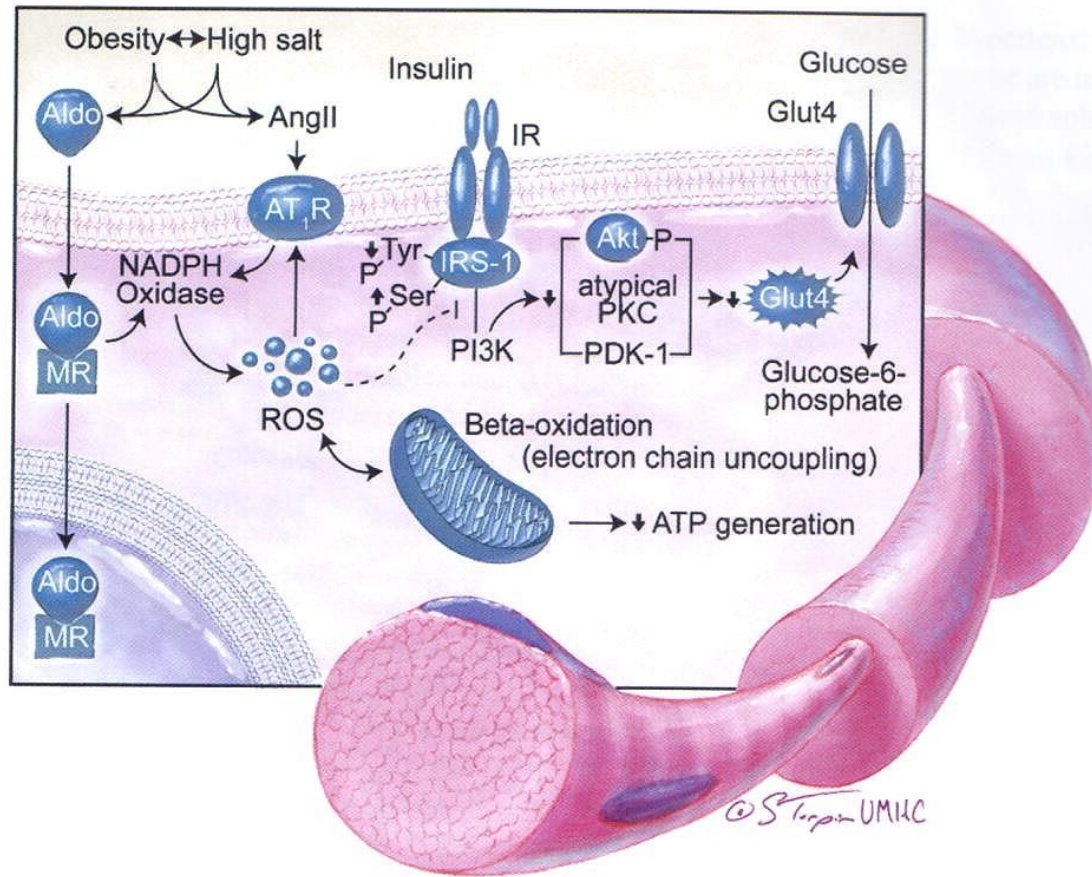


Fig 2. Aldosterone (Aldo) and Angiotensin II (Ang II) inhibit insulin metabolic signaling in skeletal muscle. Elevations in circulating aldosterone-MR signaling, in concert with Ang II activation of AT₁R, lead to inappropriate NADPH oxidase activation and the accumulation of ROS. Redox-sensitive serine kinase activation and subsequent IRS-1 serine phosphorylation result in decreased insulin signaling, glucose utilization and ultimately skeletal muscle insulin resistance. ATP, adenosine tri-phosphate; AT₁R, Angiotensin type 1 receptor; GLUT4, glucose transporter 4; IRS-1, insulin receptor substrate 1; MR, mineralcorticoid receptor; NADPH oxidase, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase; PI3K, Phosphoinositide-3 kinase; PDK-1, Pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 1; PKC, protein kinase C; ROS, reactive oxygen species; P-Ser, Serine phosphorylation; SerK, Serine Kinase; P-Tyr, Tyrosine phosphorylation.

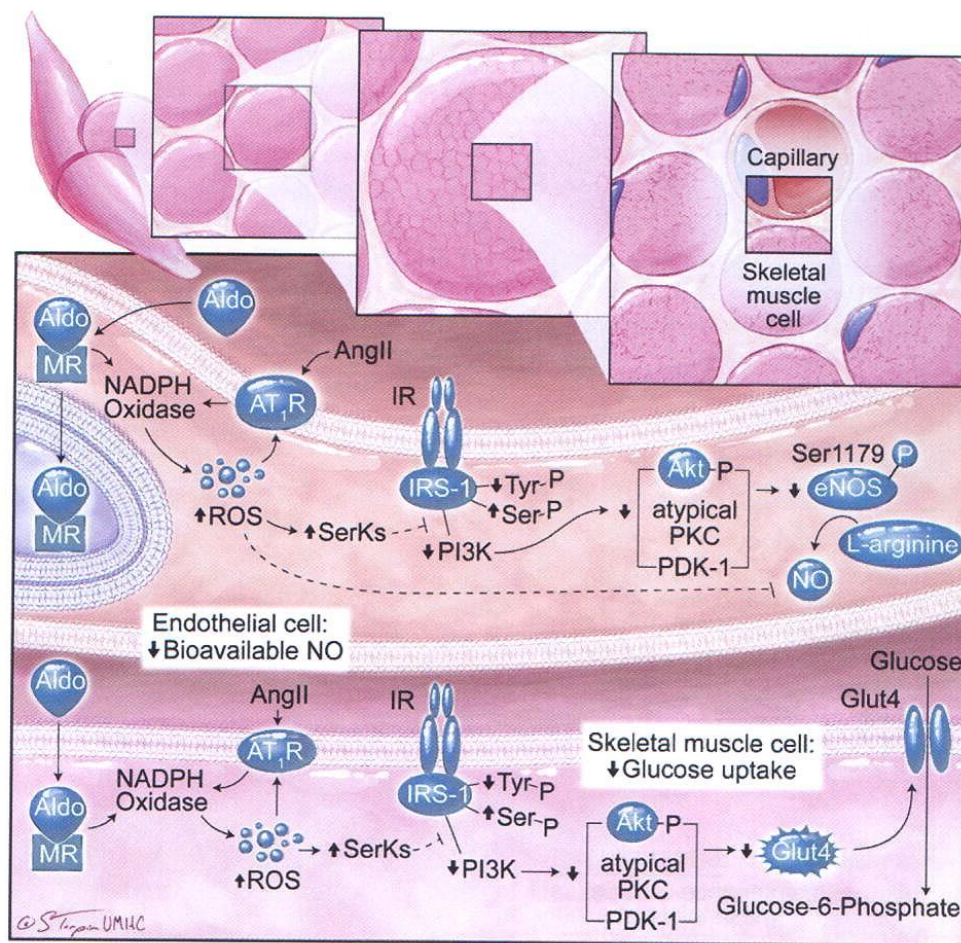


Fig 3. Aldosterone (Aldo) and Angiotensin II (Ang II) Actions on Endothelial Cell (EC) and Skeletal Muscle Cell (SMC) Insulin Metabolic Signaling. Elevations in circulating aldosterone-MR signaling, in concert with Ang II activation of AT₁R, contribute to endothelial dysfunction by decreasing EC and SMC insulin-stimulated nitric oxide (NO) bioavailability and glucose utilization. AT₁R, Angiotensin type 1 receptor; GLUT4, glucose transporter 4; IRS-1, insulin receptor substrate 1; MR, mineralocorticoid receptor; NADPH oxidase, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase; NO, nitric oxide; PI3K, Phosphoinositide-3 kinase; PDK-1, Pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 1; PKC, protein kinase C; ROS, reactive oxygen species; P-Ser, Serine phosphorylation; SerK, Serine Kinase; P-Tyr, Tyrosine phosphorylation.

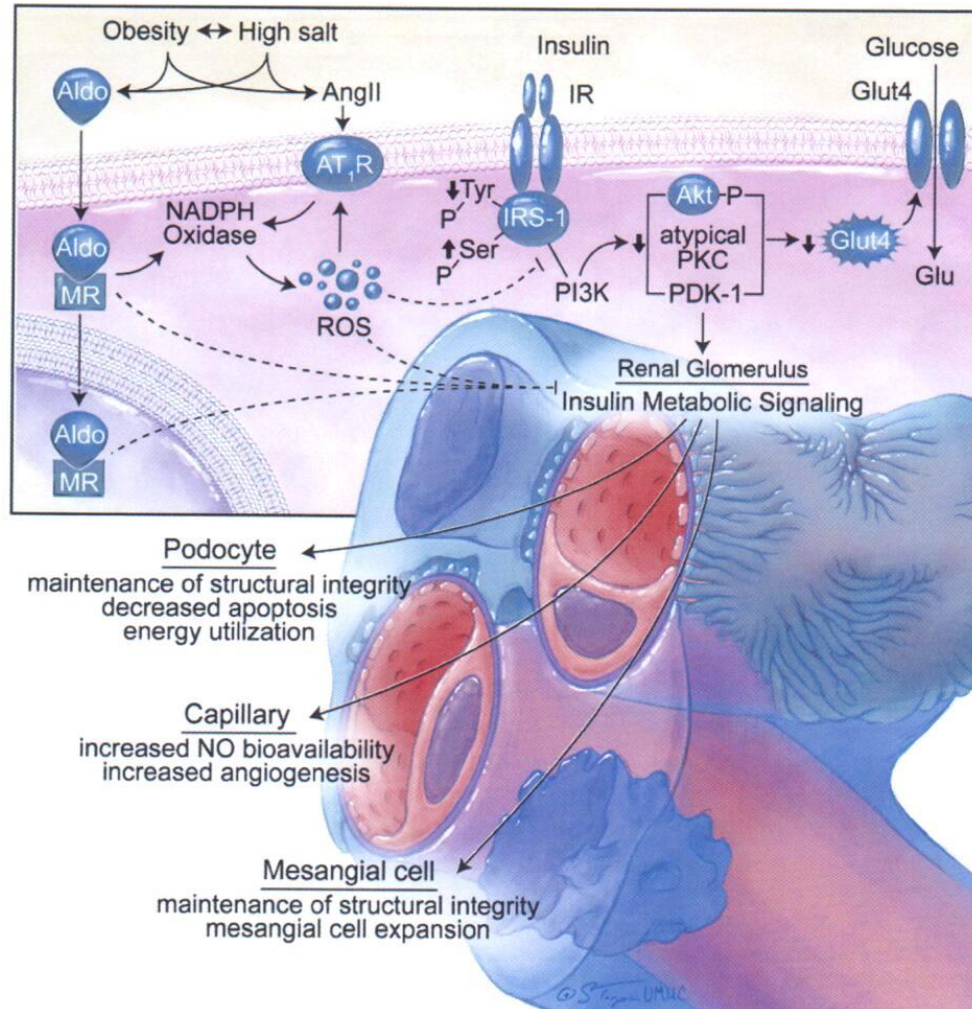
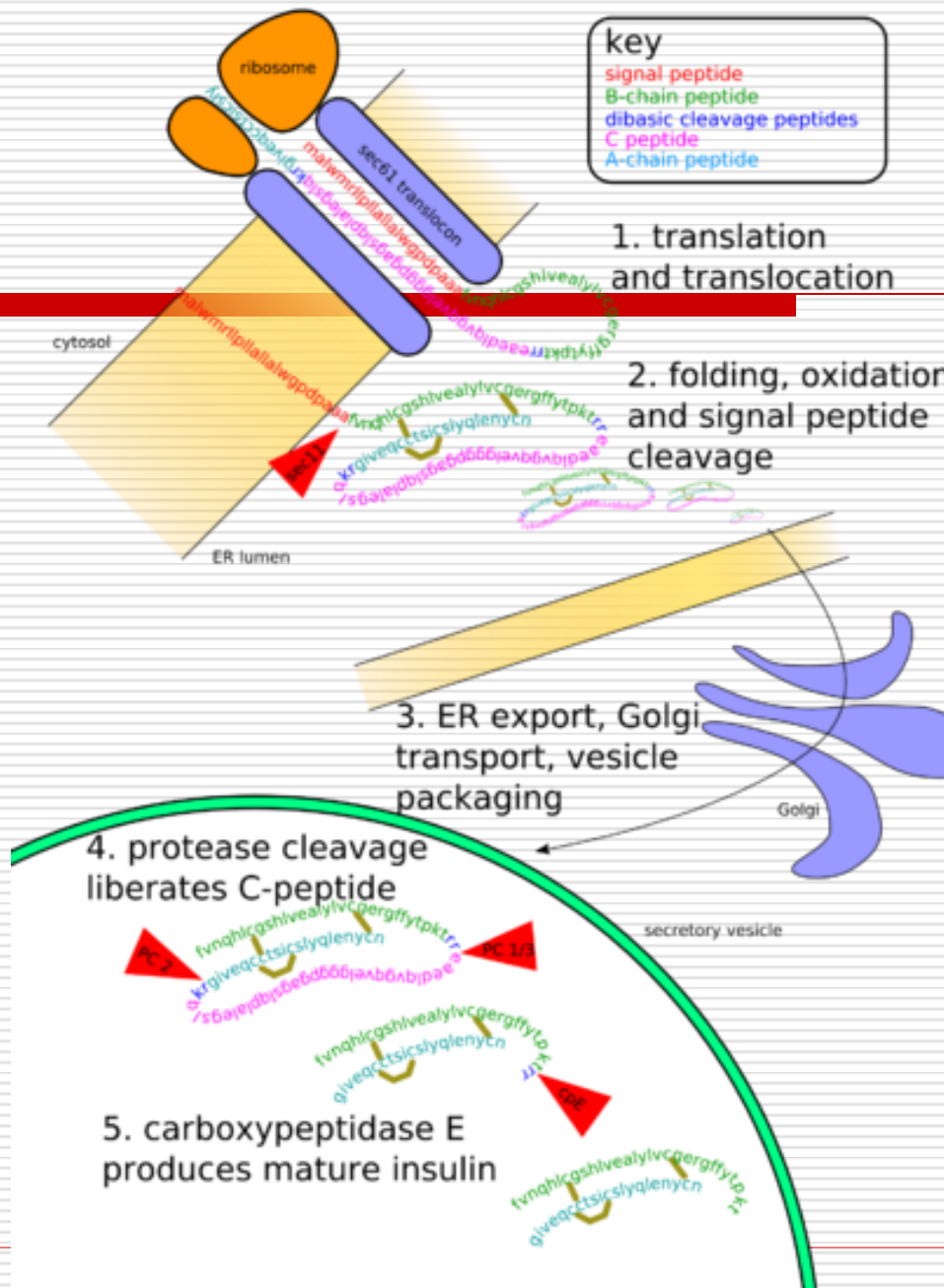
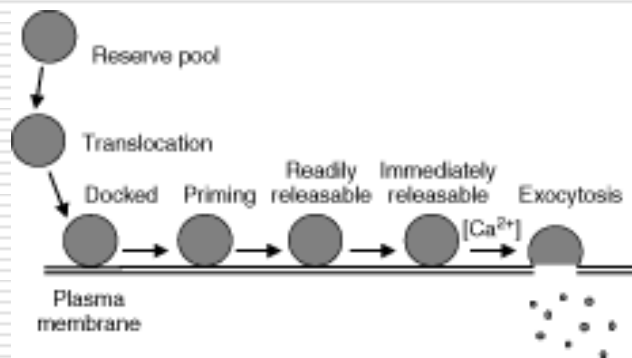


Fig 4. Aldosterone (Aldo) and Angiotensin II (Ang II) actions on Glomerular Insulin Metabolic Signaling. Elevations in circulating aldosterone-MR signaling, in concert with Ang II activation of AT₁R, contribute to glomerular filtration barrier dysfunction by inappropriate increases in NADPH oxidase activation and the accumulation of ROS. Redox-sensitive serine kinase activation and subsequent IRS-1 serine phosphorylation result in decreased insulin signaling, and glomerular glucose utilization that leads to filtration barrier remodeling. AT₁R, Angiotensin type 1 receptor; GLUT4, glucose transporter 4; IRS-1, insulin receptor substrate 1; MR, mineralocorticoid receptor; NADPH oxidase, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase; NO, nitric oxide; PI3K, Phosphoinositide-3 kinase; PDK-1, Pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 1; PKC, protein kinase C; ROS, reactive oxygen species; P-Ser, Serine phosphorylation; SerK, Serine Kinase; P-Tyr, Tyrosine phosphorylation.

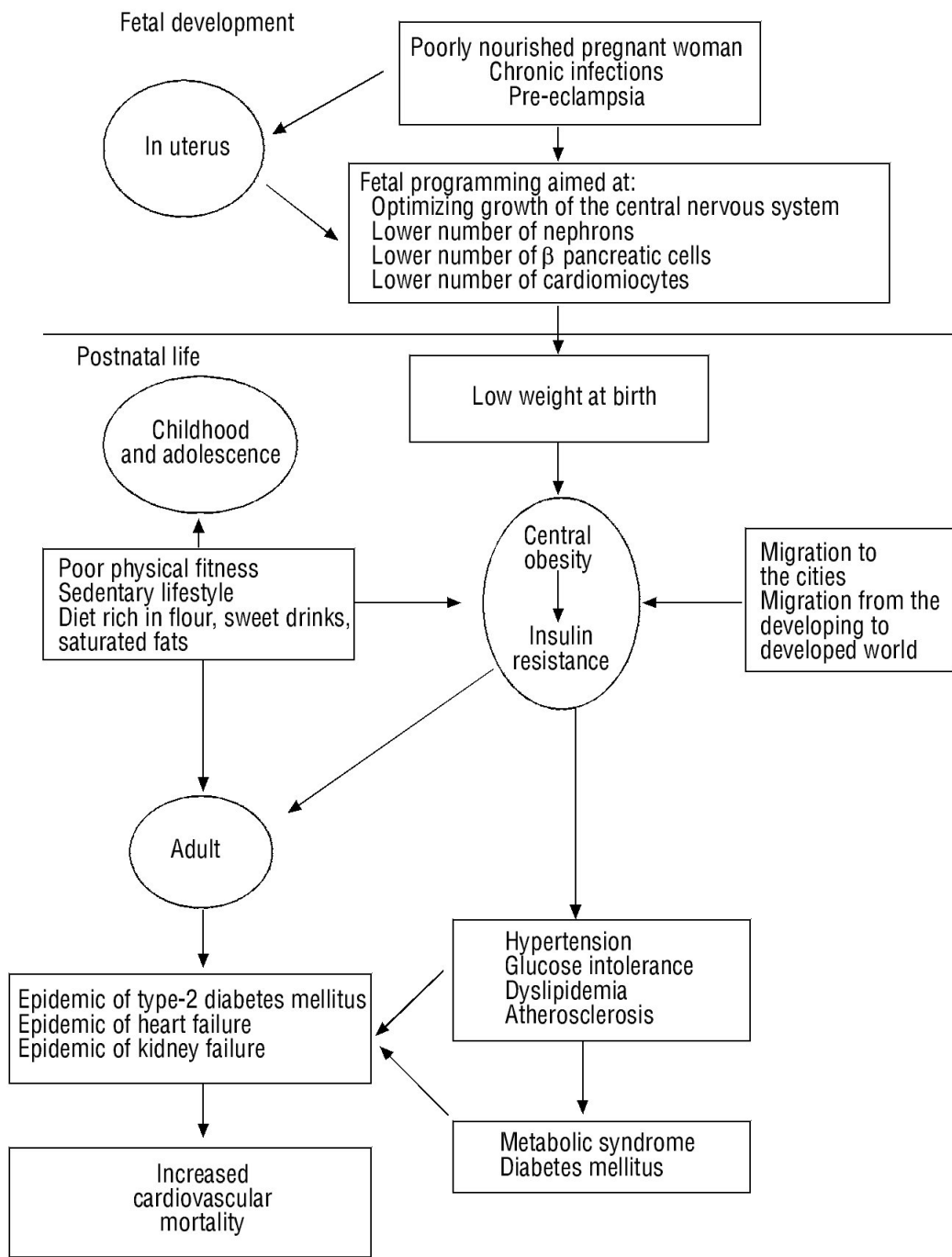


Uvolnění inzulínu

- Dvě fáze:
 - 1. fáze: rychlá reakce na hyperglykémii
 - 2. fáze: pomalá tvorba, méně závislá na hyperglykémii
 - Podobně AK (alanine, glycine and arginine) depolarizují membránu beta buňky.
 - Parasympatikus aktivuje, sympatikus (cestou α_2 -adrenergní stimulace) inhibuje uvolnění inzulínu.
-



Scheme illustrating the translocation of granules from reserve pools to exocytosis: The process of insulin secretion involves translocation of granules from reserve pools to docking sites at the plasma membrane, tethering or docking, priming to release competence, and formation of the readily and immediately releasable pools. Granules in the immediately releasable pool will undergo exocytosis in response to glucose stimulation, depolarization and resulting increased $[Ca^{2+}]_i$. The rate-limiting step for the second phase of glucose-stimulated insulin release lies in the conversion of readily releasable granules to the immediately releasable pool.



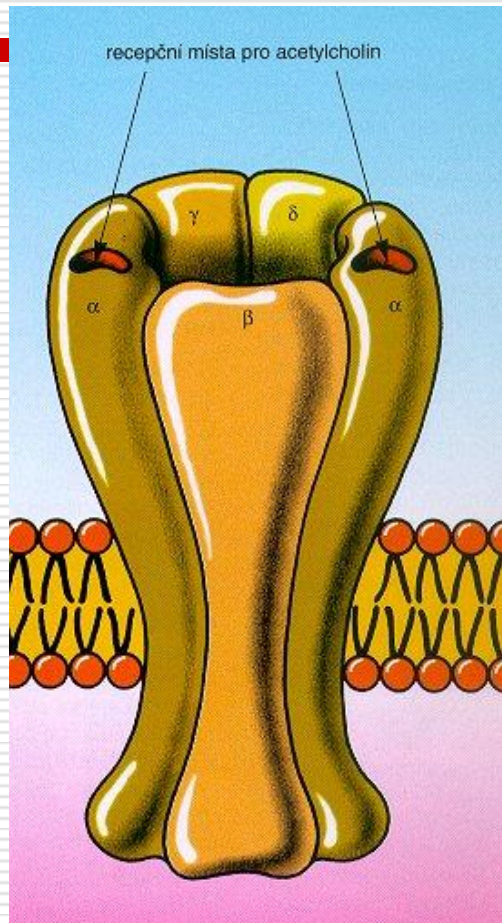
Adrenergní receptory

Vegetativní nervový systém

- Signální transmise
 - Sympatikus:
pregangliální neurony > prevertebrální /
prevertebrální / orgánová ganglia >
postgangliální neurony > efektor
 - Parasympatikus: kraniální – *hlavové nervy III, VII, IX a X / sakrální - S2-S4* > ganglia blízko k efektorům > *krátké postgangliové neurony* > efektor
-

Mediátory a receptory:

- ganglia : acetylcholin aktivující nikotinový receptor
 - efektor parasimpatiku : acetylcholin aktivující muskarinový receptor
 - M1 receptor aktivuje PLC
 - M2 receptor inaktivuje AC
 - efektor sympatiku: noradrenalin a adrenalin
-



Aktivován

acetylcholinem

Na⁺/ K⁺ kanál: při
otevření tok Na⁺ do
buňky a výtok K⁺ z buňky
5 proteinových
podjednotek se 4
transmembránovými
doménami

lokalizace:

neuromuskulární spoje
vegetativní ganglia
sympatiku a
parasymptatiku, CNS

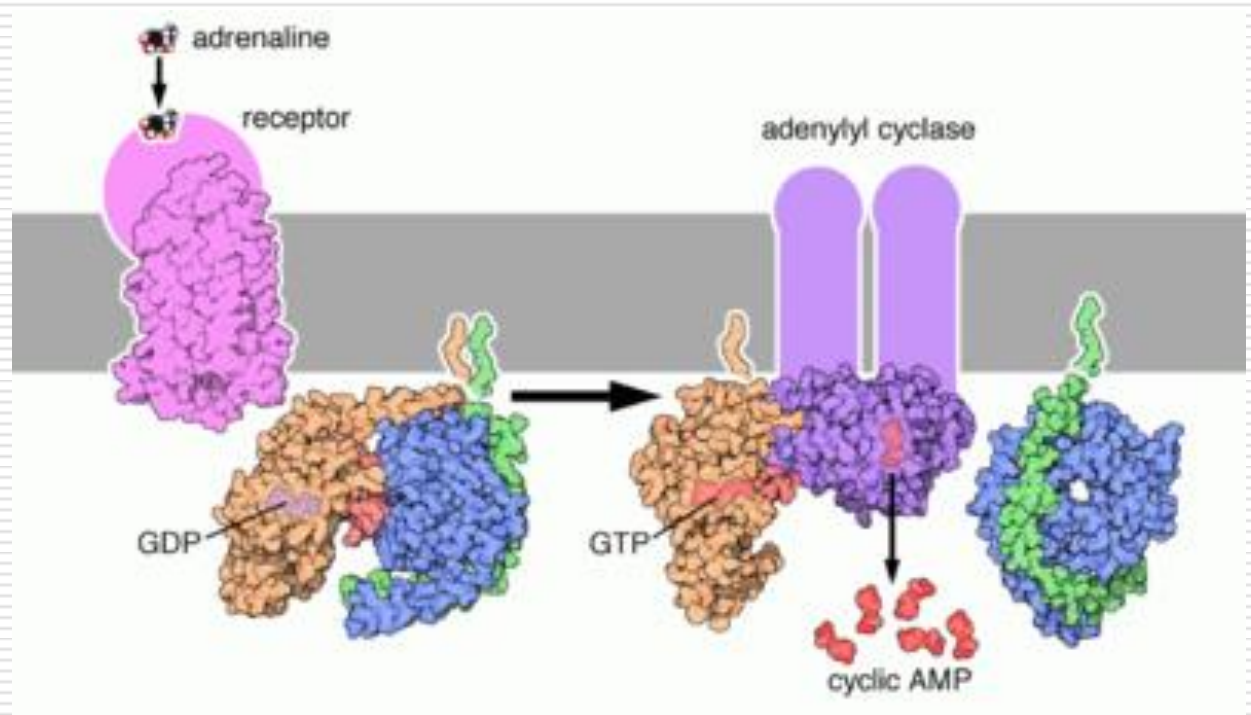
Stimulace nikotinem: nižší
dávky stimulují ganglia,
vyšší dávky NM junkce

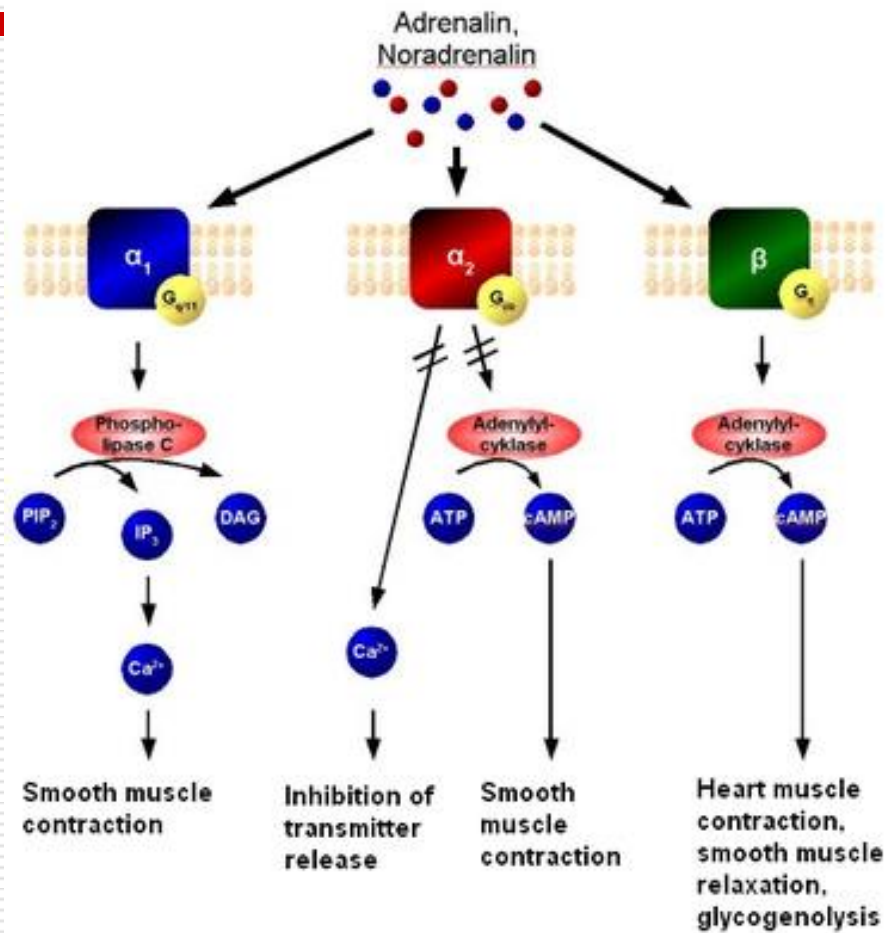
Excitace CNS

Podtypy adrenergických receptorů

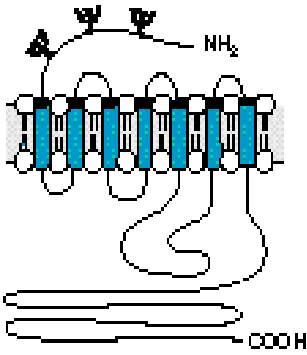
- α_1 Adrenoceptory = α_{1A} AR, α_{1B} AR, α_{1D} AR
 - α_2 Adrenoceptory = α_{2A} AR, α_{2B} AR, α_{2C} AR
 - b-Adrenoceptory = b_1 , b_2 , b_3
-

Jedná se o skupinu metabotropních G-protein coupled receptorů, které jsou cílové pro adrenalin a noradrenalin

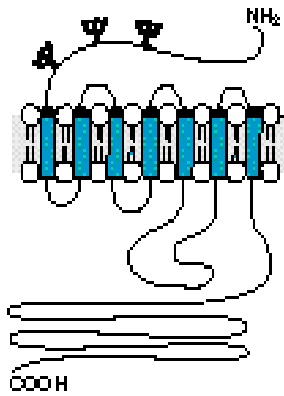




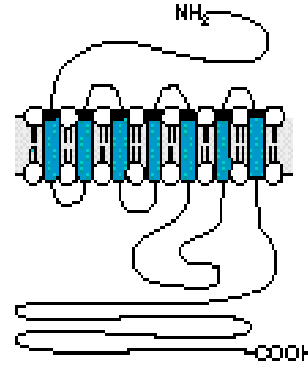
A α_{1A}



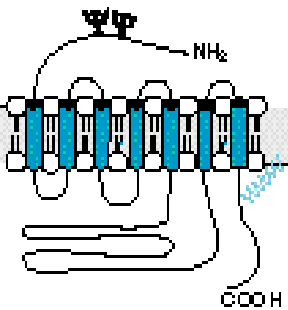
α_{1B}



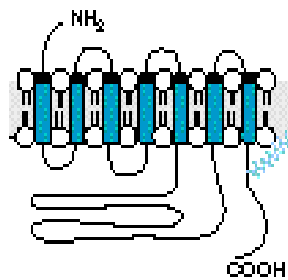
α_{1D}



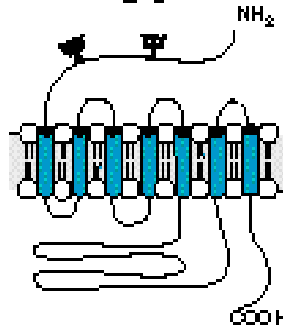
B α_{2A}



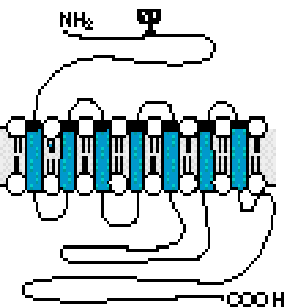
α_{2B}



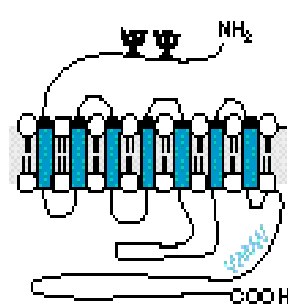
α_{2C}



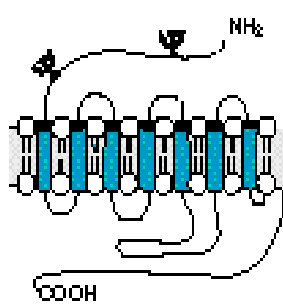
C β_1



β_2

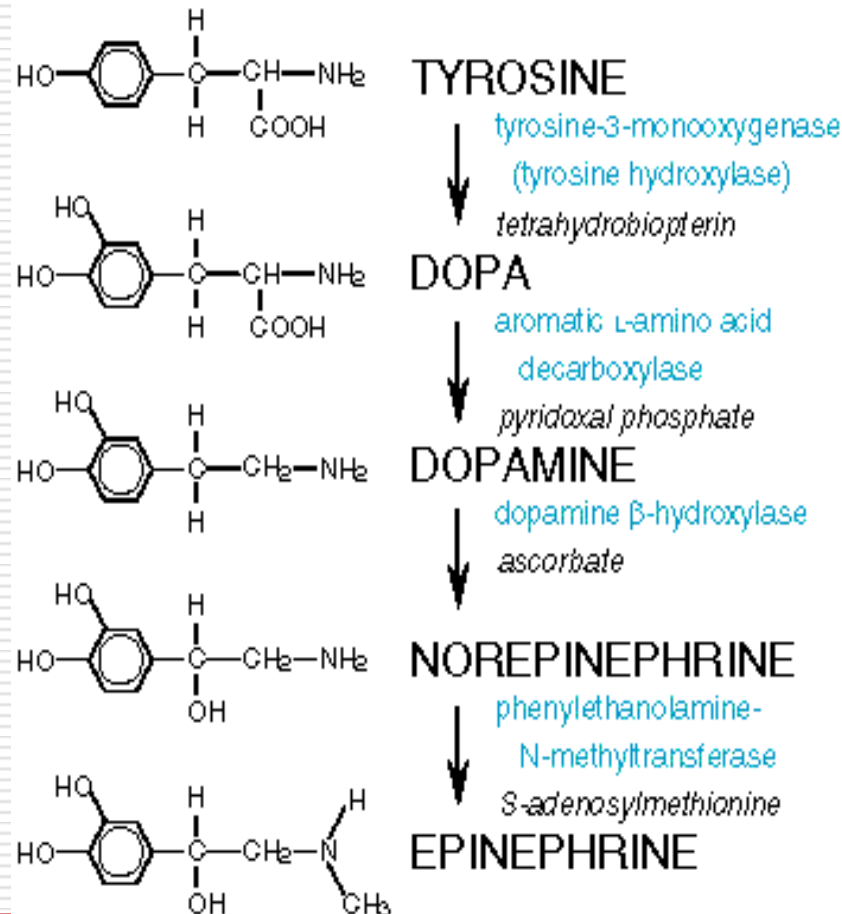


β_3

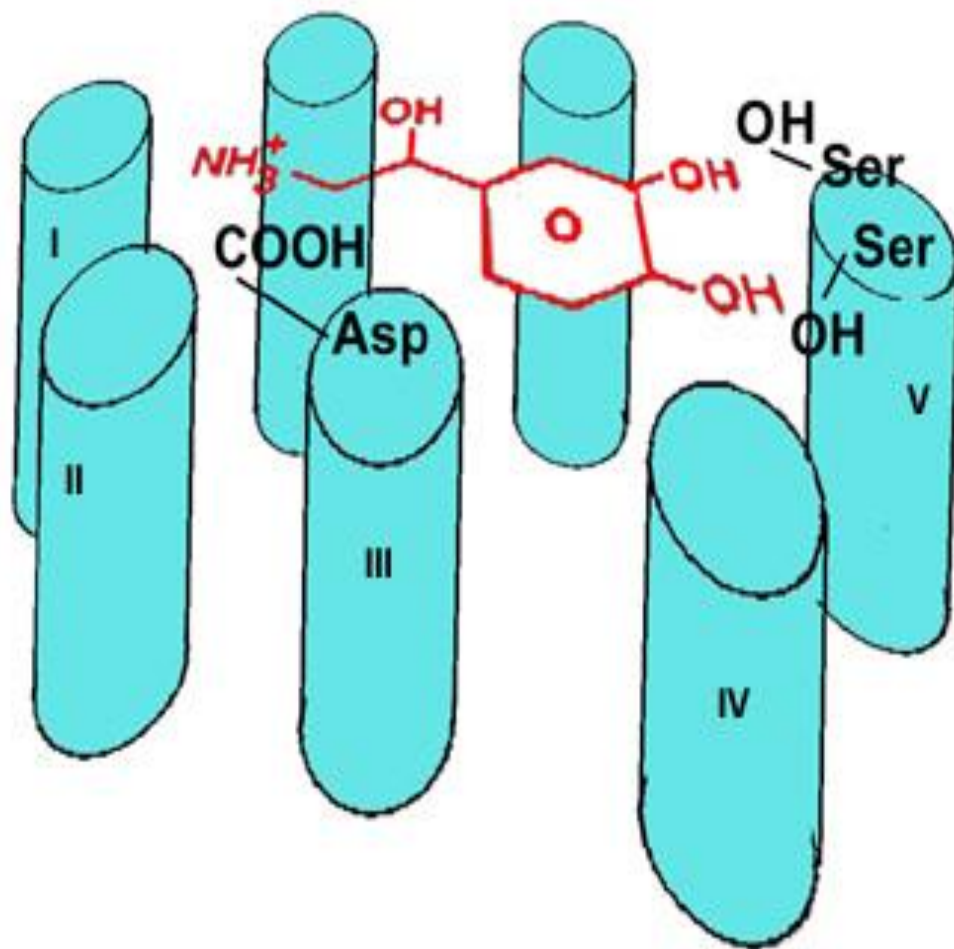


Podtypy adrenergických receptorů

Syntéza katecholaminů



Vazba NA na β -receptor



Agonista	Receptor
Norepinefrin	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1$
Epinefrin	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$
Dopamin	DA ₁ , $\alpha_2, \beta_1, \alpha_1$ <input type="checkbox"/>

Norepinefrin

Epinefrin

Izoproterenol

Pulzní rychlost
(BPM)

100

50

Krevní tlak
(mmHg)

180

60

Periferní
odpor

0

15

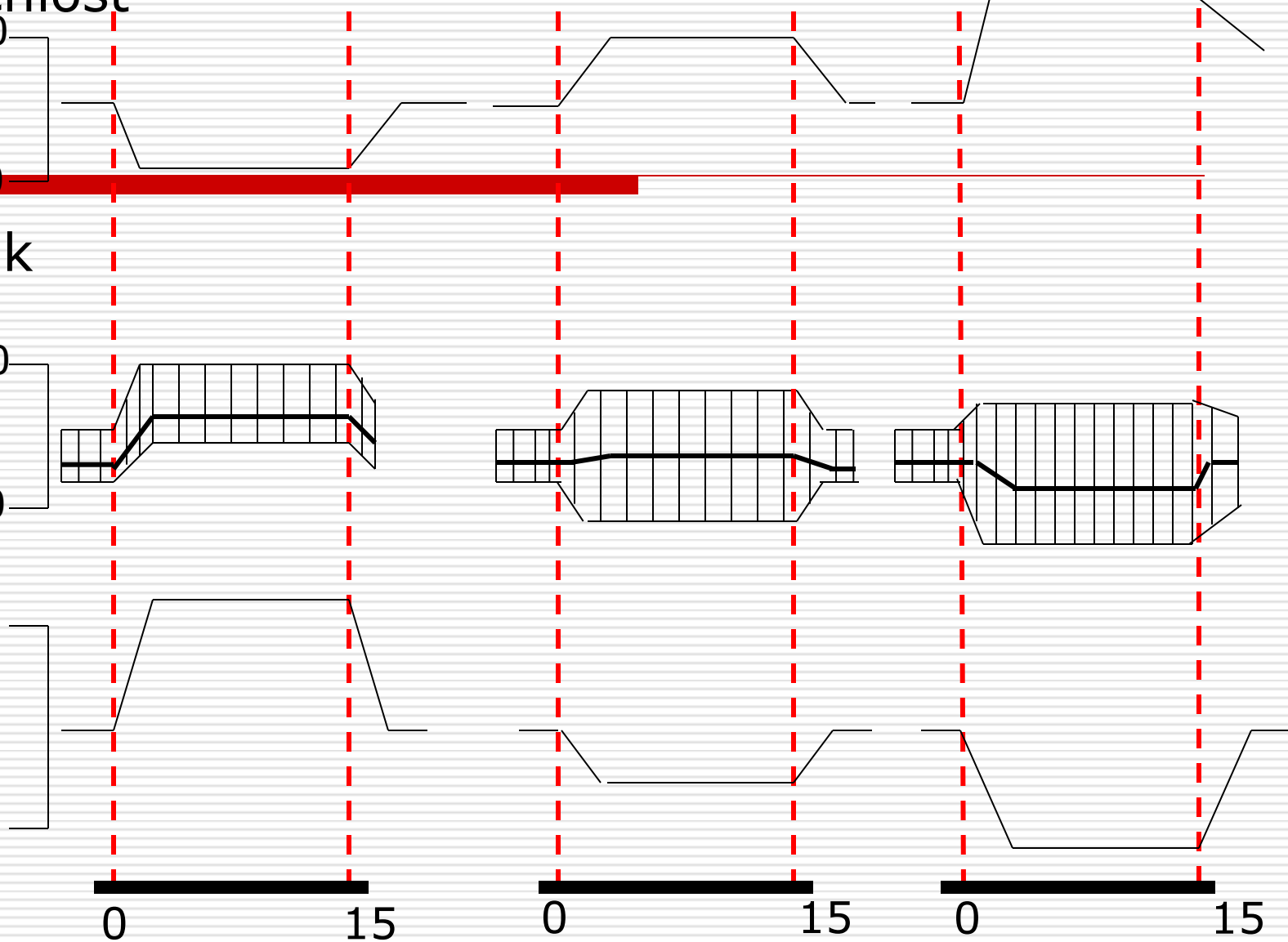
0

15

0

15

Time (min)



Charakteristiky podtypů adrenergických receptorů

Receptor	Agonisté	Antagonisté	Tkáň	Odpovědi
α_1	Epi \geq NE \gg Iso		CHSB HSBRV Játra	Kontrakce Kontrakce Glykogenolýza; Glukoneogeneze
			Střevní svalovina	Hyperpolarizace a relaxace
			Srdce	\uparrow kontraktilita arytmie

CHSB= cévní hladké svalové buňky

HSBRV-hladké svalové buňky reprodukčního a vylučovacího systému

Charakteristiky podtypů adrenergických receptorů

Receptor	Agonisté	Antagonisté	Tkáň	Odpovědi
α_2	Epi \geq NE \gg Iso		CHSB β buňky pankreatu Destičky Nervová zakončení	Kontrakce \downarrow Sekrece inzulínu Agregace \downarrow uvolnění NE

CHSB= cévní hladké svalové buňky

Charakteristiky podtypů adrenergních receptorů

Receptor	Agonisté	Antagonisté	Tkáň	Odpověď
β_1	Iso > Epi \approx NE		Srdce Juxtaglomerulární buňky	\uparrow síla a rychlost kontrakce & AV nodálního vedení \uparrow Sekrece reninu
β_2	Iso > Epi >> NE		Hladká svalovina: Bronchiální, GIT, CHSB, Příčně pruhovaný sval Játra	Relaxace Glykogenolýza; K^+ uptake Glykogenolýza Glukoneogeneze

Charakteristiky podtypů adrenergických receptorů

Receptor	Agonisté	Antagonisté	Tkáň	Odpovědi
β_3	Iso=NE>E pi		Tuková tkáň	Lipolýza

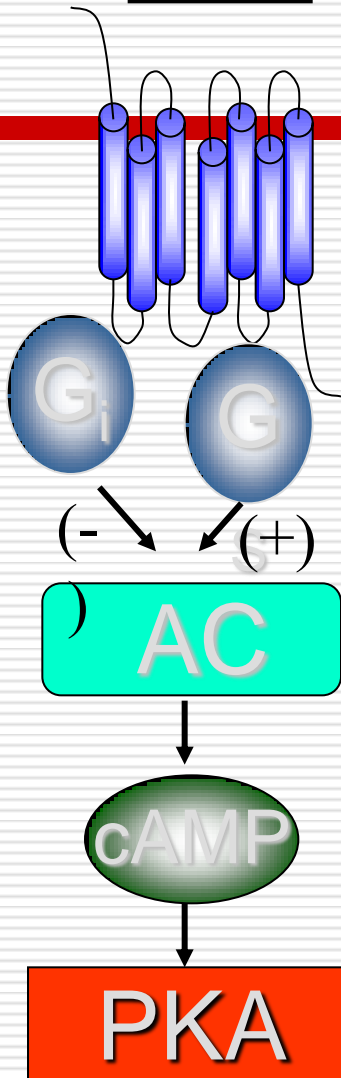
Adrenergní receptory a jejich efektorové systémy

Adrenergní Receptor	G protein	Biochemický efektor
α_1 podtypy	G_q	↑ Fosfolipáza C
	G_q	↑ Fosfolipáza D
	$G_q, G_i/G_o$	↑ Fosfolipáza A_2
	G_q	↑ aktivita Ca^{2+} kanálu

Adrenergní receptory a jejich efektorové systémy

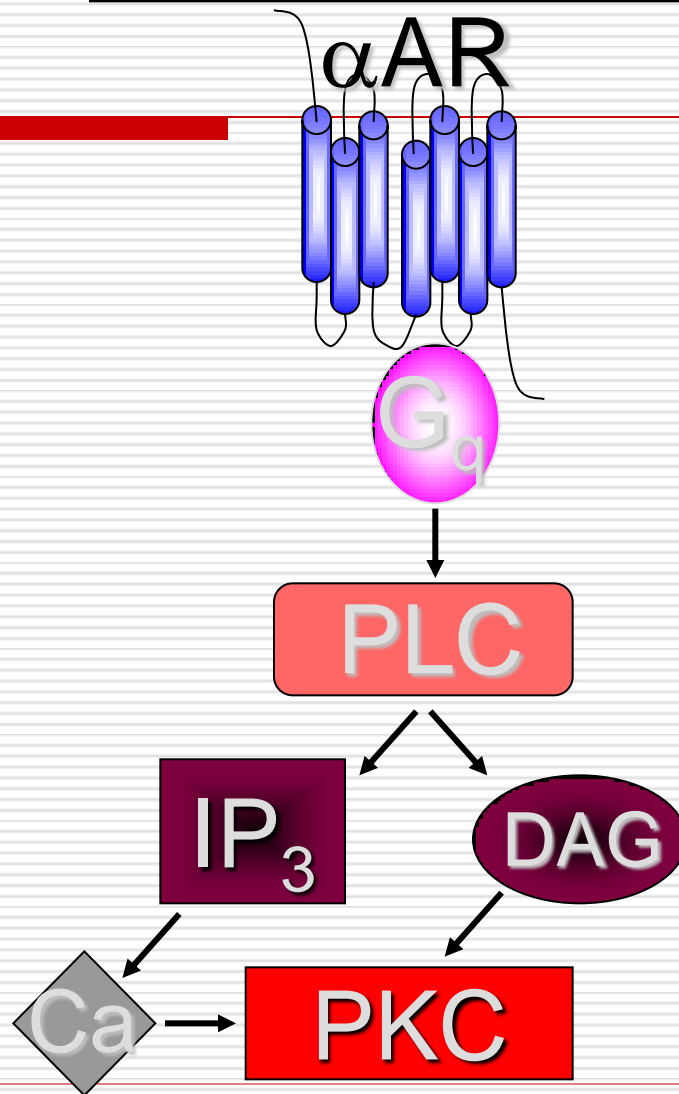
Adrenergní receptor	G Protein	Biochemické efekty
β_1	G_S	\uparrow Adenylát cyklázová aktivita \uparrow Ca^{2+} vstup cestou kalciových kanálů L-typu
β_2	G_S	\uparrow Adenylát cyklázová aktivita
β_3	G_S	\uparrow Adenylát cyklázová aktivita

β AR



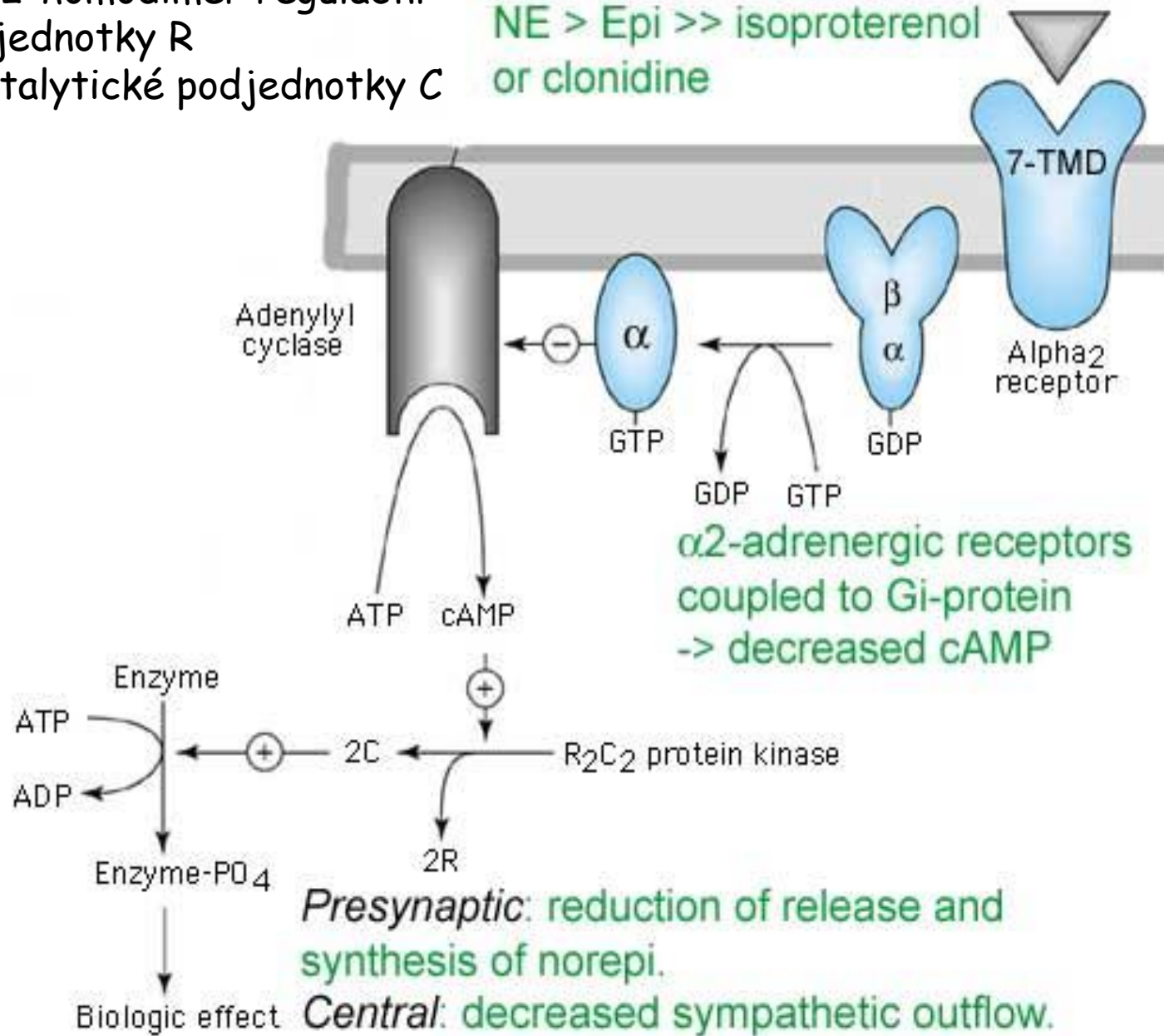
AT-1, ET,

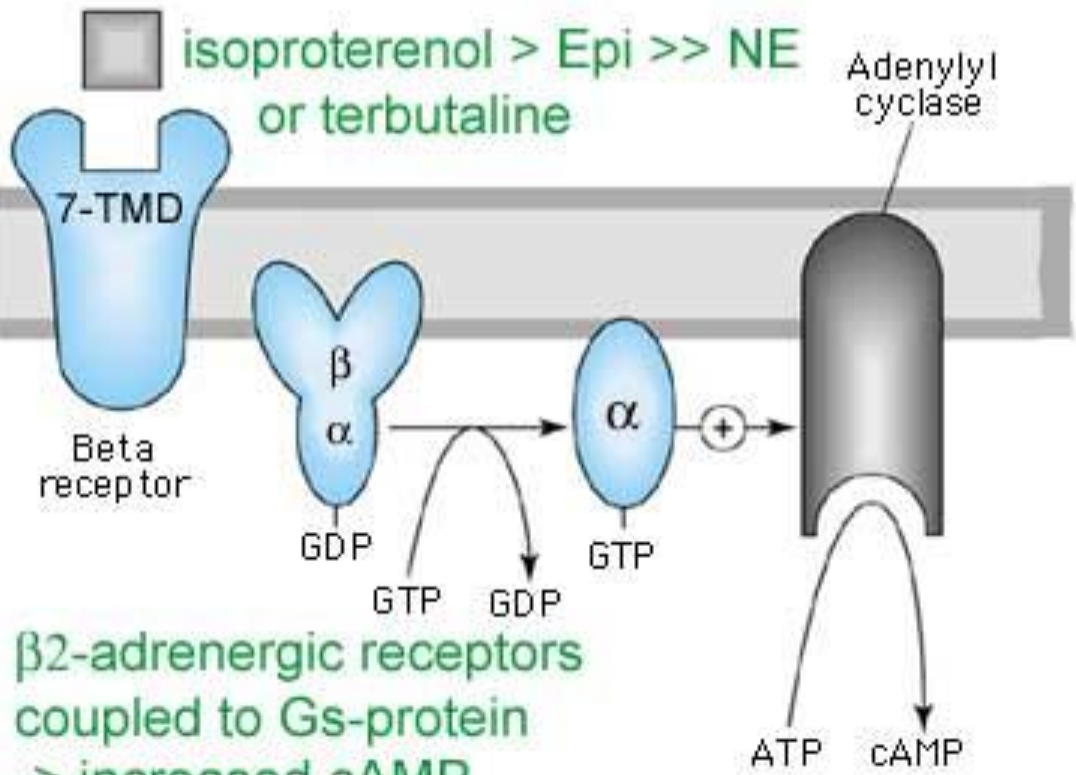
α AR



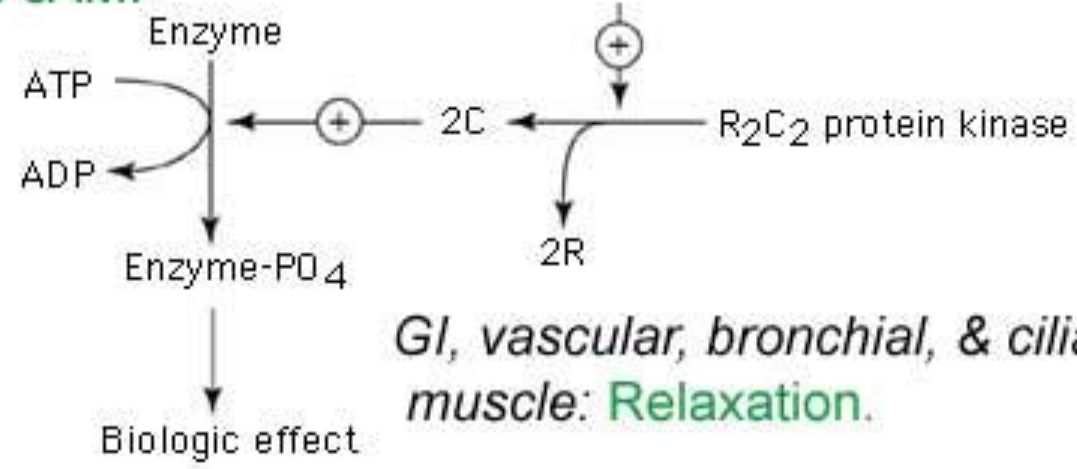
R2C2-homodimer regulační
podjednotky R
+ katalytické podjednotky C

NE > Epi >> isoproterenol
or clonidine





β 2-adrenergic receptors
coupled to Gs-protein
-> increased cAMP

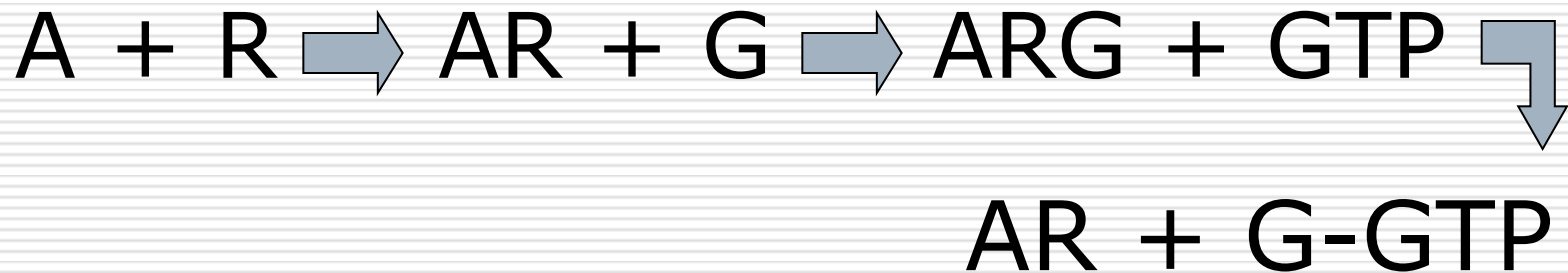


GI, vascular, bronchial, & ciliary smooth muscle: Relaxation.

Desenzitizace

- Po dlouhodobé stimulaci receptoru dochází k jeho desenzitizaci, kdy receptor disociuje z G-proteinu, což vede k zábraně další aktivace efektorových enzymů.
 - Mechanismy desenzitizace:
 - Fosforylace: může být řízena:
 - **second messenger kinázami** (heterologní desenzitizace) nebo non-agonist-specifická desenzitizace
 - **G-protein-coupled receptor kinázami (GRKs)**, které se vyznačují fosforylací pouze u receptorů obsazených agonisty, takže dochází k „pro agonistu-specifické“ neboli homologní desenzitizaci.
-

Heterologní desenzitizace



- G-GTP aktivuje AC

- AC aktivuje PKA $\rightarrow \beta AR-P$

\downarrow
 ~~βAR~~

α -Adrenoceptory

- ❑ α AR fungují jako most mezi sympatickým nervstvem a kardiovaskulárním systémem.
 - ❑ α_1 AR se exprimují v mnoha tkáních a hrají roli v mnoha regulačních procesech, např. při regulaci krevního tlaku.
 - ❑ Všechny subtypy α_1 adrenoceptorů jsou schopny aktivovat signalizaci Ca interakcí s G proteiny rodiny Gq, což vede k aktivaci fosfolipázy C (PLC) a k hydrolýze fosfoinozitol-4,5-bisfosfátu vázaného v membráně, což vede k tvorbě diacylglycerolu (DAG) a inositol-(1,4,5)-trisfosfátu [Ins(1,4,5)P₃].
 - ❑ α_2 AR: hladké svalové buňky cév, rostrální ventrolaterální medulla oblongata, nervová zakončení.
-

α -1-adrenergní receptory

- ❑ Jsou členy G protein-coupled receptorové superrodiny.
 - ❑ aktivují mitogenní odpovědi
 - ❑ regulují růst a proliferaci mnohých buněk.
 - ❑ Gen pro α -1D-adrenergní receptor obsahuje 2 exony a 1 intron mezi nimi, který rozděluje kódující sekvenci.
 - ❑ α (1A)- a α (1D)-adrenergní receptory ovlivňují zastavení fáze G(1)-S buněčného cyklu.
-

α -1A-adrenergní receptor ADRA1A

- Alternativní sestřih genu pro alfa – 1A adrenergní receptor vytváří 4 transkripční varianty, které kódují 4 různé izoformy s odlišnými C-konci, ale podobnými vaznými vlastnostmi pro ligandy.
-

α -1B adrenergní - receptor

ADRA1B

- ❑ α -1B-adrenergní receptor indukuje neoplastickou transformaci v některých buněčných liniích. Je proto považován za **protoonkogen**. Exprese α (1B)-adrenergního receptoru způsobuje progresi buněčného cyklu a může indukovat transformaci citlivých buněčných linií.
 - ❑ Obsahuje 2 exony a 1 velký intron (20 kb), který přerušuje kódující sekvenci.
-

α -2-adrenergní receptory

- Hrají kritickou roli v regulaci uvolnění neurotransmiterů ze sympatických nervů a z adrenergních neuronů v CNS
 - Podtyp α 2A inhibuje uvolnění transmitterů při vysokých stimulačních frekvencích, zatímco podtyp α 2C moduluje neurotransmisi při nižších hladinách nervové aktivity.
 - Gen pro podtyp α 2C neobsahuje introny.
-

α -2-adrenergní receptory

- ❑ α 2B subtyp je asociován s eIF-2B, protein pro výměnu guaninového nukleotidu, který se účastní v regulaci translace (posttranslačních úprav).
 - ❑ Polymorfní varianta (se ztrátou 3 kyselin glutamových z repeat elementu kyselin glutamových) má:
 - Sníženou fosforylaci a desenzitizaci řízenou G protein-coupled receptor kinázou.
 - Snížený bazální metabolický obrát u obézních.
 - Gen neobsahuje introny.
-

β -2-adrenergní receptory

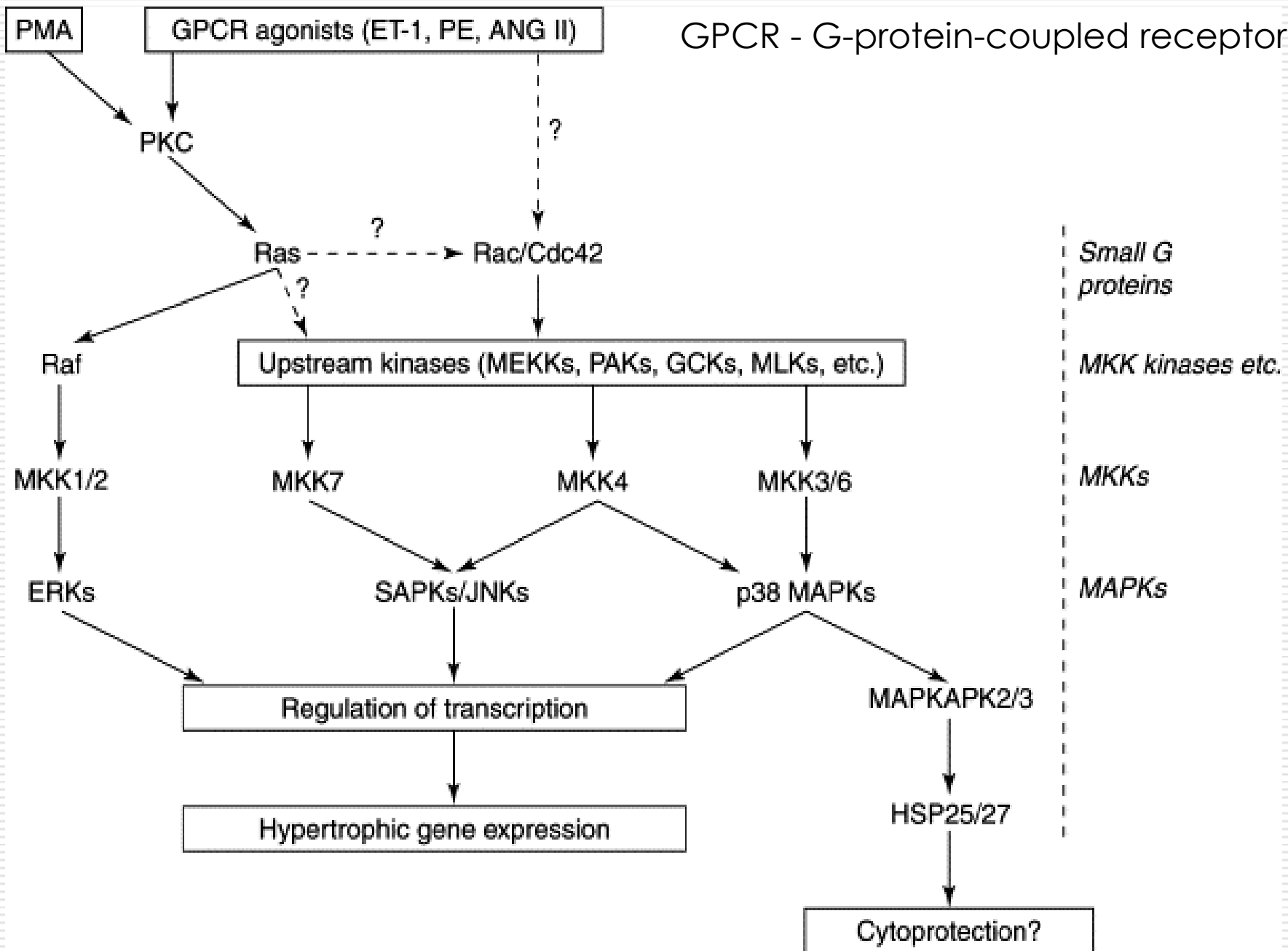
- Tento receptor je přímo spojen s jedním ze svých konečných efektorů, kalciovým kanálem třídy C typu L Ca(V).
 - Tento receptorově-kanálový komplex obsahuje také G protein, adenylát cyklázu, cAMP-dependentní kinázu a fosfatázu PP2A.
 - Gen neobsahuje introny.
 - Různé polymorfní formy genu, bodové mutace a downregulace tohoto genu jsou asociovány s nočním astmatem, obezitou a T2 DM.
-

β -3-adrenergní receptor (produkt genu ADRB3)

- Lokalizace v tukové tkáni
 - Účastní se regulace lipolýzy a termogeneze.
-

β -3-adrenergní receptor

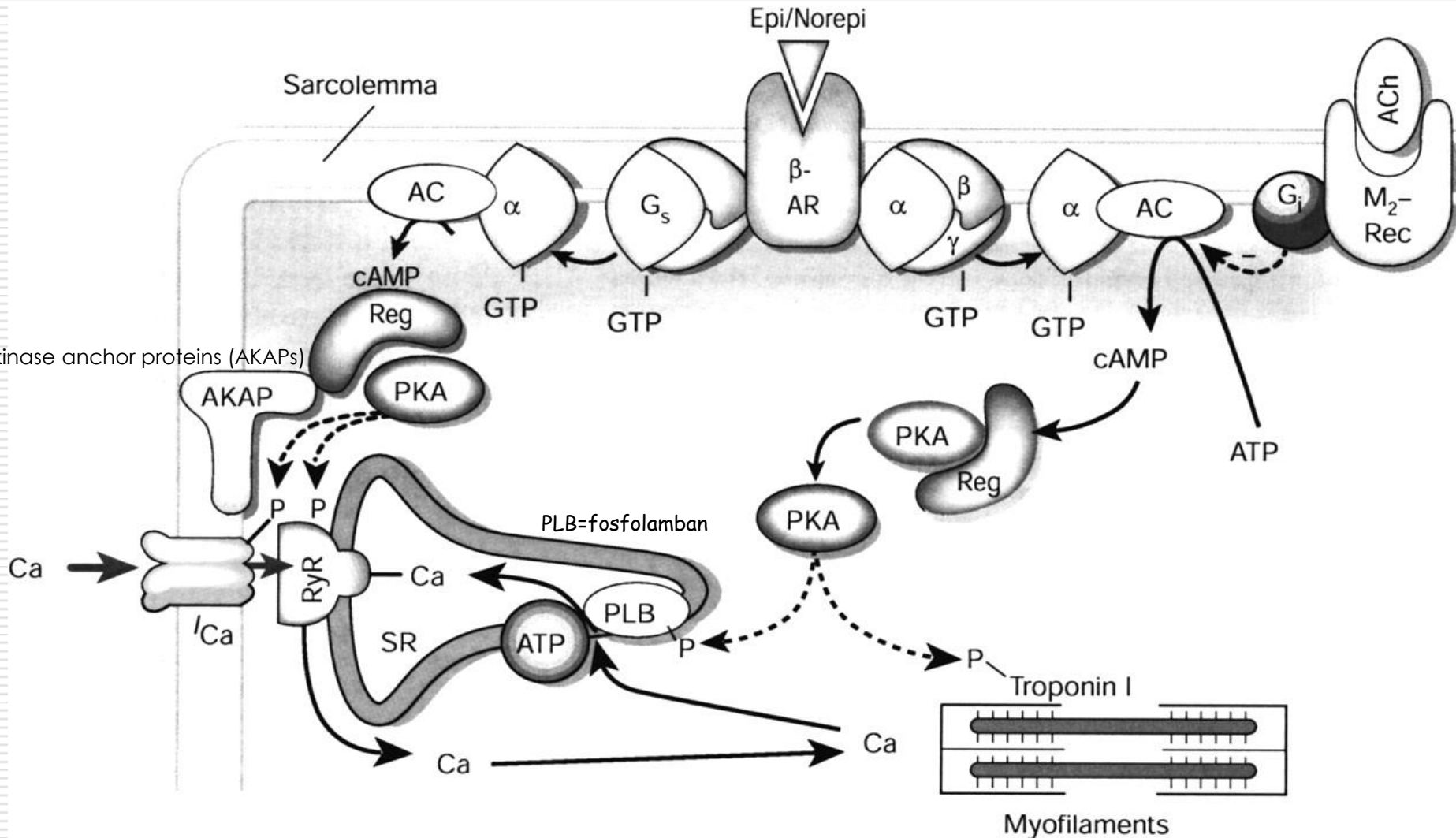
- ❑ Polymorfismy byly asociovány s typem 2 DM
 - ❑ β -3-adrenoceptory jsou exprimovány v endotelu lidských koronárních odporových arterií a účastní se adrenergní vazodilatace přes NO a hyperpolarizaci cév.
 - ❑ Polymorfismus Trp64Arg v genu pro β (3)-AR má snad vliv:
 - na uvolňování leptinu z tukové tkáně
 - na vznik inzulinové rezistence při redukci fetálního růstu
 - na nárůst centrální adipozity během metabolického syndromu
-



GPCR regulace (viz předchozí obrázek)

- ❑ GPCR regulace srdeční hypertrofie stimulací agonisty G-protein-coupled receptorů (GPCR) [např. endothelin 1 (ET-1), noradrenalin a angiotensin II (ANGII)] vede k aktivaci mnohých „downstream“ cest, včetně cest **extracelulárně regulovaných kináz (ERK)** a **stresem aktivovaných protein kináz (c-Jun N-terminální kinázy (SAP/JNK))**, které se účastní např. v signalizaci vedoucí k hypertrofii přetíženého myokardu.
- ❑ Stimulace Gq-coupled receptorů (např. angiotenzin-1 receptor AT1R) aktivuje malé G-proteiny **Ras mechanismem závislým na protein kináze C (PKC)**.
- ❑ Ras aktivuje cestu ERK a následně nepřímo aktivuje také JNK a p38 mitogenem-aktivované protein kinázy (MAPK), MEKK (MAPK Kinase Kinase), p21-aktivované kinázy (PAKs), kinázy germinálního centra (GCK), a kinázy mixovaných linií (MLK).
- ❑ ERK jsou aktivovány MAPK kinázami MKK1 a MKK2, SAPK/JNK jsou aktivovány pomocí MKK4 a MKK7 a p38 MAPK jsou aktivovány MKK3 a MKK6.
- ❑ MAPK potom fosforylují jiné kinázy a transkripční faktory, které se účastní v hypertrofickém růstu.
- ❑ Zkratky: cell division cycle 42 (Cdc42), a GTP binding protein; Rac: small GDP/GTP binding protein of the Ras family; PMA, phorbol-12-myristate-13-acetate, a phorbol ester.

Fosforylační cíle stimulace β -adrenergního receptoru během spřažení excitace/ kontrakce



Děkuji vám za pozornost

