

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor Molekulární biologie a biochemie organismů



Ivana Svobodová

Role GPCRs a jejich signálních systémů v kardioprotekci
The role of GPCRs and their signalling systems in cardioprotection

Bakalářská práce

Školitel: Doc. RNDr. Jiří Novotný, DSc.

Praha, 2019

Poděkování:

Ráda bych poděkovala doc. RNDr. Jiřímu Novotnému, DSc. za rady a trpělivost při vedení mé bakalářské práce, dále bych ráda poděkovala rodičům a kamarádům za podporu, zvláštní poděkování patří mé sestře Evě, která mi pomáhala s vypracováním obrázků.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze 9.5. 2019

Podpis:

ABSTRAKT

Receptory spřažené s G-proteiny (GPCRs) jsou rodinou membránových receptorů se stovkami členů, mnoho z nich se nachází v srdci, kde jsou jejich signální systémy zapojeny do regulace velké části buněčných pochodů. Důležitou rolí GPCRs je kardioprotekce při ischemii a následné reperfuzi, která je zprostředkována zejména tzv. RISK dráhou zahrnující kinázy signalizující pro přežití buňky a proti apoptóze. Ochranou srdce při ischemii/reperfuzi se může předejít nevratným poškozením srdce, jako je infarkt myokardu nebo poruchy srdeční funkce vedoucí k selhání srdce. GPCRs regulují řadu procesů spojené s patofyziologií selhávajícího srdce – hypertrofie, fibróza, ztráta srdeční funkce. Porozumění roli jednotlivých receptorů v těchto kardioprotektivních i kardiotoxických procesech je nezbytné k vývoji nových léčiv.

Klíčová slova: GPCRs, kardioprotekce, RISK dráha, ischemicko-reperfuzní poškození, apoptóza

ABSTRACT

G protein-coupled receptors (GPCRs) are a family of membrane receptors with hundreds of members, many of them present in the heart, where their signalling systems are involved in regulation of many cellular processes. An important role of GPCRs is the cardioprotection against cardiac ischemia-reperfusion injury, which mainly involves the so-called RISK pathway containing of kinases signalling for cell survival and against apoptosis. By protecting the heart during ischemia/reperfusion they can prevent irreversible cardiac injury, including myocardial infarction or cardiac dysfunctions, which can lead to heart failure. GPCRs regulate many processes linked to pathophysiology of heart failure – hypertrophy, fibrosis, loss of cardiac function. Understanding the role of individual receptors in these cardioprotective and cardiotoxic processes is essential for the development of new drugs.

Key words: GPCRs, cardioprotection, RISK pathway, ischemia-reperfusion injury, apoptosis

ZKRATKY

ACE – angiotenzin konvertující enzym

Akt – proteinkináza B

AMP – adenosinmonofosfát

AngII – angiotenzin II

ANT – přenašeč adeninových nukleotidů
(adenine nucleotide translocator)

ATP – adenosintrifosfát

ARB – blokátor receptorů pro angiotenzin II
(angiotensin II receptor blocker)

Bad – promotor buněčné smrti asociovaný
s Bcl-2 (Bcl-2-associated death promoter)

Bax – protein X asociovaný s Bcl-2 (Bcl-2-
associated X protein)

Bcl-2 – název podle chromozomální
translokace v B-lymfocytech (B-cell
lymphoma 2)

Bcl-xL – název podle chromozomální
translokace v B-lymfocytech (B-cell
lymphoma-extra large)

CaMKII – kalmodulin-dependantní kináza II

cAMP – cyklický adenosinmonofosfát

c-Fos – onkogen pojmenovaný po nádoru,
kde byl objeven (cellular-FBJ osteosarcoma
oncogene)

cGMP – cyklický guanosinmonofosfát

DNA – deoxyribonukleová kyselina
(deoxyribonucleic acid)

eNOS – endoteliální syntáza oxidu
dusnatého (endothelial nitric oxide
synthase)

EGFR – receptor pro epidermální růstový
faktor (epidermal growth factor receptor)

EPAC – výměnný faktor aktivovaný cAMP
(exchange protein directly activated by
cAMP)

ERK – kináza regulovaná extracelulárním
signálem (extracellular signal-regulated
kinase)

FLICE – kaspáza 8

FLIP – inhibiční protein FLICE (FLICE-
inhibitory protein)

FOXO3a – transkripční faktor z rodiny
obsahují forkhead doménu (forkhead box
O3a)

GAP – protein aktivující GTPázu (GTPase-
activating protein)

GC – guanylátcykláza

GDP – guanosindifosfát

GEF – faktor vyměňující guanosin (guanine
nucleotide exchange factor)

GIRK – dovnitř usměřující K⁺ kanály
spřažené s G proteiny (G protein-coupled
inwardly-rectifying K⁺ channel)

GPCR – receptor spřažený s G proteiny (G
protein-coupled receptor)

GPER – estrogenový receptor spřažený s G-
proteinem (G-protein-coupled estrogen
receptor)

GRK – kináza receptorů spřažených s G-
proteiny

GTP – guanosintrifosfát

DAG – diacylglycerol
HB-EGF – růstový faktor podobný EGF
vázající heparin (heparin-binding EGF-like
growth factor)
IP₃ – inositol-1,4,5-trisfosfát
JAK – Janus kináza
JNK – c-Jun N-terminální kináza
MAPK – mitogenem aktivovaná
proteinkináza (mitogen-activated protein
kinase)
MEK – MAPK/ERK kináza
mK_{ATP} – mitochondriální K⁺ kanály řízené
ATP
mPTP – mitochondriální pór přechodné
propustnosti (m. permeability transition
pore)
mTORC2 – savčí komplex cílený
rapamycinem 2 (mammalian target of
rapamycin complex 2)
NOS – syntáza oxidu dusnatého (nitric oxide
synthase)
p90^{rsk} – p90 ribozomální s6 kináza
PDE – fosfodiesteráza (phosphodiesterase)
PDK1 – kináza závislá na fosfoinositidech 1
(phosphoinositide-dependent kinase-1)
PDZ doména – název podle počátečních
písmen prvních proteinů, ve kterých byla
objevena (PSD95, Dlg-1, zo-1)
PH doména – doména pleckstrinové
homologie (pleckstrin homology domain)
PI3K – fosfatidylinositol-3-kináza
PiC – fosfátový přenašeč (phosphate carrier)

PKA – proteinkináza A
PKC – proteinkináza C
PKG – proteinkináza G
PLC – fosfolipáza C
RISK – kináza chránící před poškozením
vzniklým při reperfuzi (reperfusion injury
salvage kinase)
ROS – reaktivní formy kyslíku (reactive
oxygen species)
RyR2 – ryanodinový receptor 2
SAFE – zvýšení faktoru pro přežití (survivor
activating factor enhancement)
SERCA – Ca²⁺ ATPáza
sarko/endoplazmatického retikula
(sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase)
SR – sarkoplazmatické retikulum
Src – protoonkogenní tyrosinová
proteinkináza (proto-oncogene tyrosine-
protein kinase)
STAT3 – převaděč signálu a aktivátor
transkripce 3 (signal transducer and
activator of transcription 3)
TNF α – faktor nádorové nekrózy α (tumor
necrosis factor α)

OBSAH

1. Úvod.....	Chyba! Záložka není definována.
2. Ischemie a reperfuze	1
2.1. Ischemický conditioning	2
2.2. Zprostředkovatelé ischemicko-reperfuzního srdečního poškození	3
2.2.1. Nahromadění Ca ²⁺ iontů v buňce	3
2.2.2. Oxidativní stres	3
2.2.3. Změny PH	4
2.2.4. Mitochondriální pór přechodné propustnosti	4
3. Mechanismy kardioprotekce.....	5
3.1. RISK dráha	5
3.1.1. GSK-3β.....	7
3.1.2. Dráha zahrnující NOS, PKG, PKC, mK _{ATP} kanály	7
3.1.3. Apoptotické dráhy	7
3.1.4. Transkripce.....	8
3.2. SAFE dráha	8
3.3. Oxidativní stres.....	8
4. Receptory spřažené s G-proteiny.....	9
4.1. Signalizace zprostředkovaná GPCRs	9
4.1.1. Signalizace závislá na G-proteinech	9
4.1.2. Signalizace nezávislá na G-proteinech	10
5. Role GPCRS v kardioprotekci	11
5.1. Aktivace kináz RISK dráhy.....	11
5.2. Tvorba signalozomu s efekty kardioprotekce.....	11
5.3. Signalizace závislá na ligandu	11
6. Role konkrétních GPCRS v kardioprotekci	12

6.1.	β -adrenergní receptory	12
6.1.1.	Rozdíly v β_1 - a β_2 -adrenergní signalizaci	12
6.1.2.	β -adrenergní signalizace a ischemie/reperfuze	13
6.1.3.	β -adrenergní signalizace a srdeční selhání	14
6.2.	Acetylcholinové muskarinové receptory	15
6.2.1.	Muskarinové receptory a kardioprotekce	15
6.3.	Adenosinové receptory	16
6.3.1.	Adenosinové receptory a ischemie/reperfuze	16
6.3.2.	Adenosinové receptory a selhání srdce.....	17
6.3.	Opioidní receptory	17
6.3.1.	δ - a κ -opioindní receptory a ischemie/reperfuze	18
6.3.2.	μ -opioindní receptory a ischemie/reperfuze.....	18
6.4.	Bradykininové receptory	18
6.4.1.	Bradykininové receptory B ₂ a ischemie/reperfuze	19
6.5.	Receptory pro angiotenzin II	20
6.5.1.	AngII receptory a jejich význam v srdci.....	20
6.6.	Estrogenový receptor	21
6.6.1.	Estrogenový receptor GPER a ischemie/reperfuze.....	21
7.	Závěr	22
8.	Použitá literatura.....	23

1. ÚVOD

Kardiovaskulární choroby jsou celosvětově nejčastější příčinou smrti, v roce 2016 měly na svědomí téměř třetinu všech úmrtí (WHO, <https://www.who.int/>). Proto je výzkum soustředící se na zvýšení odolnosti kardiovaskulárního systému proti těmto nemocem tak důležitý.

Srdce je schopné se adaptovat na různé podmínky a chránit tak svou funkci. Příkladem je předtrénování srdce na ischemii, kdy krátkodobé vystavení srdce ischemii vede k menšímu srdečnímu poškození při následné dlouhodobé ischemii (Murry et al. 1986). Některé adaptace mohou ale přinést dlouhodobě více škody než užitku, takovou adaptací je například hypertrofie srdce (zejména levé komory), která chrání srdce před stresem vyvíjeným na srdeční stěnu v důsledku větší srdeční zátěže, ale z celkového a dlouhodobého hlediska má negativní vliv na kontraktilitu srdce a na plnění srdce (Parmley 1985).

GPCRs mají velký podíl na srdeční signalizaci, a proto není překvapením, že jsou zapojené do zmíněných adaptivních procesů. Řada GPCRs jsou tzv. sirotčí receptory a čekají na objev svého ligandu. Bližší porozumění srdečním signálním systémům spojených s GPCRs by nám mohlo umožnit objevit nové a účinnější způsoby léčby srdečních onemocnění.

Cílem této práce je shrnout informace o nejdůležitějších kardioprotektivních mechanismech zprostředkovaných GPCRs. Důraz bude kladen na mechanismy, které mohou zabránit poškození vzniklému při ischemii/reperfuzi, a při infarktu myokardu, protože tato poškození jsou příčinou dalších srdečních onemocnění, zejména selhání srdce. Dále se budu věnovat konkrétním příkladům receptorů, které se na těchto mechanismech podílí, a také příkladům receptorů, které se podílí na patofyziologických stavech srdce – např. ztráta srdečních funkcí, hypertrofie.

2. ISCHEMIE A REPERFUZE

Ischemií myokardu nebo také ischemickou chorobou srdeční se rozumí nedokrvení myokardu. Snížený průtok krve vede k nedostatečnému zásobení srdce kyslíkem (hypoxii) a živinami a k hromadění zplodin metabolismu. Obzvláště zátěžové pro ischemické srdce jsou stresové situace jako například fyzická aktivita, kdy je potřeba zvýšit výkon srdce, ale nedostatečné množství kyslíku a s tím spojený nedostatek energie to neumožní. To se může projevit bolestí na hrudi, což je typické pro anginu pectoris – jednu z forem ischemické choroby srdeční. Léčba zahrnuje reperfuzi, což je obnovení krevního oběhu v postižené tkáni. Důsledkem ischemie i následné reperfuze dochází k poškození srdce zahrnující poruchy kontraktility, arytmii a odumření srdeční tkáně (infarkt myokardu). K odumření tkáně při ischemii/reperfuzi dochází nekrózou i apoptózou (Gottlieb et al. 1994; Kajstura et al. 1996). Nekróza je patologická buněčná smrt, kdy je narušena

integrita buněčné membrány, molekuly uvnitř buňky se vylijí do okolí, to vyvolá zánětlivou reakci a poškozuje okolní buňky. Apoptóza je programovaná buněčná smrt, vyžaduje ATP a buňka se smršťuje do apoptotických tělísek, které nevyvolávají zánět. Přeživší buňky, které byly vystaveny ischemickému stresu, mohou mít poškozenou buněčnou mašinerii natolik, že je narušena srdeční funkce a srdce není schopné zásobit všechny orgány krevním oběhem. Ischemická choroba srdeční je tak jednou z příčin srdečního selhání.

2.1. ISCHEMICKÝ CONDITIONING

V roce 1986 bylo poprvé popsáno, že se srdce dokáže přizpůsobit a zmírnit poškození po dlouhodobé ischemii/reperfuzi vystavením krátkodobé ischemii/reperfuzi (Murry et al. 1986). Tento jev se nazývá ischemický preconditioning, česky by se dalo říci předtřénování. Tento jev není specifický pouze pro srdce, ale i pro jiné orgány včetně plic (Li et al. 1999) nebo ledvin (Cochrane et al. 1999). Při ischemii jsou ischemickou tkání vylučovány různé mediátory, které spouští nebo přispívají k přizpůsobení ischemii; jsou to např. katecholaminy, opioidní peptidy, bradykinin nebo adenosin.

Existuje několik typů conditioningu – preconditioning, postconditioning a conditioning na dálku. Při preconditioningu je srdce opakovaně vystaveno krátkodobé ischemii před dlouhodobou ischemií. Ischemický preconditioning má dvě fáze – časnou (několik minut až 3 hodiny po krátkodobé ischemii) (Murry et al. 1986) a pozdní (24-72 hodin po krátkodobé ischemii) (Kuzuya et al. 1993). Z definice ischemického preconditioningu vyplývá, že musíme předvídat, kdy nastane dlouhodobá ischemie, a tak se tato kardioprotekce dá v praxi využít pouze omezeně, například u provádění bypassu na koronární arterii (Yellon et al. 1993). Při postconditioningu je srdce opakovaně vystaveno krátkodobé ischemii těsně po dlouhodobé ischemii (Zhao et al. 2003). Při conditioningu na dálku je céva, tkáň nebo orgán jiný než srdce vystaven krátkodobé ischemii před, během nebo po dlouhodobé ischemii srdce (Gho et al. 1996; Przyklenk et al. 1993). Kardioprotektivní účinky conditioningu na dálku mohou spouštět i jiné stimuly než ischemie vzdálené tkáně, např. aplikace kapsaicinového krému u myši před dlouhodobou ischemií zmenšila velikost infarktu myokardu (Jones et al. 2009). Nociceptory v tomto případě spustí neurogenní odpověď, na jejímž konci je aktivace sympatetických srdečních nervů. Z nervů sympatiku je pak uvolněn noradrenalin a bradykinin.

2.2. ZPROSTŘEDKOVATELÉ ISCHEMICKO-REPERFUZNÍHO SRDEČNÍHO POŠKOZENÍ

Ještě dříve, než budou představeny mechanismy kardioprotekce, je důležité ukázat, jak ischemie/reperfuze vede k poškození srdce. Hlavními zprostředkovateli poškození jsou nahromadění Ca^{2+} iontů v buňce, oxidativní stres a změna pH po ischemii.

2.2.1. NAHROMADĚNÍ Ca^{2+} IONTŮ V BUŇCE

Za hypoxických podmínek buňka omezí oxidativní fosforylaci, což je kompenzováno větší mírou anaerobní glykolýzy s nižším energetickým výnosem. To vede k postupnému vyčerpání zásob ATP a k okyselení způsobenému produkcí laktátu a únikem protonů z acidických organel, například z lysozomů (Bronk a Gores 1991). Na^+/H^+ antiportér transportuje nadbytek protonů z buňky (Karmazyn 1988), důsledkem je přebytek Na^+ iontů uvnitř. Na/K -ATPáza kvůli nedostatku ATP nestačí na odstraňování nadbytku Na^+ iontů z buňky, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ antiportér začne fungovat v opačném směru. Následná zvýšená koncentrace Ca^{2+} iontů uvnitř buňky má řadu negativních účinků. Při reperfuzi Ca^{2+} ionty aktivují cysteinovou proteázu kalpain, která mimo jiné štěpí proteiny cytoskeletu kotvící Na/K -ATPázu, což vede k narušení její funkce a tím ke zpoždění návratu iontové rovnováhy po ischemii (Inserete et al. 2005). Dále Ca^{2+} ionty otevírají mitochondriální póry přechodné propustnosti (mPTP) (Weiss et al. 2003), což ve většině případů vede ke smrti buňky. Vazbou velkého množství vyplavených Ca^{2+} iontů z organel na troponin C může dojít k hyperkontrakci (Ruiz-Meana et al. 2007) a k následné nekróze buněk (Barrabés et al. 1996). Reperfuzi charakterizují oscilace v koncentraci Ca^{2+} iontů, které jsou způsobené cyklickým pumpováním a následným výlevem Ca^{2+} iontů ze SR, a mohou vyvolat arytmie (Kockskämper a Blatter 2002).

2.2.2. OXIDATIVNÍ STRES

Oxidativní stres se projevuje nadměrnou tvorbou reaktivních forem kyslíku (ROS), jejichž významným zdrojem je mitochondriální dýchací řetězec, především komplex I a III (Nohl a Jordan 1986; Takeshige a Minakami 1979). Za normálních podmínek je při respiraci 1-2 % kyslíku přeměněno v superoxidové radikály (Boveris a Chance 1973) a buňka je schopná je eliminovat, protože disponuje řadou antioxidantních enzymů, které mění ROS v H_2O_2 a dále ve vodu. Obnovení funkce dýchacího řetězce při reperfuzi je spojeno s náhlou vysokou produkcí reaktivních forem kyslíku (ROS) (Zweier et al. 1987). Příčinou může být poškozený dýchací řetězec nebo dysfunkce antioxidantních enzymů po ischemii (Guarnieri et al. 1979). Pokud není H_2O_2 přeměněn na vodu, může s pomocí kovových iontů dát vznik reaktivnějším ROS, zejména

hydroxylovému radikálu (McCord a Day 1978). ROS způsobují oxidativní poškození DNA, denaturaci enzymů a jiných proteinů a peroxidaci lipidů. Mohou tedy svými účinky výrazně podpořit nebo přímo vyvolat buněčnou smrt.

2.2.3. ZMĚNY pH

Produkce laktátu a únik protonů z lysozomů značně okyselují buňku (Bronk a Gores 1991). Acidóza jako přirozená odpověď na hypoxické podmínky má ochranné účinky (Bond et al. 1991), přispívá tomu inhibice otevírání mPTPs, snížení aktivity lytických enzymů (např. proteázy kalpain) v suboptimálním pH (Harrison et al. 1991; Maddock et al. 2005) a snížení citlivosti myofibril k Ca^{2+} (Blanchard a Solaro 1984). Po reperfuzi se již buňka dále neokyseluje a po vyplavení laktátu a vyčerpání protonů se hodnoty pH vrací do fyziologických hodnot. To odstraní inhibiční efekt nízkého pH a umožní otevření mPTPs, hyperkontrakci myocytu a poškození buňky lytickými enzymy. Spolu s vystavením buňky vysokým koncentracím Ca^{2+} iontů a ROS může obnova pH nevratně poškodit buněčné proteiny, což se může projevit poruchami kontraktility a jinými oslabeními srdeční funkce.

2.2.4. MITOCHONDRIÁLNÍ PÓR PŘECHODNÉ PROPUSTNOSTI

Všechny výše zmíněné faktory mají společné to, že napomáhají otevření mitochondriálního póru přechodné propustnosti (mPTP), neselektivnímu kanálu, který se nachází na vnitřní membráně mitochondrie. Inhibice jeho otevírání je hlavním ochranným efektem několika drah zprostředkujících kardioprotektivní působení ischemického conditioningu. Komponenty mPTP jsou předmětem debat, ale pravděpodobně zahrnují F_0F_1 ATP syntázu (Giorgio et al. 2013), přenašeč adeninových nukleotidů (ANT), fosfátový přenašeč (P_iC), porin ve vnější mitochondriální membráně a další (Beutner et al. 1998). Dlouhodobé otevření mPTP je regulováno matrixovým proteinem cyklofilinem D a Ca^{2+} ionty. Většina modelů předpokládá, že cyklofilin D reguluje pór vazbou k ANT (Vyssokikh et al. 2001), ale interaguje také s ATP syntázou (Giorgio et al. 2009) i P_iC (Leung et al. 2008). Vazba cyklofilinu D umožní otevření póru prostřednictvím Ca^{2+} iontů v matrix (Connern a Halestrap 1994; Hunter et al. 1976). Jejich koncentrace v matrix je dynamická a mění se v závislosti na koncentraci v cytosolu (Rizzuto et al. 1998). Za přesun většiny Ca^{2+} iontů mezi matrix a cytosolem je odpovědný mitochondriální Ca^{2+} uniportér (Kirichok et al. 2004). Při běžném (velmi negativním) membránovém potenciálu proudí Ca^{2+} ionty do matrix, kde se nachází v několikanásobně vyšší koncentraci než v cytosolu (Rottenberg a Scarpa 1974). Koncentrace Ca^{2+} v matrix potřebná k otevření mPTP může být snížena účinkem dalších faktorů, např. oxidativního stresu, zvýšeného pH, koncentrace fosfátu a dalších. Póry se otevírají až

při reperfuzi, ačkoli je již při ischemii zvýšená koncentrace Ca^{2+} . Právě další faktory typické pro ischemii, jako jsou nízké hodnoty pH a nízká produkce reaktivních forem kyslíku (ROS), efektivně udržují mPTP zavřené (Qian et al. 1997). Naproti tomu děje spojené s reperfuzí, jako je obnovení pH do původních hodnot a produkce ROS, zvýší citlivost mPTP na Ca^{2+} a způsobí jejich otevření.

Při dlouhodobém otevření mPTPs dochází k propouštění iontů, což vede k depolarizaci membrány a k výlevu Ca^{2+} iontů z matrix mitochondrie do cytosolu, a to při dostačujícím množství ATP a obnovujícím se pH může způsobit hyperkontrakci myocytu (Ruiz-Meana et al. 2007). F_0F_1 ATP syntáza bez potřebného protonového gradientu začne pracovat v opačném směru, hydrolyzuje ATP místo jeho syntézy. Není-li buňka schopná produkovat dostatečné množství ATP, aby se udržela naživu, dojde ke smrti buňky nekrózou. Dlouhodobé otevření mPTP také způsobí vtok vody, která přichází spolu s ionty do matrix a také ji žene dovnitř vysoký onkotický tlak matrixových proteinů. Obsah vnitřní membrány je větší než obsah membrány vnější, a tak může zvětšování objemu matrix vést až k narušení vnější membrány a nevratnému poškození mitochondrie. Z mezimembránového prostoru se vylijí do cytosolu apoptotické signální molekuly a může dojít k apoptóze (Weiss et al. 2003).

3. MECHANISMY KARDIOPROTEKCE

Existuje několik signálních drah, které zprostředkovávají kardioprotekci. Jejich společným konečným efektem je zejména ochrana mitochondrií. Zachování zdravých a funkčních mitochondrií značně zvyšuje šanci na přežití buňky. V případě ischemie/reperfuze to znamená menší rozsah infarktu myokardu. U přeživších myocytů tyto mechanismy přispívají k zachování nebo k obnově funkčnosti, např. k obnově kontraktility.

3.1. RISK DRÁHA

Ischemický conditioning spouští tzv. RISK dráhu (Obrázek 1), kterou mohou spustit také signální molekuly, receptory pro řadu těchto látek jsou GPCRs. Dráha zahrnuje kinázy signalizující pro přežití buňky a proti apoptóze, konkrétně dvě spojené kinázové kaskády PI3K-Akt a MEK1-ERK1/2 (Hausenloy et al. 2005).

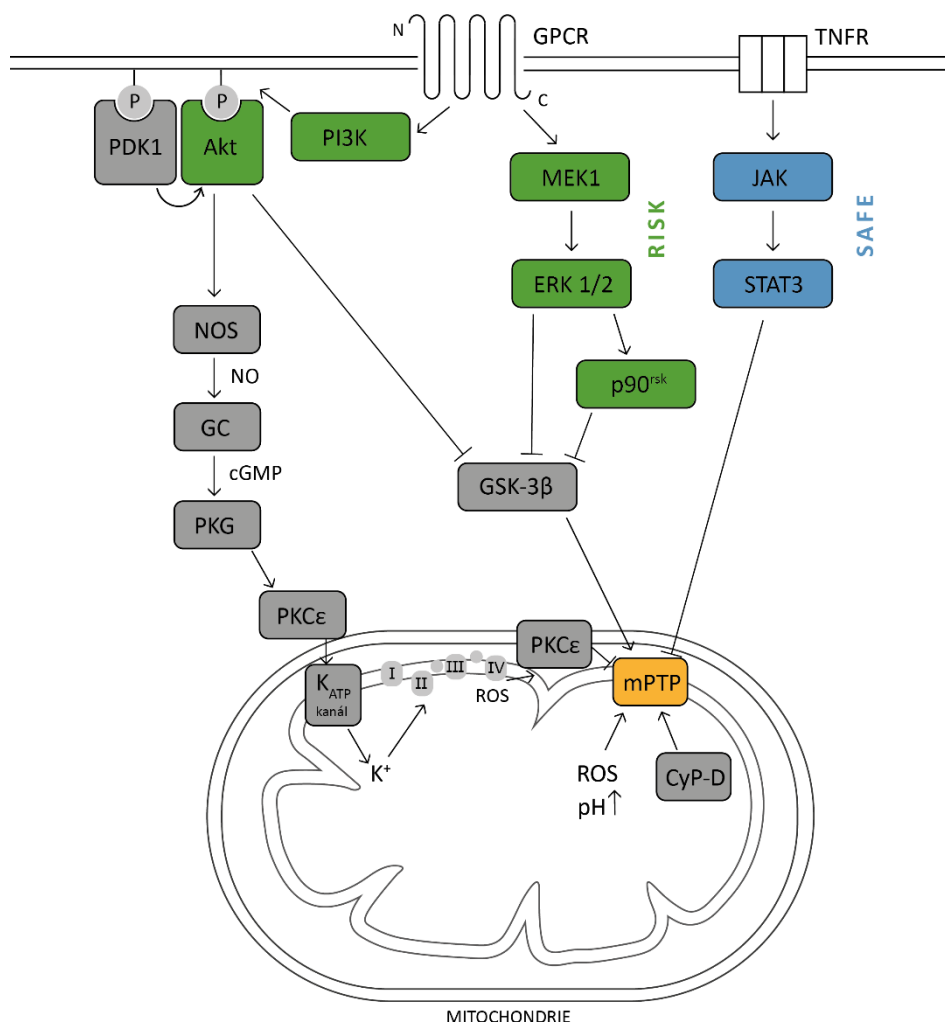
PI3K-Akt

Fosfatidylinositol-3-kináza (PI3K) fosforyluje hydroxyl na třetí pozici fosfatidylinositolu, proteinkináza B (Akt) se naváže na vzniklý $\text{PI}(3,4,5)\text{P}_3$ prostřednictvím PH domény. Další navázaná kináza s PH doménou je PDK1, která aktivuje Akt fosforylací (Downward 1998).

Pro plnou aktivaci je potřeba fosforylace Akt komplexem mTORC2 (Sarbassov et al. 2005). Akt se po aktivaci opět přesunuje do cytoplazmy.

MEK1-ERK1/2

Kinázy regulované extracelulárním signálem 1/2 (ERK1/2) patří do rodiny proteinkináz aktivovaných mitogenem (MAPK). MAP kinázy zahrnují kinázy ERK, c-Jun-N-terminální kinázy (JNK) a p38 MAP kinázu. Aktivace ERK1/2 kináz při ischemii/reperfuzi je obecně považována za antiapoptotickou a prospěšnou, zatímco aktivace MAP kináz p38 a JNK je obecně považována za proapoptotickou a zhoršující poškození (Yue et al. 2000), ale existují i výsledky nasvědčující opaku (Andreka et al. 2001; Craig et al. 2000). Role MAP kináz (včetně ERK1/2) je komplexní, záleží na tom, kdy a jak jsou aktivovány, a také na jimi aktivovaných substrátech, kterých mají mnoho.



Obrázek 1 Schéma hlavních drah zprostředkujících kardioprotekci ischemického conditioningu

Kinázy ERK1/2 jsou aktivované kinázou MEK1, ERK1/2 dále aktivují kinázu p90^{rsk}. Kinázy Akt, ERK1/2 a p90^{rsk} fosforylují mnohé substráty, ty nejdůležitější pro kardioprotekci jsou rozebrány níže.

3.1.1. GSK-3B

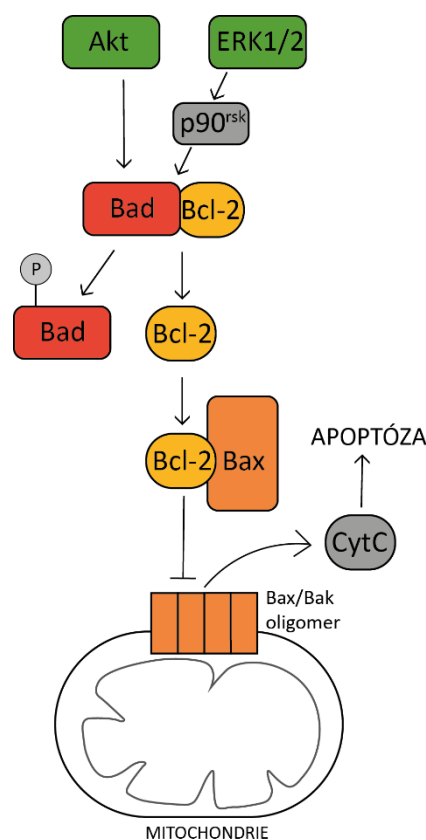
Kináza glykogensyntázy-3 β reguluje mnoho buněčných pochodů, za normálních podmínek je aktivní. Kinázy Akt, ERK1/2 a p90^{rsk} GSK-3 β fosforylují a tím ji inhibují (Cross et al. 1995; Ding et al. 2005; Rasola et al. 2010). V kontextu kardioprotekce je důležité, že inhibice GSK-3 β zabraňuje otevírání mPTP (Juhászova et al. 2004). Fosforylace cyklofilinu D kinázou GSK-3 β může napomáhat vazbě cyklofilinu k póru, a proto inhibice GSK-3 β zabraňuje otevření pórů (Rasola et al. 2010).

3.1.2. DRÁHA ZAHRNÚJÍCÍ NOS, PKG, PKC, MK_{ATP} KANÁLY

Akt dále aktivuje endoteliální syntázu oxidu dusnatého (eNOS) (Krieg et al. 2004). Oxid dusnatý aktivuje guanylátcyklázu, která prostřednictvím produkce cGMP aktivuje proteinkinázu G (PKG) (Costa et al. 2005). Proteinkináza C ϵ (PKC ϵ) aktivovaná PKG otevírá mitochondriální K⁺ kanály řízené ATP (mK_{ATP}) na vnitřní membráně mitochondrie, které jsou důležité zejména pro časný i pozdní preconditioning (Grover et al. 1989; Jabůrek et al. 2006). Pravděpodobně stejnou roli zde hrají K⁺ kanály řízené Ca²⁺ (Cao et al. 2005; Frankenreiter et al. 2017). Odlišná PKC ϵ aktivovaná ROS se nachází v signalizační kaskádě za mK_{ATP} kanály, kde inhibuje otevírání mPTP (Costa et al. 2006). Produkce cGMP také snižuje citlivost myofibril k Ca²⁺ (Shah et al. 1994) a aktivace PKG způsobí zpoždění fosforylace fosfolambanu (inhibitoru pumpy SERCA2) kinázami PKA a CaMKII (Bibli et al. 2015; Inserte et al. 2014), a tím zabrání oscilacím koncentrace Ca²⁺ iontů a poškozením s nimi spojenými.

3.1.3. APOPTOTICKÉ DRÁHY

Akt i ERK1/2 dále napomáhají přežití buňky inhibicí vnitřních apoptotických drah (Obrázek 2). Kinázy Akt a p90^{rsk} fosforylují proapoptotický protein Bad, což mu znemožní inhibici antiapoptotických proteinů Bcl-2 a Bcl-xL (Datta et al. 1997; Scheid et al. 1999). Volné Bcl-2 a Bcl-xL vyvazují



Obrázek 2 Schéma apoptotických drah inhibovaných kinázami RISK dráhy

proapoptotický protein Bax a tím zabrání tvorbě apoptotického póru a vylití cytochromu c z mezimembránového prostoru mitochondrie (Zong et al. 2001). Cytochrom c v cytosolu zprostředkuje tvorbu apoptozomu a aktivaci kaspáz (Li et al. 1997).

3.1.4. TRANSKRIPCE

ERK1/2 se po přesunu do jádra účastní regulace transkripce fosforylací transkripčních faktorů a jiných regulátorů transkripce. Je to například rodina faktorů ternárního komplexu a transkripční faktor c-Fos (Yoon a Seger 2006). Transkribované geny jsou odpovědné za proliferaci a přežití buněk (Dhillon et al. 2007). Zejména pro pozdní preconditioning, který zprostředkovává ochranu nejdříve po 24 hodinách po ischemii, by mohly být důležité změny transkripce, jejichž výsledek se často projeví až po nějaké době. Pro pozdní preconditioning je důležitá aktivace MAPK drah – p38 a ERK1/2 (Fryer et al. 2001a), a tak je možné, že zprostředkovávají transkripci potřebných genů.

Akt deaktivuje transkripční faktor FOXO3a, jehož fosforylace znemožní přesun do jádra. FOXO3a napomáhá transkripci genu pro Fas ligand, který přispívá vyvolání apoptóze a inhibuje transkripci antiapoptotického proteinu FLIP (Brunet et al. 1999). Aktivita Akt také zvyšuje expresi kinázy Pim-1, která má kardioprotektivní účinky velmi podobné účinkům Akt. Zvýšená aktivita Akt u myši s delecí genu pro Pim-1 postrádala kardioprotektivní účinky, kináza Pim-1 je tedy důležitým článkem dráhy (Muraski et al. 2007).

3.2. SAFE DRÁHA

Další dráhou zprostředkující ischemický conditioning je SAFE dráha (Obrázek 1), která je aktivována také TNF α (Lecour et al. 2005). Aktivovaný receptor předá signál tyrosinovým kinázám JAK, které fosforylují mitochondriální STAT3 a pravděpodobně tím zajistí jeho přesun do mitochondrie. V mitochondrii STAT3 moduluje funkci dýchacího řetězce, produkci ROS (Szczepanek et al. 2011) a inhibuje otevírání mPTP asociací s cyklofilinem D (Meier et al. 2017). Mezi RISK a SAFE dráhou probíhá crosstalk, proteiny SAFE dráhy interagují s kinázou PI3K a Akt (Gross et al. 2006). Fosforylace mitochondriálního STAT3 ERK kinázou reguluje jeho funkce (Gough et al. 2013).

3.3. OXIDATIVNÍ STRES

Oxidativní stres byl již zmíněn jako zprostředkovatel poškození vzniklého při ischemii/reperfuzi. Po objevu preconditioningu se ovšem ukázalo, že ROS vznikající při hypoxických podmínkách v mitochondrii vyvolávají ochranný efekt spojený s časným i pozdním preconditioningem (Tang et al. 2002; Vanden Hoek et al. 1998). ROS aktivují proteinkinázu C ϵ , která inhibuje otevírání mPTP a tím chrání mitochondrie (Costa et al. 2006).

Prostřednictvím aktivace Src a Ras proteinů ROS spouští dráhu MEK-ERK1/2 a s ní spojené antiapoptotické dráhy (Aikawa et al. 1997).

Kardioprotektivní účinek otevření mK_{ATP} kanálů je také založen na preconditioningu pomocí ROS. Při otevření mK_{ATP} kanálů se vtokem iontů spolu s vodou mírně zvětšuje matrix, to vede k podpoře dýchacího řetězce, zvýšení pH v matrix a ke zvýšené produkci ROS (Andrukhiv et al. 2006), které aktivují $PKC\epsilon$ inhibující otevírání mPTPs nebo by mohly aktivovat jinou $PKC\epsilon$, která fosforylací opět otevírá mK_{ATP} kanály, a vytvořit tak pozitivní zpětnou vazbu, jež by mohla být podstatou paměti preconditioningu (Costa a Garlid 2008).

4. RECEPTORY SPŘAŽENÉ S G-PROTEINY

Značná část transmembránové komunikace buňky s okolím u eukaryot probíhá přes signalizaci zprostředkovanou receptory spřaženými s G-proteiny (GPCRs). GPCRs jsou také nazývány 7TM receptory, tento název odráží jejich typickou strukturu obsahující 7 hydrofobních transmembránových úseků. N-konec se nachází extracelulárně a C-konec intracelulárně. Receptor může být aktivován neurotransmiterem, hormonem nebo jinou signální molekulou.

4.1. SIGNALIZACE ZPROSTŘEDKOVANÁ GPCRs

4.1.1. SIGNALIZACE ZÁVISLÁ NA G-PROTEINECH

Signální systém se skládá z receptoru, heterotrimerního G-proteinu a efektoru, který převádí extracelulární signál na intracelulární (Gilman 1987). Po navázání ligandů na jejich příslušný GPCR dojde ke změně jeho konformace a k asociaci s G-proteinem, který se nachází intracelulárně na vnitřní straně membrány. Heterotrimerní G-proteiny jsou tvořeny podjednotkami α , β a γ . G-protein je ukotven v membráně díky postranstranlačním modifikacím – myristylace nebo palmitoylace na jeho α podjednotce a prenylace na γ podjednotce (Wedegaertner, Wilson, a Bourne 1995). Podjednotka α má schopnost vázat GDP nebo GTP, podle čehož dostal celý trimer svůj název – protein vázající guaninové nukleotidy (G-protein). Výměnou GTP za GDP se zprostředkuje aktivace G-proteinu. Tuto výměnu umožní asociace s aktivovaným GPCR, který zde funguje jako výměnný faktor guaninových nukleotidů (GEF). Navázání GTP na α podjednotku způsobí konformační změnu, což vede k oddělení α podjednotky od β a γ podjednotky, které zůstávají spojeny. Podjednotka α s navázaným GTP a $\beta\gamma$ komplex se mohou volně pohybovat v membráně a aktivovat různé efekторы. Inaktivace podjednotek G-proteinu je zabezpečena GTPázovou aktivitou α podjednotky, která umožňuje hydrolýzu GTP na GDP a fosfát. Podjednotka α s GDP poté asociuje s $\beta\gamma$ komplexem, a tak se vrací do inaktivního stavu. Proteiny aktivující GTPázu (GAP) podporují GTPázovou aktivitu α podjednotky a tím urychlují

ukončení G-proteinové signalizace. Těmito GAP mohou být například efektorové enzymy (Arshavsky a Bownds 1992) nebo regulátory G-proteinové signalizace (RGS) (Watson et al. 1996). To, jakou intracelulární signalizaci daný ligand spustí, závisí mimo jiné na tom, s jakým typem G-proteinu je jeho receptor spojen. G-proteiny dělíme do čtyřech podrodin na základě sekvenční a funkční homologie jejich α podjednotek – G_i , G_s , G_q a $G_{12/13}$ (Downes a Gautam 1999). G_i -proteiny inhibují adenylátcyklázu, G_s aktivují adenylátcyklázu (následuje aktivace PKA), G_q aktivují fosfolipázu C (následuje nárůst Ca^{2+} iontů, aktivace PKC), $G_{12/13}$ aktivují Na^+/H^+ antiportér (Dhanasekaran et al. 1994). Ačkoli hlavní dělení závisí na mechanismu účinku α podjednotky, i $\beta\gamma$ mají signální funkci.

Receptor může být spřažen s více typy G-proteinů nebo může za určitých podmínek přepnout na jiný typ G-proteinu. Roli zde hraje PDZ vazebný motiv na C-konci některých receptorů. Různé PDZ motivy znamenají vazbu různých adaptorových proteinů s PDZ doménou. Navázané proteiny usměrňují signalizaci vazbou dalších proteinů. Usměrnění signalizace a regulace internalizace receptorů PDZ proteiny bylo prokázáno u několika GPCRs, z níže zmíněných to jsou β_1 - (He et al. 2006) a β_2 -adrenergní receptory (Hall et al. 1998), κ -opioidní receptory (Li et al. 2002) nebo adenosinové receptory A_{2B} (Sitaraman et al. 2002).

4.1.2. SIGNALIZACE NEZÁVISLÁ NA G-PROTEINECH

Za určitých podmínek může klasická signalizace GPCRs přes G-proteiny přejít na jiný typ signalizace – nezávislé na G-proteinech. Při konstantní stimulaci GPCR agonistou odpověď zprostředkovaná G-proteiny po čase klesá, dochází k desenzitizaci receptoru (Sibley a Lefkowitz 1985). Prvním krokem desenzitizace je fosforylace aktivovaného receptoru kinázami fosforylujícími GPCRs (GRKs) (Benovic et al. 1987), mohou to však být také PKA nebo PKC (Bouvier et al. 1987; Hausdorff et al. 1989). U některých GPCRs zde hrají roli PDZ proteiny, které mohou např. umožnit vazbu kináz, tím je dostat do blízkosti receptoru a usnadit jeho fosforylaci (Cao et al. 1999). Fosforylovaný receptor umožní vazbu β -arrestinu 1 nebo 2 (arrestinu-2/3) (Lohse et al. 1990). Název β -arrestin, který je stále hojně užíván, odráží jeho objev v souvislosti s desenzitizací β -adrenergních receptorů. Dnes je známo, že β -arrestiny regulují funkce většiny GPCRs. β -arrestin fyzicky brání další aktivaci G-proteinů a slouží jako adaptorový protein pro vazbu dalších proteinů. Další role β -arrestinu v regulaci signalizace závislé na G-proteinech spočívá např. ve vazbě enzymů ukončujících tuto signalizaci (vazba fosfodiesterázy PDE4 k ukončení G_s signalizace) (Perry et al. 2002) nebo také přechod signalizace k jinému typu G-proteinu (Baillie et al. 2003).

Umožní-li β -arrestin vazbu klatrinu (Goodman et al. 1996) nebo adaptorového proteinu pro klatrin AP2 (Laporte et al. 2002), dojde k endocytóze. K internalizaci receptorů dochází řádově v minutách po jejich stimulaci. Poté jsou receptory buď označeny ubikvitinem a proteolyticky degradovány v lysozomech (Shenoy et al. 2001), anebo mohou být recyklovány – defosforylovány proteinfosfatázou 2A (PP-2A) a navráceny na povrch buňky (Pippig et al. 1995).

β -Arrestin může sloužit lešení pro signální proteiny (c-Src, Raf-1) (Luttrell et al. 1999, 2001) nebo pro proteiny interagující s cytoskeletem (filamin A) (Scott et al. 2006), které umožňují aktivaci alternativní signální dráhy nezávislé na G-proteinech – dráhy MAPK. MAP kinázy aktivované β -arrestinovou signalizací zahrnují kinázu ERK1/2 (DeFea et al. 2000), c-Jun-N-terminální kinázu (JNK3) (McDonald et al. 2000) a p38 MAP kinázu (Décaillot et al. 2011).

5. ROLE GPCRS V KARDIOPROTEKCI

5.1. AKTIVACE KINÁZ RISK DRÁHY

Většinu kardioprotektivních účinků GPCRs před poškozením vzniklým při ischemii/reperfuzi zprostředkuje RISK dráha nebo některé její komponenty. GPCRs mohou aktivovat dráhu MEK1-ERK1/2 mnoha způsoby, může se na tom podílet mnoho typů G-proteinů nebo β -arrestinová signalizace (Noma et al. 2007) a mnoho efektorů – PKA, PKC, nereceptorová tyrozinkináza (např. Src) nebo receptorová tyrozinkináza (transaktivací receptoru pro epidermální růstový faktor) (Werry, Sexton, a Christopoulos 2005). Transaktivace receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) je často závislá na matrixových metaloproteinázách, které štěpí HB-EGF ukotvený v membráně, ten potom aktivuje EGFR (Roelle et al. 2003). Dráhu PI3K-Akt většinou spouští G_i , G_q nebo $\beta\gamma$ komplex (Murga et al. 1998), možné je zapojení adaptorových proteinů. Aktivovaný EGFR také aktivuje PI3K (Castellano a Downward 2011).

5.2. TVORBA SIGNALOZOMU S EFEKTORY KARDIOPROTEKCE

Receptory zprostředkující ischemický conditioning mohou být internalizovány, v cytosolu se kolem nich může seskupit signalozom, který se přesouvá na místo účinku – k mitochondrii. Nutnost mikrotubulů při ischemickém conditioningu by mohla mimo jiné spočívat v jejich roli při přesunu signalozomu (Nakamura et al. 2004). Sestavení signalozomu obsahujícího receptor, kaveolin, eNOS a PKG bylo objeveno u bradykininových receptorů (Quinlan et al. 2008).

5.3. SIGNALIZACE ZÁVISLÁ NA LIGANDU

Dalším zajímavým jevem je signalizace závislá na ligandu, kdy různé ligandy spustí různou odpověď. Například různé stereomery agonistů fenoterolu a methoxyfenoterolu spustily různou odpověď β_2 ARs, prostřednictvím G_i nebo G_s (Woo et al. 2009), některé β -blokátory jsou schopné

aktivovat dráhu zahrnující transaktivaci EGFR β -arrestinem a aktivaci ERK1/2 (Kim et al. 2008). Vzhledem k tomu, že téměř každý receptor spouští řadu signalizací, některé z nich za daných podmínek negativní či pozitivní, bylo by užitečné najít ligand, který spouští specificky jen signalizace s pozitivními účinky (nebo s minimem negativních). U ischemie/reperfuze by to mohly být dráhy zahrnující PI3K nebo ERK1/2.

6. ROLE KONKRÉTNÍCH GPCRS V KARDIOPROTEKCI

6.1. β -ADRENERGNÍ RECEPTORY

Receptorem, který zprostředkovává účinky sympatiku v srdci, je β -adrenergní receptor (β AR). V srdci se nachází převážně dva typy adrenoreceptorů – β_1 - a β_2 -adrenoreceptor, z nich převažuje β_1 -adrenoreceptor (Bristow et al. 1986). Jejich přirozeným ligandem jsou neurotransmitery adrenalin a noradrenalin.

6.1.1. ROZDÍLY V β_1 - A β_2 -ADRENERGNÍ SIGNALIZACI

β ARs jsou spřáhány se stimulačními G-proteiny G_s , jejichž aktivace spustí signalizaci zahrnující adenylátcyklázu–cAMP–PKA (Butcher et al. 1968; Insel et al. 1976). PKA fosforyluje (a tím aktivuje nebo inhibuje) řadu substrátů včetně Ca^{2+} kanálů L-typu (Sperelakis et al. 1994), ryanodinových receptorů (Takasago et al. 1989), troponinu I (Stull a Buss 1977) nebo inhibitoru SR Ca^{2+} pumpy fosfolambanu (Lindemann et al. 1983). Těmito a dalšími mechanismy vede β -adrenergní signalizace ke zvýšení srdečního tepu (pozitivní chronotropní účinek), zesílení kontrakce (pozitivní inotropní účinek) a urychlení relaxace (pozitivní lusitropní účinek). Tuto typickou signalizaci vykazují zejména β_1 ARs. β_1 ARs můžeme najít kromě umístění na povrchu buňky také v jaderné membráně, spolu se všemi enzymy a proteiny potřebnými k signalizaci (Boivin et al. 2006).

β_2 -adrenergní signalizace se odchyluje od typické β_1 -adrenergní signalizace. Část odchylek vysvětluje kompartmentalizace β_2 -adrenergní signalizace – receptory v kaveolách, jiné izofomy adenylátcyklázy, zakotvení signálních proteinů, fosfodiesterázy v oblasti signalizace (Steinberg a Brunton 2001), a tak jsou změny často lokální a hůře měřitelné. Hlavním rozdílem mezi signalizací β_1 ARs a β_2 ARs je ale schopnost β_2 AR vázat kromě G_s také G_i (Xiao et al. 1995). Za tímto rozdílem stojí rozdílný vazebný motiv PDZ na C-terminálním konci β_1 ARs a β_2 ARs. PDZ motiv na β_1 ARs váže protein, který znemožňuje vazbu G_i (Xiang et al. 2002). Proteiny, jejichž vazbu umožní PDZ motiv na β_2 ARs, zprostředkují přechod ke G_i (Xiang a Kobilka 2003), roli zde hraje i fosfodiesteráza PDE4 navázaná na β -arrestin (Baillie et al. 2003). G_i inhibuje G_s a adenylátcyklázu, a tak moduluje β -adrenergní odpověď. G_i dokáže vyvolat pozitivní inotropní účinek nezávislý na cAMP,

prostřednictvím aktivace fosfolipázy A_2 , uvolněním kyseliny arachidonové a vypuštění Ca^{2+} ze zásob SR. Tento účinek je za normálních podmínek nedůležitý ve srovnání s účinkem závislým na cAMP, pokud je ale cAMP dráha defektní, může ji nahradit (Magne et al. 2001; Pavoine et al. 1999).

6.1.2. β -ADRENERGNÍ SIGNALIZACE A ISCHEMIE/REPERFUZE

Sympatická stimulace při ischemii/reperfuzi vede ke zvýšené míře apoptózy. Proapoptotické/pronekrotické účinky jsou zprostředkovány hlavně pomocí β_1ARs , β_2ARs působí přes G_i proti apoptóze, ale zastoupení β_1ARs je za normálních podmínek mnohem vyšší, a tak jejich účinky převažují (Communal et al. 1999).

Za kardioprotektivními a antiapoptotickými účinky β_2AR-G_i signalizace stojí aktivace dráhy PI3K-Akt (Jo et al. 2002), která chrání před smrtí buněk vyvolanou hypoxií. β_2ARs i β_1ARs aktivují několika různými mechanismy i druhou část RISK dráhy MEK1-ERK1/2, ale její podíl na kardioprotekci je za těchto podmínek menší než podíl PI3K (Chesley et al. 2000). PI3K také tvoří komplex s GPCR kinázou GRK2 a umožňuje vazbu adaptorové molekuly AP2, která je důležitá pro endocytózu receptoru (Naga Prasad et al. 2002).

Za proapoptotické/pronekrotické účinky aktivací β_1ARs je odpovědná CaMKII (Zhu et al. 2003). CaMKII může být při β_1 -adrenergní signalizaci aktivována dvěma způsoby: 1) nezávisle na PKA – aktivuje ji protein aktivovaný cAMP (EPAC) (Pereira et al. 2007); 2) závisle na PKA – PKA fosforyluje Ca^{2+} kanál L-typu, příliv Ca^{2+} iontů aktivuje CaMKII přes kalmodulin (Zhang et al. 2013). CaMKII se podílí na fosforylaci řady stejných substrátů, které fosforyluje PKA, tedy ryanodinové receptory (RyR2) (Witcher et al. 1991), inhibitor Ca^{2+} pumpy fosfolamban (Simmerman et al. 1986) a Ca^{2+} kanály L-typu (Hudmon et al. 2005). Ovlivňuje tak dynamiku buněčné koncentrace Ca^{2+} iontů. Během reperfuze zvýšená aktivita a exprese CaMKII vyvolává buněčnou smrt. Na příčině se podílí její interakce s fosfolambanem (Yang et al. 2006), takže zde pravděpodobně hraje roli příjem Ca^{2+} iontů do SR pumpou SERCA2. Zpoždění fosforylace protein kinázou G (Inserte et al. 2014) nebo inhibice CaMKII snížily míru apoptózy i nekrózy (Vila-Petroff et al. 2007). U přeživších myocytů má ovšem inhibice CaMKII negativní vliv na obnovení kontraktilní a relaxační funkce srdce (Said et al. 2003).

Podávání β -blokátorů zmenšuje velikost infarktu a mortalitu na infarkt (Yusuf et al. 1985). Aktivace βARs nezprostředkovává efekty ischemického postconditioningu, protože zablokování βARs při reperfuzi chrání více, než jejich aktivace (Feuerstein et al. 1998; Gao et al. 2000). β -Adrenergní signalizace se ale podílí na preconditioningu, u β_1ARs pravděpodobně přes dráhu

zahrnující PKA, PI3K a PKC (Asimakis et al. 1994; Lochner et al. 1999; Robinet et al. 2005), u β_2 ARs přes dráhu zahrnující PKA, Akt, a eNOS (Bhushan et al. 2012).

6.1.3. β -ADRENERGNÍ SIGNALIZACE A SRDEČNÍ SELHÁNÍ

Selhávající srdce není schopné dostatečně zásobit orgány krví. Aby byl kompenzován nízký výkon srdce, dochází k několika změnám, řada z nich je zprostředkována nadměrnou aktivací sympatiku a následnou produkcí velkého množství noradrenalinu. Kvůli nadměrné stimulaci je pro selhávající srdce typické zvýšená exprese a aktivita kinázy fosforylující β AR (β ARK1 nebo také GRK2), která desenzitizuje receptory; následuje snížení hustoty β_1 -adrenergních receptorů o asi 50 %, zatímco hustota β_2 AR zůstává stejná, zvyšuje se aktivita G_i (Ungerer et al. 1993), který tlumí G_s signalizaci.

Srdce v důsledku zvýšené zátěže hypertrofuje, což chrání srdeční stěnu před stresem, ale z dlouhodobého hlediska má negativní vliv na kontraktilitu srdce. Komplex GRK2 a PI3K asociovaný s aktivními β -adrenergními receptory se podílí kromě internalizace receptorů (Naga Prasad et al. 2002) také na vyvolání hypertrofie srdce. Inhibice PI3K u selhávajícího srdce má pozitivní vliv na obnovu srdečních funkcí (Esposito et al. 2002; Perrino et al. 2005). I role ERK1/2 se za těchto podmínek mění v negativní – prohypertrofii (Ruppert et al. 2013). Její interakce s CaMKII a jejich přesun do jádra, také přispívá hypertrofii (Cipolletta et al. 2015). Je tedy možné, že za rozvoj hypertrofie jsou odpovědné geny pod kontrolou transkripčních faktorů aktivovaných ERK1/2 (Babu et al. 2000; Zhong et al. 2006).

Pro selhávající srdce je dále charakteristické snížení amplitudy kontrakce (Davies et al. 1995), omezená odpověď na zvýšenou hladinu Ca^{2+} (Spinale et al. 1992), snížená schopnost pumpování Ca^{2+} iontů do SR v důsledku snížené aktivity a exprese pumpy SERCA2 (Arai et al. 1993), únik Ca^{2+} iontů ze SR přes ryanodinové receptory hyperfosforylované kinázami PKA a CaMKII (Ai et al. 2005; Marx et al. 2000). PKA signalizace přechází v CaMKII signalizaci (Wang et al. 2004) a zvyšuje se exprese a aktivita CaMKII (Hoch et al. 1999; Kirchhefer et al. 1999), která umocňuje již vzniklá poškození (Maier et al. 2003). Postupem času tak dochází k dalšímu narušení srdeční funkce.

Podávání β -blokátorů pacientům se srdečním selháním zlepšuje srdeční funkce (Heilbrunn et al. 1989; Swedberg et al. 1979). Některé β -blokátory navrací hustotu β_1 ARs, ale některé (např. carvedilol) ji nenavrací, takže za ochranným účinkem obou skupin je pravděpodobně zablokování negativních efektů β -adrenergní signalizace (hypertrofie, apoptóza, nekróza). U první skupiny se na ochranném účinku může podílet resenzitizace β_1 ARs a navrácení β -adrenergní signalizace

do normálního stavu. Podávání β_1 -antagonistů a β_2 -agonistů při kardiomyopatii po infarktu bylo také prospěšné, snížila se míra srdeční remodelace a apoptózy (Ahmet et al. 2008).

6.2. ACETYLCHOLINOVÉ MUSKARINOVÉ RECEPTORY

Parasympatikus spolu se sympatikem reguluje kardiovaskulární funkce. Parasympatikus uvolňuje neurotransmitter acetylcholin. Parasympatikus představuje v srdci bloudivý nerv (nervus vagus), který inervuje sinoatriální a atrioventrikulární uzly. Samotné srdeční myocyty jsou schopné produkovat acetylcholin (Roy et al. 2013). Receptory pro acetylcholin v srdci jsou dvou typů – nikotinové a muskarinové, z nichž muskarinové receptory patří k GPCRs. V lidském srdci převažuje muskarinový receptor M2 (Peralta et al. 1987), ale můžeme zde najít také receptory M1, M3 a M5 (H. Wang et al. 2001). Aktivace muskarinových receptorů vede ke zpomalení šíření vzruchu (negativní dromotropní účinek) a ke snížení tepu (negativní chronotropní účinek). Vliv na kontraktilitu je komplexní, liší se u různých druhů a záleží na podmínkách (Du et al. 1995).

M2Rs jsou spřaženy s inhibičními G_i -proteiny, který regulují buď přímo nebo nepřímo funkci kanálů. V atriálních a nodálních buňkách $\beta\gamma$ komplex G-proteinu otevírá K^+ kanály GIRK (Logothetis et al. 1987), tím hyperpolarizuje membránu. Dále M2Rs redukuje vtok Ca^{2+} iontů do buňky kanály L-typu v předsíních i komorách inhibicí adenylátcyklázy prostřednictvím G_i (Fischmeister a Hartzell 1986) nebo aktivací produkce cGMP (Mery et al. 1991), která aktivuje PKG nebo PDE2 (Méry et al. 1993).

6.2.1. MUSKARINOVÉ RECEPTORY A KARDIOPROTEKCE

Aktivace M2 receptorů dokáže napodobit účinky ischemického preconditioningu i postconditioningu (Lu et al. 2006; Yao a Gross 1993). Mechanismus zahrnuje dráhu PI3K-Akt, eNOS, mK_{ATP} kanály (Krieg et al. 2004; Qin et al. 2003; Yao a Gross 1993) a aktivaci ERK1/2 (Liao et al. 2015). Ukázalo se, že i M3 receptory zprostředkovávají kardioprotekci, u níž byla zaznamenána zvýšená aktivita ERK, Bcl-2 a snížená aktivita Fas a MAP kinázy p38 (Yang et al. 2005).

Acetylcholinová signalizace působí proti patologickým změnám, které provází srdeční selhání. Podíl na těchto účincích může mít působení proti adrenergní signalizaci (inhibicí G_s nebo inhibicí adenylátcyklázy), a tak může i tímto způsobem chránit před jejími škodlivými účinky při ischemii a při srdečním selhání. Inhibitory acetylcholinesterázy (enzym odpovědný za hydrolýzu acetylcholinu) snižují míru remodelace a úmrtnosti u myší se srdečním selháním (Handa et al. 2009). Při hypertrofii srdce vyvolané angiotenzinem II byla zaznamenána vyšší exprese M3Rs, které působí proti hypertrofii (Liu et al. 2013).

6.3. ADENOSINOVÉ RECEPTORY

Adenosin je již dlouho znám pro své účinky na srdeční i jiné funkce. Snižuje srdeční tep, rozšiřuje cévy, snižuje arteriální tlak (Drury a Szent-Györgyi 1929), chrání buňky před přílišnou stimulací (Newby 1984) nebo reguluje funkce buněk imunitního systému (Haskó et al. 2007). Adenosin vzniká hydrolýzou 5'-AMP intracelulárními i extracelulárními endo- a ekto-5'-nukleotidázami (Pearson et al. 1980) nebo hydrolýzou S-adenosylhomocysteinu příslušnou hydrolázou. Adenosin může být transportován nukleosidovými transportéry na povrchu buňky (Ford a Rovetto 1987). Adenosinové receptory (ARs) se dělí na 4 typy – A₁, A_{2A}, A_{2B} a A₃ (Fredholm et al. 1994), všechny jsou GPCRs a můžeme je nalézt v srdci.

A₁Rs se v srdci nachází zejména v síních (Musser et al. 1993), A₃Rs jsou v srdci exprimovány v menší míře. A₁Rs i A₃Rs jsou spřaženy s inhibičním G_i-proteinem (Lasley a Mentzer 1993; Zhou et al. 1992) a mají tedy velmi podobné účinky. Podjednotka α se účastní inhibice adenylátcyklázy a modulace K⁺ a Ca²⁺ kanálů. Komplex $\beta\gamma$ aktivuje inositolovou dráhu (Megson et al. 1995), která vede k aktivaci fosfolipázy C a ta štěpí fosfoinositidy na IP₃ a diacylglycerol, který aktivuje PKC. Aktivace A₁Rs a A₃Rs má negativní chronotropní účinek (Yang et al. 2007) a negativní dromotropní účinek a zprostředkuje je stejným mechanismem jako acetylcholinové M₂ receptory, tj. aktivací K⁺ kanálu GIRK a inhibicí proudu Ca²⁺ iontů kanály L-typu (Cerbai et al. 1988; Kurachi et al. 1986). Snížení srdečního tepu aktivací A₁Rs vymizelo u myši s delecí genu pro A₃R (Yang et al. 2010), takže je zde pravděpodobně přítomný crosstalk mezi receptory.

A_{2A}Rs i A_{2B}Rs jsou spřaženy se stimulačními G_s-proteiny, které zvyšují aktivitu adenylátcyklázy a A_{2B}Rs také aktivují fosfolipázu C přes G_q. Aktivace A_{2A}Rs a A_{2B}Rs má pozitivní inotropní efekt na srdce (Dobson a Fenton 1997; Chandrasekera et al. 2010).

6.3.1. ADENOSINOVÉ RECEPTORY A ISCHEMIE/REPERFUZE

Při ischemii hladina adenosinu v intracelulárním prostoru srdce stoupá (Headrick 1996). Intracelulární hladina adenosinu odráží především stav energetického metabolismu, nepřiměřené množství kyslíku (nedostatek i přebytek) zvýší hladinu adenosinu (Wiedmeier a Spell 1977). Adenosin je mediátorem ischemického conditioningu. Kardioprotektivní účinky adenosinu byly již testovány u pacientů s ischemií, adenosin aplikovaný při zahájení reperfúze zmenšil rozsah infarktu (Mahaffey et al. 1999; Ross et al. 2005). Do kardioprotekce se zapojují všechny typy ARs. Ischemický preconditioning zprostředkovávají zejména A₁ a A₃ receptory aktivací PKC, PI3K, Akt, mK_{ATP} (Peart a Gross 2003) a ERK1/2 (Germack a Dickenson 2005). Aktivace PI3K-Akt a MEK1-ERK1/2 je závislá na transaktivaci EGFR (Williams-Pritchard et al. 2011). A_{2A}Rs a A_{2B}Rs přispívají

zejména kardioprotekci ischemického postconditioningu (Xi et al. 2009; Xu et al. 2001), také zde je přítomná aktivace aktivace PI3K-Akt a MEK1-ERK1/2 (Kuno et al. 2007). A_{2A}Rs se účastní protekce inhibicí zánětlivé reakce – brání nahromadění neutrofilů a degranulaci žírných buněk (Rork et al. 2008). Mezi ARs probíhá při kardioprotekci crosstalk, pro kardioprotekci vyvolanou A₁Rs jsou nutné receptory A_{2A}Rs a A_{2B}Rs (Zhan et al. 2011), pro kardioprotekci vyvolanou A_{2B}Rs je důležité zvýšení citlivosti receptoru fosforylací proteinkinázou C (Kuno et al. 2007; Philipp et al. 2006), a tu by mohly aktivovat právě A₁Rs.

6.3.2. ADENOSINOVÉ RECEPTORY A SELHÁNÍ SRDCE

Adenosinové receptory regulují proliferaci a růst buněk. V srdečních fibroblastech jsou nejvíce zastoupené A_{2B}Rs (Epperson et al. 2009), které zde mají inhibiční efekty na produkci kolagenu a na proliferaci fibroblastů (Dubey et al. 1998) a tím mohou působit proti fibróze a hypertrofii srdce. Spolu s A_{2A}Rs, které jsou druhé nejvíce zastoupené, působí ve fibroblastech zvýšení aktivity adenylátcyklázy (Epperson et al. 2009). Následná zvýšená hladina cAMP aktivuje EPAC, který se účastní jak inhibice proliferace, tak inhibice produkce kolagenu. Dále aktivovaná kináza PI3K se účastní inhibice produkce kolagenu (Villarreal et al. 2009). Aktivace receptorů A₁, A_{2A}, A₃ u hypertrofujícího myocytu měla inhibiční efekt na hypertrofii (Gan et al. 2004). Oproti tomu u myší, u kterých byla vyvolána hypertrofie, měla delece genu pro A₃R ochranný efekt proti hypertrofii, poruchám funkce a fibróze (Lu et al. 2008).

Adenosinové receptory dále ovlivňují imunitní odpověď, která se účastní při remodelaci tkáně. Právě na negativním efektu A₃Rs na hypertrofii se může podílet vyvolání zánětlivé odpovědi. A₃Rs přispívají k degranulaci žírných buněk (Salvatore et al. 2000) a k chemotaxi neutrofilů (Chen et al. 2006). Kromě přímého působení na buňky imunitního systému mají ARs vliv na srdeční produkci cytokinu IL-6 a snižují expresi TNF α (Wagner et al. 1999).

6.3. OPIOIDNÍ RECEPTORY

V srdci se nachází několik typů opioidních receptorů – κ , δ a μ (Mousa et al. 2010; Ventura et al. 1989). Všechny opioidní receptory jsou GPCRs spojené s G_i-proteiny (Burns et al. 1983; Prather et al. 1995; Sheng et al. 1997). Endogenními ligandy opioidních receptorů jsou opioidní peptidy. Aktivace opioidních receptorů ovlivňuje řadu srdečních funkcí, zejména regulují β -adrenergní signalizaci přes spřažené G_i proteiny a mohou také inhibovat výlev noradrenalinu presynapticky (Ledda a Mantelli 1982; Pepe et al. 1997; Starke et al. 1985; Xiao et al. 1997). Opioidní receptory jsou důležité pro stresovou odpověď a adaptaci srdce na různé podmínky.

6.3.1. δ - A κ -OPIOIDNÍ RECEPTORY A ISCHEMIE/REPERFUZE

Po ischemii či hypoxii narůstá v srdci počet endogenních opioidů (Chang et al. 2004; Romano et al. 2004) a roste exprese κ a δ opioidních receptorů (Karlsson et al. 2012). Endogenními ligandy δ opioidních receptorů (δ ORs) jsou enkefaliny (Hughes et al. 1975), κ -opioidních receptorů (κ ORs) jsou dynorfiny (James et al. 1982). Srdeční myocyty exprimují gen pro proenkefalin a prodynorfin, sestřihem vznikají aktivní enkefaliny a dynorfin B (Romano et al. 2004; Ventura et al. 1994). Aktivace κ ORs vede k expresi prodynorfinu, nachází se zde tedy pozitivní zpětná vazba (Ventura et al. 1998).

Aktivace δ ORs i κ ORs má účinky ischemického preconditioningu a postconditioningu, tj. snižuje velikost infarktu a působí antiarytmicky (Guo et al. 2011; Peart et al. 2003; Schultz et al. 1995; Wang et al. 2008), zablokování receptorů antagonistou odstraní účinky ischemického preconditioningu (Tomai et al. 1999). K preconditioningu aktivací δ OR je třeba o 2-3 řády méně agonisty než aktivací κ ORs (G.Y. Wang et al. 2001). Mechanismus zahrnuje aktivaci PKC (Miki et al. 1998), dráhy MEK1-ERK1/2 a PI3K-Akt (Dou et al. 2016; Fryer et al. 2001b), eNOS (Maslov et al. 2009), mK_{ATP} kanálů (Fryer et al. 2000) a K^+ kanálů závislých na Ca^{2+} (Cao et al. 2004, 2005). Aktivace RISK dráhy je zprostředkována transaktivací EGFR (Cohen et al. 2007). SAFE dráhy (JAK2-STAT3) komunikuje s RISK dráhou a je nezbytná pro ochranu opioidními receptory (Gross et al. 2006).

Pro pozdní fázi preconditioningu vyvolanou ORs je důležitá zvýšená exprese cyklooxygenázy a syntázy prostacyklinu (Kodani et al. 2002), hrají zde také roli proteiny teplotního šoku – exprese stresem vyvolaného HSP70 a konstitutivního HSC70 stoupá (Zhou et al. 2001).

6.3.2. μ -OPIOIDNÍ RECEPTORY A ISCHEMIE/REPERFUZE

μ -Opioidní receptory (μ ORs) jsou nejméně zastoupenými opioidními receptory v srdci (He et al. 2018). U selhávajících myších srdcí je exprese μ ORs několikanásobně vyšší. Za těchto podmínek měla jejich aktivace účinky preconditioningu, tj. vedla k menší velikosti infarktu. Protekce je zprostředkována přes dráhu obsahující ERK1/2 a GSK-3 β (He et al. 2018). μ ORs tedy také spouští kardioprotektivní dráhy, ale díky jejich nízké expresi se u zdravých srdcí neprojeví.

6.4. BRADYKININOVÉ RECEPTORY

Hlavní funkce peptidu bradykininu v kardiovaskulárním systému je vasodilatace, účastní se také koagulace a zánětu (Elliott et al. 1960). Za patofyziologických podmínek enzym kallikrein proteolyticky štěpí prekurzor vysokomolekulární kininogen v bradykinin, prekurzory vznikají převážně v játrech (Levinsky 1979). Po uvolnění je bradykinin rychle degradován kininovými peptidázami – kininázami.

Receptory pro bradykinin jsou B₁ a B₂, oba patří k GPCRs. BK₂Rs jsou konstitutivně exprimovány v mnoha buňkách včetně srdečních myocytů (Minshall et al. 1995). BK₂Rs jsou pravděpodobně spřaženy s mnoha typy G-proteinů: G_s, G_q, G_i a G_{12/13} (Gohla et al. 1999; Liao a Homcy 1993; Liebmann et al. 1996). Hlavní účinky aktivace BK₂Rs zprostředkuje dráha fosfolipázy C (PLC) (Higashida et al. 1986), spojená s nárůstem intracelulární koncentrace Ca²⁺ iontů a aktivací PKC. Dalším důležitým efektem je fosfolipáza A₂ aktivovaná fosforylací a Ca²⁺ ionty, která štěpí fosfolipidy na kyselinu lysofosfatidovou a kyselinu arachidonovou. Enzym cyklooxygenáza přeměňuje kyselinu arachidonovou v prostaglandiny, které zprostředkovávají zánětlivou reakci (Burch a Axelrod 1987). Vasodilatační účinky bradykininu jsou zprostředkovány aktivací eNOS, která produkuje vasodilatační oxid dusnatý (Palmer et al. 1987).

B₁ receptory nejsou exprimovány konstitutivně, objevují se při patologických stavech (Bhoola et al. 1992). BK₁Rs jsou spřaženy s G-proteiny G_q a G_i (Austin et al. 1997), aktivace vede k téměř stejným účinkům jako aktivace BK₂Rs, tedy k hydrolýze fosfatidylinositol-4,5-bisfosfátu, nárůstu intracelulární koncentrace Ca²⁺ iontů, uvolnění kyseliny arachidonové (Tropea et al. 1993) a aktivaci eNOS (Tsutsui et al. 2000).

6.4.1. BRADYKININOVÉ RECEPTORY B₂ A ISCHEMIE/REPERFUZE

Při srdeční ischemii hladina bradykininu stoupá, jeho zdrojem jsou endoteliální buňky (Linz et al. 1996). Bradykinin je mediátorem ischemického preconditioningu. Snižuje rozsah infarktu (Wall et al. 1994) a má antiarytmické účinky (Vegh et al. 1993). Myši s delecí genu pro BK₂R a také myši s delecí genu pro vysokomolekulární kininogen nebyly schopné preconditioningu (Yang et al. 1997). U pacientů podstupujících koronární angioplastiku podání bradykininu napodobilo účinky ischemického preconditioningu (Leesar et al. 1999). Aktivace BK₂Rs při reperfuzi má ochranné účinky ischemického postconditioningu (Penna et al. 2008).

Jednou z kinináz, která štěpí bradykinin, je angiotenzin konvertující enzym (ACE), a tak část ochranných efektů ACE inhibitorů kromě inhibice konverze AngI v AngII může souviset s delší životností bradykininu nebo zvýšením hustoty BK₂Rs (Schölkens et al. 1988; Tom et al. 2001).

Dráha aktivovaná BK₂Rs, která je důležitá pro preconditioning i postconditioning, zahrnuje PKC (Brew et al. 1995), dráhu PI3K, Akt, eNOS, cGMP, PKG, mK_{ATP} kanály a produkci ROS (Bell a Yellon 2003; Oldenburg et al. 2004; Penna et al. 2007) a také MAPK dráhu zahrnující ERK1/2 (Yang et al. 2004). Zdá se ale, že kinázy ERK1/2 jsou spouštěny jiným způsobem v závislosti na tom, zda se jedná o pre- či postconditioning. U myši je aktivace ERK při podání bradykininu při reperfuzi závislá na transaktivaci receptoru pro EGF matrixovou metaloproteinázou 8

(Methner et al. 2009), u preconditioningu králičích srdcí nebyla aktivace ERK transaktivací EGFR prokázána (Cohen et al. 2007). Může se také jednat o druhový rozdíl. Také produkce prostanglandinů přispívá ochranným účinkům, i když jejich přítomnost je postradatelná, zablokování cyklooxygenázy neodstranilo ochranný efekt ischemického preconditioningu (Gres et al. 2002). Antiarytmické účinky jsou zprostředkovány produkcí oxidu dusnatého (Vegh et al. 1993).

6.5. RECEPTORY PRO ANGIOTENZIN II

Systém renin-angiotenzin reguluje zejména homeostázu vody a iontů. Angiotenzinogen produkovaný především v játrech je štěpen reninem na angiotenzin I, angiotenzin konvertující enzym (ACE) jej štěpí na angiotenzin II (Peach 1977). Angiotenzin II (AngII) je peptid, který zprostředkuje většinu účinků tohoto systému. AngII reguluje krevní tlak, má vasokonstrikční účinky, aktivuje sympatikus a má vliv na proliferaci a růst buněk. Receptorů pro AngII je několik, AT₁ a AT₂ patří mezi GPCRs. AT₁s jsou spřáhány s G_q, aktivují dráhu PLC-PKC (Smith 1986).

6.5.1. ANGII RECEPTORY A JEJICH VÝZNAM V SRDCI

Infarkt myokardu následuje nárůst exprese AT₁ a AT₂ receptorů (Nio et al. 1995) a zvýšená exprese ACE (Zhu et al. 1999). Selhání srdce a remodelaci tkáně charakterizuje zvýšená exprese angiotenzinogenu (Lindpaintner et al. 1993) a zvýšená aktivita a exprese ACE (Hirsch et al. 1991). Aktivace AT₁Rs vede k produkci superoxidových radikálů NADH/NADPH oxidázou (Griendling et al. 1994). AT₁Rs spouští MAPK dráhy zahrnující ERK, JNK i p38. ERK je aktivována transaktivací EGFR (Inagami et al. 1999), na aktivaci JNK a p38 se podílí produkce ROS (Nishida et al. 2005). AT₁Rs aktivují dráhu JAK-STAT (Marrero et al. 1995; Omura et al. 2001). Všechny tyto aktivní aktivované dráhy se podílí na transkripci mnoha genů zodpovědných za proliferaci, růst a hypertrofii (Bueno a Molckentin 2002).

ACE inhibitory slouží primárně jako lék na snížení tlaku. Inhibicí angiotenzin konvertujícího enzymu blokují přeměnu AngI na AngII a tím zabraňují aktivaci receptoru. ACE inhibitory účinkují proti hypertrofii, napomáhají obnovení srdečních funkcí po infarktu, zmenšují rozsah infarktu, snižují mortalitu na selhání srdce (Garg a Yusuf 1995; Swedberg a Kjeksus 1988). AT₁R jsou v malé míře konstitutivně aktivní, a tak je otázkou, jestli jejich samotná zvýšená exprese po infarktu nebo za jiných podmínek sama o sobě neškodí (Paradis et al. 2000; Yasuda et al. 2012). Mechanický stres (včetně zvýšené zátěže) spouští v myocytech hypertrofickou odpověď (Sadoshima a Izumo 1997). Ukázalo se, že právě AT₁R jsou aktivovány mechanickým stresem (bez agonisty) (Zou et al. 2004). ACE inhibitory zabraňují pouze aktivaci angiotenzinem II (inhibicí

jeho produkce) a nezabraňují této spontánní nebo mechanické aktivaci. Lepší alternativou by proto mohly být blokátory receptoru pro angiotensin II (ARBs) se schopností inverzního agonismu (Zou et al. 2004). Účinkem inverzního agonisty je stabilizován inaktivní stav receptoru.

Pro úplnost uvádím, že AT₁ receptory se účastní ischemického preconditioningu, zablokování AT₁Rs odstranilo ochranné účinky ischemického preconditioningu (Diaz a Wilson 1997).

6.6. ESTROGENOVÝ RECEPTOR

Estrogeny jsou samičí pohlavní steroidní hormony. Ačkoli jsou to samičí hormony, nachází se i u samců, i když v menším množství. Steroidní povaha estrogenů jim umožňuje vstoupit do buňky přes fosfolipidovou dvouvrstvu buněčné membrány. Uvnitř buňky se nachází dva typy jaderných receptorů pro estrogen, na které se estrogeny naváží a putují do jádra, kde řídí transkripci (Heldring et al. 2007). Byl ale objeven i membránový receptor pro estrogen GPER, který patří mezi GPCRs (Filardo et al. 2000) a je exprimován i v srdci (Bopassa et al. 2010).

Aktivace GPERs mobilizuje buněčné zásoby Ca²⁺ iontů. Z části je za to odpovědný G_i a z části transaktivace EGFR. GPERs aktivují ERK1/2 i PI3K transaktivací EGFR (Filardo et al. 2000). GPERs jsou také spřaženy s G_s, který aktivuje dráhu adenylátcykláza–cAMP–PKA (Zucchetti et al. 2014), která inhibuje aktivaci ERK1/2 transaktivací EGFR (Filardo et al. 2002). GPERs se často nachází na intracelulárních membránách endoplazmatického retikula (Revankar et al. 2005). Aktivace GPERs může zprostředkovat vasodilataci produkcí NO (Lindsey et al. 2014).

6.6.1. ESTROGENOVÝ RECEPTOR GPER A ISCHEMIE/REPERFUZE

Aktivace GPERs chrání srdce před poškozením vzniklým při ischemii/reperfuzi, redukuje totiž infarkt a vede k obnovení srdečních funkcí (Gottlieb et al. 1994; Kajstura et al. 1996).

Aktivované jsou přitom kinázy PI3K a ERK1/2 (Deschamps a Murphy 2009) a protekce je zprostředkována ERK1/2, dráhu MEK1-ERK1/2 aktivuje PKC (Kabir et al. 2015).

7. ZÁVĚR

Signální systémy spojené s GPCRs jsou natolik komplexní, že i s neustále přibývajícím novými poznatky je stále co zkoumat. GPCRs jsou dobrým cílem pro farmakologické látky, protože zprostředkovávají velkou část srdeční signalizace – moduluji srdeční funkce, genovou expresi, buněčnou smrt, stresovou odpověď. Zajímavým jevem je signalizace závislá na ligandu, která by nám mohla umožnit po nalezení správného ligandu pro daný receptor spustit pouze signalizaci, která je žádána. Samozřejmě díky velké míře propojenosti všech signalizačních drah by to vždy nemuselo být možné.

Objev ischemického preconditioningu a následně postconditioningu vedl k odhalení mechanismů, které stojí za jejich kardioprotekcí. Ve středu dění jsou dvě kinázové kaskády PI3K-Akt a MEK1-ERK1/2 souhrně nazývané jako RISK dráha, která chrání před zraněním vzniklým při ischemii/reperfuzi. Konečný ochranný efekt RISK dráhy spočívá v inhibici otevírání mitochondriálních pórů přechodné propustnosti, jejichž dlouhodobé otevření je spojeno s poškozením mitochondrie a následnou smrtí buňky. Mnoho GPCRs – zejména adenosinové, opioidní, bradykininové a acetylcholinové muskarinové receptory – spouští tuto RISK dráhu, a tak by mohly jejich agonisté najít uplatnění v klinické praxi ke zmenšení rozsahu infarktu a k minimalizaci poškození srdeční funkce po ischemické epizodě. U každého agonisty je také otázkou, jaké množství a kdy jej podat pro vyčerpání maximálního užítku.

Hlavními GPCRs, které se podílí na patofyziologii srdečního selhání, jsou β -adrenoreceptory a receptory pro angiotenzin II, jejichž nežádoucí účinky jsou již dlouho známé. Na postupných ztrátách funkce se významně podílí CaMKII aktivovaná β -adrenoreceptory. Kinázy ERK1/2 a PI3K aktivované β -adrenoreceptory nebo receptory pro angiotenzin II se účastní spuštěním proliferačních a prohypertrofních signálních drah v myocytech. Ovšem aktivace PI3K adenosinovými A_2 receptory v srdečních fibroblastech je naopak prospěšná a snižuje míru fibrózy. Léky cílené na jejich β -adrenergní signalizaci a signalizaci angiotenzinu II (β -blokátory, ACE inhibitory a ARBs) již přispívají ke snížení mortality při srdečním selhání. Ovšem mortalita je stále vysoká, a tak je nutné najít účinnější léky. Slibné by mohly být ARBs se schopností inverzního agonismu nebo léčba v kombinaci s agonisty receptorů, jejichž signalizace má žádoucí účinky (adenosinové, acetylcholinové muskarinové receptory).

8. POUŽITÁ LITERATURA

- Ahmet, I., M. Krawczyk, W. Zhu, A.Y. Woo, C. Morrell, S. Poosala, R.P. Xiao, E.G. Lakatta, a M.I. Talan. 2008. „Cardioprotective and Survival Benefits of Long-Term Combined Therapy with β_2 Adrenoreceptor (AR) Agonist and β_1 AR Blocker in Dilated Cardiomyopathy Postmyocardial Infarction." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 325(2):491–99.
- Ai, X., J.W. Curran, T.R. Shannon, D.M. Bers, a S.M. Pogwizd. 2005. „ Ca^{2+} /Calmodulin-Dependent Protein Kinase Modulates Cardiac Ryanodine Receptor Phosphorylation and Sarcoplasmic Reticulum Ca^{2+} Leak in Heart Failure". *Circulation Research* 97(12):1314–22.
- Aikawa, R., I. Komuro, T. Yamazaki, Y. Zou, S. Kudoh, M. Tanaka, I. Shiojima, Y. Hiroi, a Y. Yazaki. 1997. „Oxidative Stress Activates Extracellular Signal-Regulated Kinases through Src and Ras in Cultured Cardiac Myocytes of Neonatal Rats." *Journal of Clinical Investigation* 100(7):1813–21.
- Andreka, P., J. Zang, C. Dougherty, T.I. Slepak, K.A. Webster, a N.H. Bishopric. 2001. „Cytoprotection by Jun Kinase During Nitric Oxide-Induced Cardiac Myocyte Apoptosis". *Circulation Research* 88(3):305–12.
- Andrukhiv, A., A.D. Costa, I.C. West, a K.D. Garlid. 2006. „Opening MitoK_{ATP} Increases Superoxide Generation from Complex I of the Electron Transport Chain". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 291(5):H2067–74.
- Arai, M., N.R. Alpert, D.H. MacLennan, P. Barton, a M. Periasamy. 1993. „Alterations in Sarcoplasmic Reticulum Gene Expression in Human Heart Failure. A Possible Mechanism for Alterations in Systolic and Diastolic Properties of the Failing Myocardium." *Circulation Research* 72(2):463–69.
- Arshavsky, V.Y. a M.D. Bownds. 1992. „Regulation of Deactivation of Photoreceptor G Protein by Its Target Enzyme and cGMP". *Nature* 357(6377):416–17.
- Asimakis, G.K., K. Inners-McBride, V.R. Conti, a C.J. Yang. 1994. „Transient β Adrenergic Stimulation Can Precondition the Rat Heart against Postischaemic Contractile Dysfunction". *Cardiovascular Research* 28(11):1726–34.
- Austin, C.E., A. Faussner, H.E. Robinson, S. Chakravarty, D.J. Kyle, J.M. Bathon, a D. Proud. 1997. „Stable Expression of the Human Kinin B₁ Receptor in Chinese Hamster Ovary Cells: Characterization of ligand binding and effector pathways". *Journal of Biological Chemistry* 272(17):11420–25.
- Babu, G.J., M.J. Lalli, M. A. Sussman, J. Sadoshima, a M. Periasamy. 2000. „Phosphorylation of Elk-1 by MEK/ERK Pathway Is Necessary for c-Fos Gene Activation During Cardiac Myocyte Hypertrophy". *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 32(8):1447–57.
- Baillie, G.S., A. Sood, I. McPhee, I. Gall, S.J. Perry, R.J. Lefkowitz, a M.D. Houslay. 2003. „ β -Arrestin-Mediated PDE4 cAMP Phosphodiesterase Recruitment Regulates β -Adrenoceptor Switching from G_s to G_i". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100(3):940–45.
- Barrabés, J.A., D. Garcia-Dorado, M. Ruiz-Meana, H.M. Piper, J. Solares, M.A. González, J. Oliveras, M. P. Herrejón, a J. Soler Soler. 1996. „Myocardial Segment Shrinkage during Coronary Reperfusion in Situ: Relation to Hypercontracture and Myocardial Necrosis". *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* 431(4):519–26.
- Bell, R.M. a D.M. Yellon. 2003. „Bradykinin Limits Infarction When Administered as an Adjunct to Reperfusion in Mouse Heart: The Role of PI3K, Akt and eNOS". *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 35(2):185–93.
- Benovic, J.L., H. Kühn, I. Weyand, J. Codina, M.G. Caron, a R.J. Lefkowitz. 1987. „Functional Desensitization of the Isolated β -Adrenergic Receptor by the β -Adrenergic Receptor Kinase: Potential Role of an Analog of the Retinal Protein Arrestin (48-KDa Protein)." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 84(24):8879–82.
- Beutner, G., A. Rück, B. Riede, a D. Brdiczka. 1998. „Complexes between Porin, Hexokinase, Mitochondrial Creatine Kinase and Adenylate Translocator Display Properties of the Permeability Transition Pore. Implication for Regulation of Permeability Transition by the Kinases". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 1368(1):7–18.

- Bhoola, K.D., C.D. Figueroa, a K. Worthy. 1992. „Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases." *Pharmacological reviews* 44(1):1–80.
- Bhushan, S., K. Kondo, B.L. Predmore, M. Zlatopolsky, A.L. King, C. Pearce, H. Huang, Y. Tao, M.E. Condit, a D.J. Lefer. 2012. „Selective β_2 -Adrenoreceptor Stimulation Attenuates Myocardial Cell Death and Preserves Cardiac Function After Ischemia–Reperfusion Injury". *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 32(8):1865–74.
- Bibli, S.I., I. Andreadou, A. Chatzianastasiou, C. Tzimas, D. Sanoudou, E. Kranias, P. Brouckaert, C. Coletta, C. Szabo, D.T. Kremastinos, E.K. Iliodromitis, a A. Papapetropoulos. 2015. „Cardioprotection by H₂S Engages a CGMP-Dependent Protein Kinase G/Phospholamban Pathway". *Cardiovascular Research* 106(3):432–42.
- Blanchard, E.M. a R.J. Solaro. 1984. „Inhibition of the Activation and Troponin Calcium Binding of Dog Cardiac Myofibrils by Acidic pH." *Circulation Research* 55(3):382–91.
- Boivin, B., C. Lavoie, G. Vaniotis, A. Baragli, L.R. Villeneuve, N. Ethier, P. Trieu, B.G. Allen, a T. Hébert. 2006. „Functional β -Adrenergic Receptor Signalling on Nuclear Membranes in Adult Rat and Mouse Ventricular Cardiomyocytes". *Cardiovascular Research* 71(1):69–78.
- Bond, J.M., B. Herman, a J.J. Lemasters. 1991. „Protection by Acidotic pH against Anoxia/Reoxygenation Injury to Rat Neonatal Cardiac Myocytes". *Biochemical and Biophysical Research Communications* 179(2):798–803.
- Bopassa, J.C., M. Eghbali, L. Toro, a E. Stefani. 2010. „A Novel Estrogen Receptor GPER Inhibits Mitochondria Permeability Transition Pore Opening and Protects the Heart against Ischemia-Reperfusion Injury". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 298(1):H16–23.
- Bouvier, M., L.M. Leeb-Lundberg, J.L. Benovic, M.G. Caron, a R.J. Lefkowitz. 1987. „Regulation of Adrenergic Receptor Function by Phosphorylation. II. Effects of Agonist Occupancy on Phosphorylation of α_1 - and β_2 -Adrenergic Receptors by Protein Kinase C and the Cyclic AMP-Dependent Protein Kinase". *The Journal of Biological Chemistry* 262(7):3106–13.
- Boveris, A. a B. Chance. 1973. „The Mitochondrial Generation of Hydrogen Peroxide. General Properties and Effect of Hyperbaric Oxygen". *Biochemical Journal* 134(3):707–16.
- Brew, E.C., M.B. Mitchell, T.F. Rehring, F. Gamboni-Robertson, R.C. McIntyre, A.H. Harken, a A. Banerjee. 1995. „Role of Bradykinin in Cardiac Functional Protection after Global Ischemia-Reperfusion in Rat Heart". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 269(4):H1370–78.
- Bristow, M.R., R. Ginsburg, V. Umans, M. Fowler, W. Minobe, R. Rasmussen, P. Zera, R. Menlove, P. Shah, a S. Jamieson. 1986. „ β_1 - and β_2 -Adrenergic-Receptor Subpopulations in Nonfailing and Failing Human Ventricular Myocardium: Coupling of Both Receptor Subtypes to Muscle Contraction and Selective β_1 -Receptor down-Regulation in Heart Failure." *Circulation Research* 59(3):297–309.
- Bronk, S.F. a G.J. Gores. 1991. „Efflux of Protons from Acidic Vesicles Contributes to Cytosolic Acidification of Hepatocytes during ATP Depletion". *Hepatology* 14(4):626–33.
- Brunet, A., A. Bonni, M.J. Zigmond, M.Z. Lin, P. Juo, L.S. Hu, M.J. Anderson, K.C. Arden, J. Blenis, a M.E. Greenberg. 1999. „Akt Promotes Cell Survival by Phosphorylating and Inhibiting a Forkhead Transcription Factor". *Cell* 96(6):857–68.
- Bueno, O.F. a J.D. Molkentin. 2002. „Involvement of Extracellular Signal-Regulated Kinases 1/2 in Cardiac Hypertrophy and Cell Death". *Circulation Research* 91(9):776–81.
- Burch, R.M. a J. Axelrod. 1987. „Dissociation of Bradykinin-Induced Prostaglandin Formation from Phosphatidylinositol Turnover in Swiss 3T3 Fibroblasts: Evidence for G Protein Regulation of Phospholipase A₂". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 84(18):6374–78.
- Burns, D.L., E.L. Hewlett, J. Moss, a M. Vaughan. 1983. „Pertussis Toxin Inhibits Enkephalin Stimulation of GTPase of NG108-15 Cells". *The Journal of Biological Chemistry* 258(3):1435–38.

- Butcher, R.W., G.A. Robison, J.G. Hardman, a E.W. Sutherland. 1968. „The Role of Cyclic AMP in Hormone Actions". *Advances in Enzyme Regulation* 6:357–89.
- Cao, C.M., M. Chen, a T.M. Wong. 2005. „The K_{Ca} Channel as a Trigger for the Cardioprotection Induced by κ -Opioid Receptor Stimulation – Its Relationship with Protein Kinase C". *British Journal of Pharmacology* 145(7):984–91.
- Cao, C.M., Q. Xia, Q. Gao, M. Chen, a T.M. Wong. 2004. „Calcium-Activated Potassium Channel Triggers Cardioprotection of Ischemic Preconditioning". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 312(2):644–50.
- Cao, T.T., H.W. Deacon, D. Reczek, A. Bretscher, a M. von Zastrow. 1999. „A Kinase-Regulated PDZ-Domain Interaction Controls Endocytic Sorting of the β_2 -Adrenergic Receptor". *Nature* 401(6750):286–90.
- Castellano, E. a J. Downward. 2011. „RAS Interaction with PI3K: More Than Just Another Effector Pathway". *Genes & Cancer* 2(3):261–74.
- Cerbai, E., U. Klockner, a G. Isenberg. 1988. „Ca-Antagonistic Effects of Adenosine in Guinea Pig Atrial Cells". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 255(4):H872–78.
- Cipolletta, E., M.S. Rusciano, A.S. Maione, G. Santulli, D. Sorriento, C. Del Giudice, M. Ciccarelli, A. Franco, C. Crola, P. Campiglia, M. Sala, I. Gomez-Monterrey, N. De Luca, B. Trimarco, G. Iaccarino, a M. Illario. 2015. „Targeting the CaMKII/ERK Interaction in the Heart Prevents Cardiac Hypertrophy" editoval X. Ai. *PLOS ONE* 10(6):e0130477.
- Cohen, M.V., S. Philipp, T. Krieg, L. Cui, A. Kuno, V. Solodushko, a J.M. Downey. 2007. „Preconditioning-Mimetics Bradykinin and DADLE Activate PI3-Kinase through Divergent Pathways". *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 42(4):842–51.
- Cochrane, J., B.T. Williams, A. Banerjee, A.H. Harken, Thomas J. Burke, C.B. Cairns, a J.I. Shapiro. 1999. „Laboratory Study: Ischemic Preconditioning Attenuates Functional, Metabolic, and Morphologic Injury from Ischemic Acute Renal Failure in the Rat". *Renal Failure* 21(2):135–45.
- Communal, C., K. Singh, D.B. Sawyer, a W.S. Colucci. 1999. „Opposing Effects of β_1 - and β_2 -Adrenergic Receptors on Cardiac Myocyte Apoptosis: Role of a Pertussis Toxin-Sensitive G Protein". *Circulation* 100(22):2210–12.
- Connern, C.P. a A.P. Halestrap. 1994. „Recruitment of Mitochondrial Cyclophilin to the Mitochondrial Inner Membrane under Conditions of Oxidative Stress That Enhance the Opening of a Calcium-Sensitive Non-Specific Channel". *Biochemical Journal* 302(2):321–24.
- Costa, A.D. a K.D. Garlid. 2008. „Intramitochondrial Signaling: Interactions among MitoK_{ATP}, PKC ϵ , ROS, and MPT". *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 295(2):H874-882.
- Costa, A. D., K.D. Garlid, I.C. West, T.M. Lincoln, J.M. Downey, M.V. Cohen, a S.D. Critz. 2005. „Protein Kinase G Transmits the Cardioprotective Signal From Cytosol to Mitochondria". *Circulation Research* 97(4):329–36.
- Costa, A.D., R. Jakob, C.L. Costa, K. Andrukhiv, I.C. West, a K.D. Garlid. 2006. „The Mechanism by Which the Mitochondrial ATP-Sensitive K⁺ Channel Opening and H₂O₂ Inhibit the Mitochondrial Permeability Transition". *Journal of Biological Chemistry* 281(30):20801–8.
- Craig, R., A. Larkin, A.M. Mingo, D.J. Thuerauf, C. Andrews, P.M. McDonough, a C.C. Glembotski. 2000. „P38 MAPK and NF- κ B Collaborate to Induce Interleukin-6 Gene Expression and Release. Evidence for a Cytoprotective Autocrine Signaling Pathway in a Cardiac Myocyte Model System." *Journal of Biological Chemistry* 275(31):23814–24.
- Cross, D.A., D.R. Alessi, P. Cohen, M. Andjelkovich, a B.A. Hemmings. 1995. „Inhibition of Glycogen Synthase Kinase-3 by Insulin Mediated by Protein Kinase B". *Nature* 378(6559):785–89.
- Datta, S.R., H. Dudek, X. Tao, S. Masters, H. Fu, Y. Gotoh, a M.E. Greenberg. 1997. „Akt Phosphorylation of BAD Couples Survival Signals to the Cell-Intrinsic Death Machinery". *Cell* 91(2):231–41.

- Davies, C.H., K. Davia, J.G. Bennett, J.R. Pepper, P.A. Poole-Wilson, a S.E. Harding. 1995. „Reduced Contraction and Altered Frequency Response of Isolated Ventricular Myocytes From Patients With Heart Failure". *Circulation* 92(9):2540–49.
- Décaillot, F.M., M.A. Kazmi, Y. Lin, S. Ray-Saha, T.P. Sakmar, a P. Sachdev. 2011. „CXCR7/CXCR4 Heterodimer Constitutively Recruits β -Arrestin to Enhance Cell Migration". *Journal of Biological Chemistry* 286(37):32188–97.
- DeFea, K.A., Z.D. Vaughn, E.M. O'Bryan, D. Nishijima, O. Dery, a N.W. Bunnett. 2000. „The Proliferative and Antiapoptotic Effects of Substance P Are Facilitated by Formation of a β -Arrestin-Dependent Scaffolding Complex". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97(20):11086–91.
- Deschamps, A.M. a E. Murphy. 2009. „Activation of a Novel Estrogen Receptor, GPER, Is Cardioprotective in Male and Female Rats". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 297(5):H1806–13.
- Dhanasekaran, N., M.V. Prasad, S.J. Wadsworth, J.M. Dermott, a G. van Rossum. 1994. „Protein Kinase C-Dependent and -Independent Activation of Na^+/H^+ Exchanger by $\text{G}\alpha_{12}$ Class of G Proteins". *The Journal of Biological Chemistry* 269(16):11802–6.
- Dhillon, A.S., S. Hagan, O. Rath, a W. Kolch. 2007. „MAP Kinase Signalling Pathways in Cancer". *Oncogene* 26(22):3279–90.
- Diaz, R.J. a G.J. Wilson. 1997. „Selective Blockade of AT1 Angiotensin II Receptors Abolishes Ischemic Preconditioning in Isolated Rabbit Hearts". *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 29(1):129–39.
- Ding, Q., W Xia, J.C. Liu, J.Y. Yang, D.F. Lee, J. Xia, G. Bartholomeusz, Y. Li, Y. Pan, Z. Li, R.C. Bargou, J. Qin, C. C. Lai, F.J. Tsai, C.H. Tsai, a M.C. Hung. 2005. „Erk Associates with and Primes GSK-3 β for Its Inactivation Resulting in Upregulation of β -Catenin". *Molecular Cell* 19(2):159–70.
- Dobson, J.G. a R.A. Fenton. 1997. „Adenosine A₂ receptor function in rat ventricular myocytes". *Cardiovascular Research* 34(2):337–47.
- Dou, M.Y., H. Wu, H. J. Zhu, S.Y. Jin, Y. Zhang, a S.F. He. 2016. „Remifentanil Preconditioning Protects Rat Cardiomyocytes against Hypoxia-Reoxygenation Injury via δ -Opioid Receptor Mediated Activation of PI3K/Akt and ERK Pathways". *European Journal of Pharmacology* 789:395–401.
- Downes, G.B. a N. Gautam. 1999. „The G Protein Subunit Gene Families". *Genomics* 62(3):544–52.
- Downward, J. 1998. „Mechanisms and Consequences of Activation of Protein Kinase B/Akt". *Current Opinion in Cell Biology* 10(2):262–67.
- Drury, A.N. a A. Szent-Györgyi. 1929. „The Physiological Activity of Adenine Compounds with Especial Reference to Their Action upon the Mammalian Heart". *The Journal of Physiology* 68(3):213–37.
- Du, X.Y., R.G. Schoemaker, E. Bos, a P.R. Saxena. 1995. „Characterization of the Positive and Negative Inotropic Effects of Acetylcholine in the Human Myocardium". *European Journal of Pharmacology* 284(1–2):119–27.
- Dubey, R.K., D.G. Gillespie, a E.K. Jackson. 1998. „Adenosine Inhibits Collagen and Protein Synthesis in Cardiac Fibroblasts: Role of A_{2B} Receptors". *Hypertension* 31(4):943–48.
- Elliott, D.F., E.W. Horton, a G.P. Lewis. 1960. „Actions of Pure Bradykinin". *The Journal of Physiology* 153(3):473–80.
- Epperson, S.A., L.L. Brunton, I. Ramirez-Sanchez, a F. Villarreal. 2009. „Adenosine Receptors and Second Messenger Signaling Pathways in Rat Cardiac Fibroblasts". *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 296(5):C1171–77.
- Esposito, G., A. Rapacciuolo, S.V. Naga Prasad, H. Takaoka, S.A. Thomas, W.J. Koch, a H.A. Rockman. 2002. „Genetic Alterations That Inhibit In Vivo Pressure-Overload Hypertrophy Prevent Cardiac Dysfunction Despite Increased Wall Stress". *Circulation* 105(1):85–92.

- Feuerstein, G., G.L. Liu, T.L. Yue, H.L. Cheng, J.P. Hieble, J.R. Arch, R.R. Ruffolo, a X.L. Ma. 1998. „Comparison of Metoprolol and Carvedilol Pharmacology and Cardioprotection in Rabbit Ischemia and Reperfusion Model". *European Journal of Pharmacology* 351(3):341–50.
- Filardo, E.J., J.A. Quinn, K.I. Bland, a A.R. Frackelton. 2000. „Estrogen-Induced Activation of Erk-1 and Erk-2 Requires the G Protein-Coupled Receptor Homolog, GPR30, and Occurs via Trans-Activation of the Epidermal Growth Factor Receptor through Release of HB-EGF". *Molecular Endocrinology* 14(10):1649–60.
- Filardo, E.J., J.A. Quinn, A.R. Frackelton, a K.I. Bland. 2002. „Estrogen Action Via the G Protein-Coupled Receptor, GPR30: Stimulation of Adenylyl Cyclase and CAMP-Mediated Attenuation of the Epidermal Growth Factor Receptor-to-MAPK Signaling Axis". *Molecular Endocrinology* 16(1):70–84.
- Fischmeister, R. a H.C. Hartzell. 1986. „Mechanism of Action of Acetylcholine on Calcium Current in Single Cells from Frog Ventricle." *The Journal of Physiology* 376(1):183–202.
- Ford, D.A. a M.J. Rovetto. 1987. „Rat Cardiac Myocyte Adenosine Transport and Metabolism". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 252(1):H54–63.
- Frankenreiter, S., P. Bednarczyk, A. Kniess, N.I. Bork, J. Straubinger, P. Koprowski, A. Wrzosek, E. Mohr, A. Logan, M.P. Murphy, M. Gawaz, T. Krieg, A. Szewczyk, V.O. Nikolaev, P. Ruth, a R. Lukowski. 2017. „CGMP-Elevating Compounds and Ischemic Conditioning Provide Cardioprotection Against Ischemia and Reperfusion Injury via Cardiomyocyte-Specific BK Channels". *Circulation* 136(24):2337–55.
- Fredholm, B.B., M.P. Abbracchio, G. Burnstock, J.W. Daly, T.K. Harden, K.A. Jacobson, P. Leff, a M. Williams. 1994. „Nomenclature and Classification of Purinoceptors". *Pharmacological Reviews* 46(2):143–56.
- Fryer, R.M., A.K. Hsu, H. Nagase, a G.J. Gross. 2000. „Opioid-Induced Cardioprotection against Myocardial Infarction and Arrhythmias: Mitochondrial versus Sarcolemmal ATP-Sensitive Potassium Channels". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 294(2):451–57.
- Fryer, R.M., A.K. Hsu, a G.J. Gross. 2001a. „ERK and p38 MAP kinase activation are components of opioid-induced delayed cardioprotection". *Basic Research in Cardiology* 96(2):136–42.
- Fryer, R.M., P.F. Pratt, A.K. Hsu, a G.J. Gross. 2001b. „Differential Activation of Extracellular Signal Regulated Kinase Isoforms in Preconditioning and Opioid-Induced Cardioprotection". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 296(2):642–49.
- Gan, X.T., V. Rajapurohitam, J.V. Haist, P. Chidiac, M.A. Cook, a M. Karmazyn. 2004. „Inhibition of Phenylephrine-Induced Cardiomyocyte Hypertrophy by Activation of Multiple Adenosine Receptor Subtypes." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 312(1):27–34.
- Gao, F., J. Chen, B.L. Lopez, T.A. Christopher, J. Gu, P. Lysko, R.R. Ruffolo, E.H. Ohlstein, X.L. Ma, a T.L. Yue. 2000. „Comparison of Bisoprolol and Carvedilol Cardioprotection in a Rabbit Ischemia and Reperfusion Model". *European Journal of Pharmacology* 406(1):109–16.
- Garg, R. a S. Yusuf. 1995. „Overview of Randomized Trials of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 273(18):1450.
- Germack, R. a J. Dickenson. 2005. „Adenosine Triggers Preconditioning through MEK/ERK1/2 Signalling Pathway during Hypoxia/Reoxygenation in Neonatal Rat Cardiomyocytes". *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 39(3):429–42.
- Gho, B.C., R.G. Schoemaker, M.A. van den Doel, D.J. Duncker, a P.D. Verdouw. 1996. „Myocardial Protection by Brief Ischemia in Noncardiac Tissue". *Circulation* 94(9):2193–2200.
- Gilman, A.G. 1987. „G Proteins: Transducers of Receptor-Generated Signals". *Annual Review of Biochemistry* 56(1):615–49.
- Giorgio, V., S. von Stockum, M. Antoniel, A. Fabbro, F. Fogolari, M. Forte, G.D. Glick, V. Petronilli, M. Zoratti, I. Szabo, G. Lippe, a P. Bernardi. 2013. „Dimers of Mitochondrial ATP Synthase Form

- the Permeability Transition Pore". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110(15):5887–92.
- Giorgio, V., E. Bisetto, M.E. Soriano, F. Dabbeni-Sala, E. Basso, V. Petronilli, M.A. Forte, P. Bernardi, a G. Lippe. 2009. „Cyclophilin D Modulates Mitochondrial F₀F₁-ATP Synthase by Interacting with the Lateral Stalk of the Complex." *Journal of Biological Chemistry* 284(49):33982–88.
- Gohla, A., S. Offermanns, T.M. Wilkie, a G. Schultz. 1999. „Differential Involvement of G α ₁₂ and G α ₁₃ in Receptor-Mediated Stress Fiber Formation". *Journal of Biological Chemistry* 274(25):17901–7.
- Goodman, O.B., J.G. Krupnick, F. Santini, V.V Gurevich, Raymond B. Penn, A.W. Gagnon, J.H. Keen, a J.L. Benovic. 1996. „ β -Arrestin Acts as a Clathrin Adaptor in Endocytosis of the β ₂-Adrenergic Receptor". *Nature* 383(6599):447–50.
- Gottlieb, R.A., K. O. Bursleson, R.A. Kloner, B.M. Babior, a R.L. Engler. 1994. „Reperfusion Injury Induces Apoptosis in Rabbit Cardiomyocytes." *Journal of Clinical Investigation* 94(4):1621–28.
- Gough, D.J., L. Koetz, a D.E. Levy. 2013. „The MEK-ERK Pathway Is Necessary for Serine Phosphorylation of Mitochondrial STAT3 and Ras-Mediated Transformation". *PLoS ONE* 8(11):e83395.
- Gres, P., R. Schulz, J. Jansen, C. Umschlag, a G. Heusch. 2002. „Involvement of endogenous prostaglandins in ischemic preconditioning in pigs". *Cardiovascular Research* 55(3):626–32.
- Griendling, K.K., C.A. Minieri, J.D. Ollerenshaw, a R.W. Alexander. 1994. „Angiotensin II Stimulates NADH and NADPH Oxidase Activity in Cultured Vascular Smooth Muscle Cells." *Circulation Research* 74(6):1141–48.
- Gross, E.R., A.K. Hsu, a G.J. Gross. 2006. „The JAK/STAT Pathway Is Essential for Opioid-Induced Cardioprotection: JAK2 as a Mediator of STAT3, Akt, and GSK-3 β ". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 291(2):H827–34.
- Grover, G.J., J.R. McCullough, D.E. Henry, M.L. Conder, a P.G. Sleph. 1989. „Anti-Ischemic Effects of the Potassium Channel Activators Pinacidil and Cromakalim and the Reversal of These Effects with the Potassium Channel Blocker Glyburide". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 251(1):98–104.
- Guarnieri, C., F. Flamigni, a C. Rossoni-Caldarera. 1979. „Glutathione Peroxidase Activity and Release of Glutathione from Oxygen-Deficient Perfused Rat Heart". *Biochemical and Biophysical Research Communications* 89(2):678–84.
- Guo, H.T., R.H. Zhang, Y. Zhang, L. Zhang, J. Li, Q.X. Shi, Y.M. Wang, R. Fan, H. Bi, W. Yin, a J.M. Pei. 2011. „Endogenous κ -Opioid Peptide Mediates the Cardioprotection Induced by Ischemic Postconditioning". *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 58(2):207–15.
- Hall, R.A., L.S. Ostedgaard, R.T. Premont, J.T. Blitzer, N. Rahman, M.J. Welsh, a R.J. Lefkowitz. 1998. „A C-Terminal Motif Found in the β ₂-Adrenergic Receptor, P2Y₁ Receptor and Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Determines Binding to the Na⁺/H⁺ Exchanger Regulatory Factor Family of PDZ Proteins". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95(15):8496–8501.
- Handa, T., R.G. Katare, Y. Kakinuma, M. Arikawa, M. Ando, S. Sasaguri, F. Yamasaki, a T. Sato. 2009. „Anti-Alzheimer's Drug, Donepezil, Markedly Improves Long-Term Survival After Chronic Heart Failure in Mice". *Journal of Cardiac Failure* 15(9):805–11.
- Harrison, D.C., J.J. Lemasters, a B. Herman. 1991. „A PH-Dependent Phospholipase A₂ Contributes to Loss of Plasma Membrane Integrity during Chemical Hypoxia in Rat Hepatocytes". *Biochemical and Biophysical Research Communications* 174(2):654–59.
- Haskó, G., P. Pacher, E.A. Deitch, a E.S. Vizi. 2007. „Shaping of Monocyte and Macrophage Function by Adenosine Receptors". *Pharmacology & Therapeutics* 113(2):264–75.
- Hausdorff, W.P., M. Bouvier, B.F. O'Dowd, G.P. Irons, M.G. Caron, a R.J. Lefkowitz. 1989. „Phosphorylation Sites on Two Domains of the β ₂-Adrenergic Receptor Are Involved in Distinct Pathways of Receptor Desensitization". *The Journal of Biological Chemistry* 264(21):12657–65.

- Hausenloy, D.J., A. Tsang, M.M. Mocanu, a D.M. Yellon. 2005. „Ischemic Preconditioning Protects by Activating Prosurvival Kinases at Reperfusion". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 288(2):H971–76.
- He, J., M. Bellini, H. Inuzuka, J. Xu, Y. Xiong, X. Yang, A.M. Castleberry, a R.A. Hall. 2006. „Proteomic Analysis of β_1 -Adrenergic Receptor Interactions with PDZ Scaffold Proteins". *Journal of Biological Chemistry* 281(5):2820–27.
- He, S. F., S.Y. Jin, W. Yang, Y.L. Pan, J. Huang, S.J. Zhang, L. Zhang, a Y. Zhang. 2018. „Cardiac μ -Opioid Receptor Contributes to Opioid-Induced Cardioprotection in Chronic Heart Failure". *British Journal of Anaesthesia* 121(1):26–37.
- Headrick, J. 1996. „Ischemic Preconditioning: Bioenergetic and Metabolic Changes and the Role of Endogenous Adenosine." *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 28(6):1227–40.
- Heilbrunn, S.M., P. Shah, M.R. Bristow, H.A. Valantine, R. Ginsburg, a M.B. Fowler. 1989. „Increased β -Receptor Density and Improved Hemodynamic Response to Catecholamine Stimulation during Long-Term Metoprolol Therapy in Heart Failure from Dilated Cardiomyopathy." *Circulation* 79(3):483–90.
- Heldring, N., A. Pike, S. Andersson, J. Matthews, G. Cheng, J. Hartman, M. Tujague, A. Ström, E. Treuter, M. Warner, a J. Gustafsson. 2007. „Estrogen Receptors: How Do They Signal and What Are Their Targets." *Physiological Reviews* 87(3):905–31.
- Higashida, H., R.A. Sreaty, W. Klee, a M. Nirenberg. 1986. „Bradykinin-Activated Transmembrane Signals Are Coupled via No or Ni to Production of Inositol 1,4,5-Trisphosphate, a Second Messenger in NG108-15 Neuroblastoma-Glioma Hybrid Cells." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 83(4):942–46.
- Hirsch, A.T., C.E. Talsness, H. Schunkert, M. Paul, a V.J. Dzau. 1991. „Tissue-Specific Activation of Cardiac Angiotensin Converting Enzyme in Experimental Heart Failure." *Circulation Research* 69(2):475–82.
- Hoch, B., R. Meyer, R. Hetzer, E.G. Krause, a P. Karczewski. 1999. „Identification and Expression of δ -Isoforms of the Multifunctional Ca^{2+} /Calmodulin-Dependent Protein Kinase in Failing and Nonfailing Human Myocardium". *Circulation Research* 84(6):713–21.
- Hudmon, A., H. Schulman, J. Kim, J. Maltez, R.W. Tsien, a G.S. Pitt. 2005. „CaMKII Tethers to L-Type Ca^{2+} Channels, Establishing a Local and Dedicated Integrator of Ca^{2+} Signals for Facilitation". *The Journal of Cell Biology* 171(3):537–47.
- Hughes, J., T.W. Smith, H.W. Kosterlitz, L.A. Fothergill, B.A. Morgan, a H.R. Morris. 1975. „Identification of Two Related Pentapeptides from the Brain with Potent Opiate Agonist Activity". *Nature* 258(5536):577–79.
- Hunter, D.R., R.A. Haworth, a J.H. Southard. 1976. „Relationship between Configuration, Function, and Permeability in Calcium-Treated Mitochondria". *The Journal of Biological Chemistry* 251(16):5069–77.
- Chandrasekera, P.C., V.J. McIntosh, F.X. Cao, a R.D. Lasley. 2010. „Differential Effects of Adenosine A_{2a} and A_{2b} Receptors on Cardiac Contractility." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 299(6):H2082–89.
- Chang, M., A. Lee, W. Lin, T. Chen, M. Shyu, a W. Chang. 2004. „Myocardial and Peripheral Concentrations of β -Endorphin Before and Following Myocardial Ischemia and Reperfusion During Coronary Angioplasty". *Japanese Heart Journal* 45(3):365–71.
- Chen, Y., R. Corriden, Y. Inoue, L. Yip, N. Hashiguchi, A. Zinkernagel, V. Nizet, P. Insel, a W. Junger. 2006. „ATP Release Guides Neutrophil Chemotaxis via P2Y2 and A_3 Receptors". *Science (New York, N.Y.)* 314(5806):1792–95.
- Chesley, A., M. Lundberg, T. Asai, R. Xiao, S. Ohtani, E. Lakatta, a M. Crow. 2000. „The β_2 -Adrenergic Receptor Delivers an Antiapoptotic Signal to Cardiac Myocytes Through G_i -Dependent Coupling to Phosphatidylinositol 3'-Kinase". *Circulation Research* 87(12):1172–79.

- Inagami, T., S. Eguchi, K. Numaguchi, E.D. Motley, H. Tang, T. Matsumoto, a T. Yamakawa. 1999. „Cross-Talk between Angiotensin II Receptors and the Tyrosine Kinases and Phosphatases". *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 10 Suppl 11:S57-61.
- Insel, P.A., M.E. Maguire, A.G. Gilman, H.R. Bourne, P. Coffino, a K.L. Melmon. 1976. „ β Adrenergic Receptors and Adenylate Cyclase: Products of Separate Genes?" *Molecular Pharmacology* 12(6):1062-69.
- Inserte, J., D. Garcia-Dorado, V. Hernando, a J. Soler-Soler. 2005. „Calpain-Mediated Impairment of Na^+/K^+ -ATPase Activity During Early Reperfusion Contributes to Cell Death After Myocardial Ischemia". *Circulation Research* 97(5):465-73.
- Inserte, J., V. Hernando, M. Ruiz-Meana, M. Poncelas-Nozal, C. Fernández, L. Agulló, C. Sartorio, Ú. Vilardosa, a D. Garcia-Dorado. 2014. „Delayed Phospholamban Phosphorylation in Post-Conditioned Heart Favours Ca^{2+} Normalization and Contributes to Protection". *Cardiovascular Research* 103(4):542-53.
- Jabůrek, M., A. Costa, J. Burton, C. Costa, a K. Garlid. 2006. „Mitochondrial $\text{PKC}\epsilon$ and Mitochondrial ATP-Sensitive K^+ Channel Copurify and Coreconstitute to Form a Functioning Signaling Module in Proteoliposomes". *Circulation Research* 99(8):878-83.
- James, I.F., C. Chavkin, a A. Goldstein. 1982. „Selectivity of Dynorphin for κ Opioid Receptors". *Life Sciences* 31(12-13):1331-34.
- Jo, S., V. Leblais, P. Wang, M. Crow, a R. Xiao. 2002. „Phosphatidylinositol 3-Kinase Functionally Compartmentalizes the Concurrent G_s Signaling During β_2 -Adrenergic Stimulation". *Circulation Research* 91(1):46-53.
- Jones, W., G. Fan, S. Liao, J. Zhang, Y. Wang, N. Weintraub, E. Kranias, J. Schultz, J. Lorenz, a X. Ren. 2009. „Peripheral Nociception Associated With Surgical Incision Elicits Remote Nonischemic Cardioprotection Via Neurogenic Activation of Protein Kinase C Signaling". *Circulation* 120(11 Suppl):S1-9.
- Juhaszova, M., D. Zorov, S. Kim, S. Pepe, Q. Fu, K. Fishbein, B. Ziman, S. Wang, K. Ytrehus, C. Antos, E. Olson, a S. Sollott. 2004. „Glycogen Synthase Kinase-3 β Mediates Convergence of Protection Signaling to Inhibit the Mitochondrial Permeability Transition Pore". *Journal of Clinical Investigation* 113(11):1535-49.
- Kabir, M., H. Singh, R. Lu, B. Olde, L. Leeb-Lundberg, a J. Bopassa. 2015. „G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1 Mediates Acute Estrogen-Induced Cardioprotection via MEK/ERK/GSK-3 β Pathway after Ischemia/Reperfusion" editoval M. Wang. *PLOS ONE* 10(9):e0135988.
- Kajstura, J., W. Cheng, K. Reiss, W. Clark, E. Sonnenblick, S. Krajewski, J. Reed, G. Olivetti, a P. Anversa. 1996. „Apoptotic and Necrotic Myocyte Cell Deaths Are Independent Contributing Variables of Infarct Size in Rats". *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology* 74(1):86-107.
- Karlsson, L., N. Bergh, L. Li, E. Bissessar, I. Bobrova, G. Gross, L. Akyürek, a L. Grip. 2012. „Dose-Dependent Cardioprotection of Enkephalin Analogue Eribis Peptide 94 and Cardiac Expression of Opioid Receptors in a Porcine Model of Ischaemia and Reperfusion". *European Journal of Pharmacology* 674(2-3):378-83.
- Karmazyn, M. 1988. „Amiloride Enhances Postischemic Ventricular Recovery: Possible Role of Na^+/H^+ Exchange". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 255(3):H608-15.
- Kim, I.M., D.G. Tilley, J. Chen, N.C. Salazar, E.J. Whalen, J.D. Violin, a H.A. Rockman. 2008. „ β -Blockers Alprenolol and Carvedilol Stimulate β -Arrestin-Mediated EGFR Transactivation". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105(38):14555-60.
- Kirchhefer, U., W. Schmitz, H. Scholz, a J. Neumann. 1999. „Activity of cAMP-dependent protein kinase and Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase in failing and nonfailing human hearts". *Cardiovascular Research* 42(1):254-61.
- Kirichok, Y., G. Krapivinsky, a D.E. Clapham. 2004. „The Mitochondrial Calcium Uniporter Is a Highly Selective Ion Channel". *Nature* 427(6972):360-64.

- Kockskämper, J. a L.A. Blatter. 2002. „Subcellular Ca²⁺ Alternans Represents a Novel Mechanism for the Generation of Arrhythmogenic Ca²⁺ Waves in Cat Atrial Myocytes". *The Journal of Physiology* 545(1):65–79.
- Kodani, E., Y. Xuan, K. Shinmura, H. Takano, X. Tang, a R. Bolli. 2002. „ δ -Opioid Receptor-Induced Late Preconditioning Is Mediated by Cyclooxygenase-2 in Conscious Rabbits". *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 283(5):H1943-1957.
- Krieg, T., Q. Qin, S. Philipp, M.F. Alexeyev, M.V. Cohen, a J.M. Downey. 2004. „Acetylcholine and Bradykinin Trigger Preconditioning in the Heart through a Pathway That Includes Akt and NOS". *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 287(6):H2606-2611.
- Kuno, A, S.D. Critz, L. Cui, V. Solodushko, X.M. Yang, T. Krahn, B. Albrecht, S. Philipp, M.V. Cohen, a J.M. Downey. 2007. „Protein Kinase C Protects Preconditioned Rabbit Hearts by Increasing Sensitivity of Adenosine A_{2b}-Dependent Signaling during Early Reperfusion". *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 43(3):262–71.
- Kurachi, Y., T. Nakajima, a T. Sugimoto. 1986. „On the Mechanism of Activation of Muscarinic K⁺ Channels by Adenosine in Isolated Atrial Cells: Involvement of GTP-Binding Proteins". *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* 407(3):264–74.
- Kuzuya, T., S. Hoshida, N. Yamashita, H. Fuji, H. Oe, M. Hori, T. Kamada, a M. Tada. 1993. „Delayed Effects of Sublethal Ischemia on the Acquisition of Tolerance to Ischemia." *Circulation Research* 72(6):1293–99.
- Laporte, S.A., W.E. Miller, K. M. Kim, a M.G. Caron. 2002. „ β -Arrestin/AP-2 Interaction in G Protein-Coupled Receptor Internalization: Identification of a β -Arrestin Binding Site in β_2 -Adaptin." *Journal of Biological Chemistry* 277(11):9247–54.
- Lasley, R.D. a R.M. Mentzer. 1993. „Pertussis Toxin Blocks Adenosine A₁ Receptor Mediated Protection of the Ischemic Rat Heart." *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 25(7):815–21.
- Lecour, S., N. Suleman, G. Deuchar, S. Somers, L. Lacerda, B. Huisamen, a L. Opie. 2005. „Pharmacological Preconditioning with Tumor Necrosis Factor-Alpha Activates Signal Transducer and Activator of Transcription-3 at Reperfusion without Involving Classic Prosurvival Kinases (Akt and Extracellular Signal-Regulated Kinase)." *Circulation* 112(25):3911–18.
- Ledda, F. a L. Mantelli. 1982. „Possible Presynaptic Inhibitory Effect of Etorphine on Sympathetic Nerve Terminals of Guinea-Pig Heart". *European Journal of Pharmacology* 85(2):247–50.
- Leesar, M.A., M.F. Stoddard, S. Manchikalapudi, a R. Bolli. 1999. „Bradykinin-Induced Preconditioning in Patients Undergoing Coronary Angioplasty". *Journal of the American College of Cardiology* 34(3):639–50.
- Leung, A.W., P. Varanyuwatana, a A.P. Halestrap. 2008. „The Mitochondrial Phosphate Carrier Interacts with Cyclophilin D and May Play a Key Role in the Permeability Transition." *Journal of Biological Chemistry* 283(39):26312–23.
- Levinsky, N.G. 1979. „The Renal Kallikrein-Kinin System." *Circulation Research* 44(4):441–51.
- Li, G., S. Chen, E. Lu, a T. Hu. 1999. „Protective Effects of Ischemic Preconditioning on Lung Ischemia Reperfusion Injury: An in-Vivo Rabbit Study." *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 47(01):38–41.
- Li, J., C. Chen, a L. Liu-Chen. 2002. „Ezrin-Radixin-Moesin-Binding Phosphoprotein-50/Na⁺/H⁺ Exchanger Regulatory Factor (EBP50/NHERF) Blocks U50,488H-Induced down-Regulation of the Human κ Opioid Receptor by Enhancing Its Recycling Rate." *Journal of Biological Chemistry* 277(30):27545–52.
- Li, P., D. Nijhawan, I. Budihardjo, S. Srinivasula, M. Ahmad, E. Alnemri, a X. Wang. 1997. „Cytochrome c and dATP-Dependent Formation of Apaf-1/Caspase-9 Complex Initiates an Apoptotic Protease Cascade." *Cell* 91(4):479–89.

- Liao, F., Y. Zheng, J. Cai, J. Fan, J. Wang, J. Yang, Q. Cui, G. Xu, C. Tang, a B. Geng. 2015. „Catestatin Attenuates Endoplasmic Reticulum Induced Cell Apoptosis by Activation Type 2 Muscarinic Acetylcholine Receptor in Cardiac Ischemia/Reperfusion". *Scientific Reports* 5(1):16590.
- Liao, J.K. a C.J. Homcy. 1993. „The G Proteins of the Gai and Gaq Family Couple the Bradykinin Receptor to the Release of Endothelium-Derived Relaxing Factor." *Journal of Clinical Investigation* 92(5):2168–72.
- Liebmann, C., A. Graness, B. Ludwig, A. Adomeit, A. Boehmer, F. Boehmer, B. Nürnberg, a R. Wetzker. 1996. „Dual Bradykinin B2 Receptor Signalling in A431 Human Epidermoid Carcinoma Cells: Activation of Protein Kinase C Is Counteracted by a GS-Mediated Stimulation of the Cyclic AMP Pathway". *Biochemical Journal* 313(1):109–18.
- Lindemann, J.P., L.R. Jones, D.R. Hathaway, B.G. Henry, a A.M. Watanabe. 1983. „ β -Adrenergic Stimulation of Phospholamban Phosphorylation and Ca^{2+} -ATPase Activity in Guinea Pig Ventricles". *The Journal of Biological Chemistry* 258(1):464–71.
- Lindpaintner, K., W. Lu, N. Niedermajer, B. Schieffer, H. Just, D. Ganten, a H. Drexler. 1993. „Selective Activation of Cardiac Angiotensinogen Gene Expression in Post-Infarction Ventricular Remodeling in the Rat." *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 25(2):133–43.
- Lindsey, S.H., L. Liu, a M.C. Chappell. 2014. „Vasodilation by GPER in Mesenteric Arteries Involves Both Endothelial Nitric Oxide and Smooth Muscle cAMP Signaling". *Steroids* 81:99–102.
- Linz, W., G. Wiemer, a B. Schölkens. 1996. „Role of Kinins in the Pathophysiology of Myocardial Ischemia. In Vitro and in Vivo Studies". *Diabetes* 45 Suppl 1:S51-58.
- Liu, Y., S. Wang, C. Wang, H. Song, H. Han, P. Hang, Y. Jiang, L. Wei, R. Huo, L. Sun, X. Gao, Y. Lu, a Z. Du. 2013. „Upregulation of M3 Muscarinic Receptor Inhibits Cardiac Hypertrophy Induced by Angiotensin II". *Journal of Translational Medicine* 11(1):209.
- Logothetis, D.E., Y. Kurachi, J. Galper, E.J. Neer, a D.E. Clapham. 1987. „The β Subunits of GTP-Binding Proteins Activate the Muscarinic K^+ Channel in Heart". *Nature* 325(6102):321–26.
- Lohse, M., J. Benovic, J. Codina, M. Caron, a R. Lefkowitz. 1990. „ β -Arrestin: A Protein That Regulates β -Adrenergic Receptor Function". *Science* 248(4962):1547–50.
- Lochner, A., S. Genade, E. Tromp, T. Podzuweit, a J. Moolman. 1999. „Ischemic Preconditioning and the β -Adrenergic Signal Transduction Pathway". *Circulation* 100(9):958–66.
- Lu, J., W. Zang, X. Yu, B. Jia, A. Chorvatova, a L. Sun. 2006. „Effects of Postconditioning of Adenosine and Acetylcholine on the Ischemic Isolated Rat Ventricular Myocytes". *European Journal of Pharmacology* 549(1–3):133–39.
- Lu, Z., J. Fassett, X. Xu, X. Hu, G. Zhu, J. French, P. Zhang, J. Schnermann, R. Bache, a Y. Chen. 2008. „Adenosine A_3 Receptor Deficiency Exerts Unanticipated Protective Effects on the Pressure-Overloaded Left Ventricle". *Circulation* 118(17):1713–21.
- Luttrell, L., S. Ferguson, Y. Daaka, W. Miller, S. Maudsley, G. Della Rocca, F. Lin, H. Kawakatsu, K. Owada, D. Luttrell, M. Caron, a R. Lefkowitz. 1999. „ β -Arrestin-Dependent Formation of β_2 Adrenergic Receptor-Src Protein Kinase Complexes." *Science* 283(5402):655–61.
- Luttrell, L., F.L. Roudabush, E.W. Choy, W.E. Miller, M.E. Field, K.L. Pierce, a R.J. Lefkowitz. 2001. „Activation and Targeting of Extracellular Signal-Regulated Kinases by β -Arrestin Scaffolds". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98(5):2449–54.
- Maddock, K.R., E. Huff-Lonergan, L.J. Rowe, a S.M. Lonergan. 2005. „Effect of pH and Ionic Strength on μ - and m -Calpain Inhibition by Calpastatin". *Journal of Animal Science* 83(6):1370–76.
- Magne, S., D. Couchie, F. Pecker, a C. Pavoine. 2001. „ β_2 -Adrenergic Receptor Agonists Increase Intracellular Free Ca^{2+} Concentration Cycling in Ventricular Cardiomyocytes through P38 and P42/44 MAPK-Mediated Cytosolic Phospholipase A_2 Activation". *Journal of Biological Chemistry* 276(43):39539–48.
- Mahaffey, K., J. Puma, N. Barbagelata, M. DiCarli, M. Leesar, K. Browne, P. Eisenberg, R. Bolli, A. Casas, V. Molina-Viamonte, C. Orlandi, R. Blevins, R. Gibbons, R. Califf, a C. Granger. 1999.

- „Adenosine as an Adjunct to Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction". *Journal of the American College of Cardiology* 34(6):1711–20.
- Maier, L., T. Zhang, L. Chen, J. DeSantiago, J. Brown, a D. Bers. 2003. „Transgenic CaMKII δ C Overexpression Uniquely Alters Cardiac Myocyte Ca²⁺ Handling: Reduced SR Ca²⁺ Load and Activated SR Ca²⁺ Release." *Circulation Research* 92(8):904–11.
- Marrero, M., B. Schieffer, W. Paxton, L. Heerdt, B. Berk, P. Delafontaine, a K. Bernstein. 1995. „Direct Stimulation of Jak/STAT Pathway by the Angiotensin II AT1 Receptor". *Nature* 375(6528):247–50.
- Marx, S., S. Reiken, Y. Hisamatsu, T. Jayaraman, D. Burkhoff, N. Rosemlit, a A.R. Marks. 2000. „PKA Phosphorylation Dissociates FKBP12.6 from the Calcium Release Channel (Ryanodine Receptor)". *Cell* 101(4):365–76.
- Maslov, L., Y. Lishmanov, R. Oeltgen, E. Barzakh, A. Krylatov, M. Govindaswami, a S. Brown. 2009. „Activation of Peripheral δ_2 Opioid Receptors Increases Cardiac Tolerance to Ischemia/Reperfusion Injury Involvement of Protein Kinase C, NO-Synthase, K_{ATP} Channels and the Autonomic Nervous System". *Life Sciences* 84(19–20):657–63.
- McCord, J.M. a E.D. Day. 1978. „Superoxide-Dependent Production of Hydroxyl Radical Catalyzed by Iron-EDTA Complex". *FEBS Letters* 86(1):139–42.
- McDonald, P., C. Chow, W. Miller, S. Laporte, M. Field, F. Lin, R. Davis, a R. Lefkowitz. 2000. „ β -Arrestin 2: A Receptor-Regulated MAPK Scaffold for the Activation of JNK3". *Science (New York, N.Y.)* 290(5496):1574–77.
- Megson, A., J. Dickenson, A. Townsend-Nicholson, a S. Hill. 1995. „Synergy between the Inositol Phosphate Responses to Transfected Human Adenosine A1-Receptors and Constitutive P2-Purinoceptors in CHO-K1 Cells". *British Journal of Pharmacology* 115(8):1415–24.
- Meier, J., M. Hyun, M. Cantwell, A. Raza, C. Mertens, V. Raje, J. Sisler, E. Tracy, S. Torres-Odio, S. Gispert, P. Shaw, H. Baumann, D. Bandyopadhyay, K. Takabe, a A. Larner. 2017. „Stress-Induced Dynamic Regulation of Mitochondrial STAT3 and Its Association with Cyclophilin D Reduce Mitochondrial ROS Production". *Science Signaling* 10(472):eaag2588.
- Méry, P.F., S.M. Lohmann, U. Walter, a R. Fischmeister. 1991. „Ca²⁺ Current Is Regulated by Cyclic GMP-Dependent Protein Kinase in Mammalian Cardiac Myocytes." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 88(4):1197–1201.
- Méry, P.F., C. Pavoine, L. Belhassen, F. Pecker, a R. Fischmeister. 1993. „Nitric Oxide Regulates Cardiac Ca²⁺ Current. Involvement of cGMP-Inhibited and cGMP-Stimulated Phosphodiesterases through Guanylyl Cyclase Activation". *The Journal of Biological Chemistry* 268(35):26286–95.
- Methner, C., U. Donat, S.B. Felix, a T. Krieg. 2009. „Cardioprotection of Bradykinin at Reperfusion Involves Transactivation of the Epidermal Growth Factor Receptor via Matrix Metalloproteinase-8". *Acta Physiologica* 197(4):265–71.
- Miki, T., M.V. Cohen, a J.M. Downey. 1998. „Opioid Receptor Contributes to Ischemic Preconditioning through Protein Kinase C Activation in Rabbits". *Molecular and Cellular Biochemistry* 186(1–2):3–12.
- Minshall, R., F. Nakamura, R. Becker, a S. Rabito. 1995. „Characterization of Bradykinin B2 Receptors in Adult Myocardium and Neonatal Rat Cardiomyocytes." *Circulation Research* 76(5):773–80.
- Mousa, S., M. Shaqura, J. Schäper, W. Huang, S. Treskatsch, H. Habazettl, H. Abdul-Khaliq, a M. Schäfer. 2010. „Identification of μ - and κ -Opioid Receptors as Potential Targets to Regulate Parasympathetic, Sympathetic, and Sensory Neurons within Rat Intracardiac Ganglia". *The Journal of Comparative Neurology* 518(18):3836–47.
- Muraski, J., M. Rota, Y. Misao, J. Fransioli, C. Cottage, N. Gude, G Esposito, F. Delucchi, M. Arcarese, R. Alvarez, S. Siddiqi, G. Emmanuel, W. Wu, K. Fischer, J. Martindale, C. Glembofski, A. Leri, J. Kajstura, N. Magnuson, A. Berns, R. Beretta, S. Houser, E. Schaefer, P. Anversa, a M. Sussman. 2007. „Pim-1 Regulates Cardiomyocyte Survival Downstream of Akt". *Nature Medicine* 13(12):1467–75.

- Murga, C., L. Languin, R. Wetzker, A. Cuadrado, a J.V. Gutkind. 1998. „Activation of Akt/Protein Kinase B by G Protein-Coupled Receptors: A Role for α and $\beta\gamma$ Subunits of Heterotrimeric G Proteins Acting through Phosphatidylinositol-3-OH Kinase γ ". *Journal of Biological Chemistry* 273(30):19080–85.
- Murry, C.E., R.B. Jennings, a K.A. Reimer. 1986. „Preconditioning with Ischemia: A Delay of Lethal Cell Injury in Ischemic Myocardium." *Circulation* 74(5):1124–36.
- Musser, B., M.E. Morgan, M. Leid, T.F. Murray, J. Linden, a R.E. Vestal. 1993. „Species Comparison of Adenosine and β -Adrenoceptors in Mammalian Atrial and Ventricular Myocardium". *European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology* 246(2):105–11.
- Naga Prasad, S.V., S.A. Laporte, D. Chamberlain, M.G. Caron, L. Barak, a H.A. Rockman. 2002. „Phosphoinositide-3-Kinase Regulates β_2 -Adrenergic Receptor Endocytosis by AP-2 Recruitment to the Receptor/ β -Arrestin Complex". *The Journal of Cell Biology* 158(3):563–75.
- Nakamura, Y., T. Miura, A. Nakano, Y. Ichikawa, T. Yano, H. Kobayashi, Y. Ikeda, T. Miki, a K. Shimamoto. 2004. „Role of Microtubules in Ischemic Preconditioning against Myocardial Infarction". *Cardiovascular Research* 64(2):322–30.
- Newby, A.C. 1984. „Adenosine and the Concept of ‘Retaliatory Metabolites’". *Trends in Biochemical Sciences* 9(2):42–44.
- Nio, Y., H. Matsubara, S. Murasawa, M. Kanasaki, a M. Inada. 1995. „Regulation of Gene Transcription of Angiotensin II Receptor Subtypes in Myocardial Infarction". *The Journal of Clinical Investigation* 95(1):46–54.
- Nishida, M., S. Tanabe, Y. Maruyama, S. Mangmool, K. Urayama, Y. Nagamatsu, S. Takagahara, J. Turner, T. Kozasa, H. Kobayashi, Y. Sato, T. Kawanishi, R. Inoue, T. Nagao, a H. Kurose. 2005. „ $G_{\alpha_{12/13}}$ - and Reactive Oxygen Species-Dependent Activation of c-Jun NH₂-Terminal Kinase and P38 Mitogen-Activated Protein Kinase by Angiotensin Receptor Stimulation in Rat Neonatal Cardiomyocytes". *Journal of Biological Chemistry* 280(18):18434–41.
- Nohl, H. a W. Jordan. 1986. „The Mitochondrial Site of Superoxide Formation". *Biochemical and Biophysical Research Communications* 138(2):533–39.
- Noma, T., A. Lemaire, S. Naga Prasad, L. Barki-Harrington, D. Tilley, J. Chen, P. Le Corvoisier, J. Violin, H. Wei, R. Lefkowitz, a H. Rockman. 2007. „ β -Arrestin-Mediated β_1 -Adrenergic Receptor Transactivation of the EGFR Confers Cardioprotection". *Journal of Clinical Investigation* 117(9):2445–58.
- Oldenburg, O., Q. Qin, T. Krieg, X. Yang, S. Philipp, S. Critz, M. Cohen, a J. Downey. 2004. „Bradykinin Induces Mitochondrial ROS Generation via NO, cGMP, PKG, and MitoK_{ATP} Channel Opening and Leads to Cardioprotection". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 286(1):H468–76.
- Omura, T., M. Yoshiyama, F. Ishikura, H. Kobayashi, K. Takeuchi, S. Beppu, a J. Yoshikawa. 2001. „Myocardial Ischemia Activates the JAK-STAT Pathway through Angiotensin II Signaling in in Vivo Myocardium of Rats." *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 33(2):307–16.
- Palmer, R., A.G. Ferrige, a S. Moncada. 1987. „Nitric Oxide Release Accounts for the Biological Activity of Endothelium-Derived Relaxing Factor". *Nature* 327(6122):524–26.
- Paradis, P., N. Dali-Youcef, F.W. Paradis, G. Thibault, a M. Nemer. 2000. „Overexpression of Angiotensin II Type I Receptor in Cardiomyocytes Induces Cardiac Hypertrophy and Remodeling". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97(2):931–36.
- Parmley, W.W. 1985. „Pathophysiology of Congestive Heart Failure". *The American Journal of Cardiology* 56(2):7A-11A.
- Pavoine, C., S. Magne, A. Sauvadet, a F. Pecker. 1999. „Evidence for a β_2 -Adrenergic/Arachidonic Acid Pathway in Ventricular Cardiomyocytes. Regulation by the β_1 -Adrenergic/cAMP Pathway". *Journal of Biological Chemistry* 274(2):628–37.
- Peach, M. 1977. „Renin-Angiotensin System: Biochemistry and Mechanisms of Action." *Physiological Reviews* 57(2):313–70.

- Pearson, J., J. Carleton, a J. Gordon. 1980. „Metabolism of Adenine Nucleotides by Ectoenzymes of Vascular Endothelial and Smooth-Muscle Cells in Culture". *Biochemical Journal* 190(2):421–29.
- Peart, J. a G. Gross. 2003. „Adenosine and Opioid Receptor-Mediated Cardioprotection in the Rat: Evidence for Cross-Talk between Receptors". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 285(1):H81–89.
- Peart, J., H. Patel, a G. Gross. 2003. „ δ -Opioid Receptor Activation Mimics Ischemic Preconditioning in the Canine Heart": *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 42(1):78–81.
- Penna, C., D. Mancardi, R. Rastaldo, G. Losano, a P. Pagliaro. 2007. „Intermittent Activation of Bradykinin B2 Receptors and Mitochondrial K_{ATP} Channels Trigger Cardiac Postconditioning through Redox Signaling". *Cardiovascular Research* 75(1):168–77.
- Penna, C., D. Mancardi, F. Tullio, a P. Pagliaro. 2008. „Postconditioning and Intermittent Bradykinin Induced Cardioprotection Require Cyclooxygenase Activation and Prostacyclin Release during Reperfusion". *Basic Research in Cardiology* 103(4):368–77.
- Pepe, S., R.P. Xiao, C. Hohl, R. Altschuld, a E.G. Lakatta. 1997. „‘Cross Talk’ Between Opioid Peptide and Adrenergic Receptor Signaling in Isolated Rat Heart". *Circulation* 95(8):2122–29.
- Peralta, E.G., A. Ashkenazi, J.W. Winslow, D.H. Smith, J. Ramachandran, a D.J. Capon. 1987. „Distinct Primary Structures, Ligand-Binding Properties and Tissue-Specific Expression of Four Human Muscarinic Acetylcholine Receptors". *The EMBO Journal* 6(13):3923–29.
- Pereira, L., M. Métrich, M. Fernández-Velasco, A. Lucas, J. Leroy, R. Perrier, E. Morel, R. Fischmeister, S. Richard, J.P. Bénitah, F. Lezoualc’h, a A.M. Gómez. 2007. „The cAMP Binding Protein Epac Modulates Ca^{2+} Sparks by a Ca^{2+} /Calmodulin Kinase Signalling Pathway in Rat Cardiac Myocytes". *The Journal of Physiology* 583(2):685–94.
- Perrino, C., S.V. Naga Prasad, M. Patel, M.J. Wolf, a H.A. Rockman. 2005. „Targeted Inhibition of β -Adrenergic Receptor Kinase-1–Associated Phosphoinositide-3 Kinase Activity Preserves β -Adrenergic Receptor Signaling and Prolongs Survival in Heart Failure Induced by Calsequestrin Overexpression". *Journal of the American College of Cardiology* 45(11):1862–70.
- Perry, S.J., G.S. Baillie, T.A. Kohout, I. McPhee, M.M. Magiera, K.L. Ang, W.E. Miller, A.J. McLean, M. Conti, M.D. Houslay, a R.J. Lefkowitz. 2002. „Targeting of Cyclic AMP Degradation to β_2 -Adrenergic Receptors by β -Arrestins". *Science* 298(5594):834–36.
- Philipp, S., X. Yang, L. Cui, A. Davis, J. Downey, a M. Cohen. 2006. „Postconditioning Protects Rabbit Hearts through a Protein Kinase C-Adenosine A_{2b} Receptor Cascade". *Cardiovascular Research* 70(2):308–14.
- Pippig, S., S. Andexinger, a M.J. Lohse. 1995. „Sequestration and Recycling of β_2 -Adrenergic Receptors Permit Receptor Resensitization". *Molecular Pharmacology* 47(4):666–76.
- Prather, P.L., T.M. McGinn, P.A. Claude, L.Y. Liu-Chen, H.H. Loh, a P.Y. Law. 1995. „Properties of a κ -Opioid Receptor Expressed in CHO Cells: Interaction with Multiple G-Proteins Is Not Specific for Any Individual $G\alpha$ Subunit and Is Similar to That of Other Opioid Receptors". *Molecular Brain Research* 29(2):336–46.
- Przyklenk, K., B. Bauer, M. Ovize, R.A. Kloner, a P. Whittaker. 1993. „Regional Ischemic ‘preconditioning’ Protects Remote Virgin Myocardium from Subsequent Sustained Coronary Occlusion." *Circulation* 87(3):893–99.
- Qian, T., A.L. Nieminen, B. Herman, a J.J. Lemasters. 1997. „Mitochondrial Permeability Transition in pH-Dependent Reperfusion Injury to Rat Hepatocytes". *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 273(6):C1783–92.
- Qin, Q., J.M. Downey, a M.V. Cohen. 2003. „Acetylcholine but Not Adenosine Triggers Preconditioning through PI3-Kinase and a Tyrosine Kinase". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 284(2):H727–34.
- Quinlan, C.L., A.D. Costa, C.L. Costa, S.V. Pierre, P. Dos Santos, a K.D. Garlid. 2008. „Conditioning the Heart Induces Formation of Signalosomes That Interact with Mitochondria to Open Mito K_{ATP} Channels". *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 295(3):H953–61.

- Rasola, A., M. Sciacovelli, F. Chiara, B. Pantic, W.S. Brusilow, a P. Bernardi. 2010. „Activation of Mitochondrial ERK Protects Cancer Cells from Death through Inhibition of the Permeability Transition". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107(2):726–31.
- Revankar, C.M., D.F. Cimino, L.A. Sklar, J.B. Arterburn, a E.R. Prossnitz. 2005. „A Transmembrane Intracellular Estrogen Receptor Mediates Rapid Cell Signaling". *Science* 307(5715):1625–30.
- Rizzuto, R., P. Pinton, W. Carrington, F.S. Fay, K.E. Fogarty, L.M. Lifshitz, R.A. Tuft, a T. Pozzan. 1998. „Close contacts with the endoplasmic reticulum as determinants of mitochondrial Ca²⁺ responses." *Science* 280(5370):1763–66.
- Robinet, A., G. Hoizey, a H. Millart. 2005. „PI3-Kinase, Protein Kinase C, and Protein Kinase A Are Involved in the Trigger Phase of β_1 -Adrenergic Preconditioning". *Cardiovascular Research* 66(3):530–42.
- Roelle, S., R. Grosse, A. Aigner, H. Krell, F. Czubayko, a T. Gudermann. 2003. „Matrix Metalloproteinases 2 and 9 Mediate Epidermal Growth Factor Receptor Transactivation by Gonadotropin-Releasing Hormone". *Journal of Biological Chemistry* 278(47):47307–18.
- Romano, M., E. Seymour, J. Berry, R. McNish, a S. Bolling. 2004. „Relative Contribution of Endogenous Opioids to Myocardial Ischemic Tolerance¹". *Journal of Surgical Research* 118(1):32–37.
- Rork, T., K. Wallace, D. Kennedy, M. Marshall, A. Lankford, a J. Linden. 2008. „Adenosine A_{2A} Receptor Activation Reduces Infarct Size in the Isolated, Perfused Mouse Heart by Inhibiting Resident Cardiac Mast Cell Degranulation." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 295(5):H1825–33.
- Ross, A., R. Gibbons, G. Stone, R. Kloner, a R. Alexander. 2005. „A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Adenosine as an Adjunct to Reperfusion in the Treatment of Acute Myocardial Infarction (AMISTAD-II)". *Journal of the American College of Cardiology* 45(11):1775–80.
- Rottenberg, H. a A. Scarpa. 1974. „Calcium Uptake and Membrane Potential in Mitochondria". *Biochemistry* 13(23):4811–17.
- Roy, A., W. Fields, C. Rocha-Resende, R. Resende, S. Guatimosim, V. Prado, R. Gros, a M. Prado. 2013. „Cardiomyocyte-Secreted Acetylcholine Is Required for Maintenance of Homeostasis in the Heart". *The FASEB Journal* 27(12):5072–82.
- Ruiz-Meana, M., A. Abellán, E. Miró-Casas, a D. Garcia-Dorado. 2007. „Opening of Mitochondrial Permeability Transition Pore Induces Hypercontracture in Ca²⁺ Overloaded Cardiac Myocytes". *Basic Research in Cardiology* 102(6):542–52.
- Ruppert, C., K. Deiss, S. Herrmann, M. Vidal, M. Oezkur, A. Gorski, F. Weidemann, M. Lohse, a K. Lorenz. 2013. „Interference with ERKThr188 Phosphorylation Impairs Pathological but Not Physiological Cardiac Hypertrophy". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110(18):7440–45.
- Sadoshima, J. a S. Izumo. 1997. „The Cellular and Molecular Response of Cardiac Myocytes to Mechanical Stress". *Annual Review of Physiology* 59(1):551–71.
- Said, M., L. Vittone, C. Mundiña-Weilenmann, P. Ferrero, E. Kranias, a A. Mattiazzi. 2003. „Role of Dual-Site Phospholamban Phosphorylation in the Stunned Heart: Insights from Phospholamban Site-Specific Mutants". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 285(3):H1198–1205.
- Salvatore, C., S. Tilley, A. Latour, D. Fletcher, B. Koller, a M. Jacobson. 2000. „Disruption of the A₃ Adenosine Receptor Gene in Mice and Its Effect on Stimulated Inflammatory Cells." *Journal of Biological Chemistry* 275(6):4429–34.
- Sarbassov, D.D., D.A. Guertin, S.M. Ali, a D.M. Sabatini. 2005. „Phosphorylation and Regulation of Akt/PKB by the Rictor-MTOR Complex." *Science* 307(5712):1098–1101.
- Scott, M., V. Pierotti, H. Storez, E. Lindberg, A. Thuret, O. Muntaner, C. Labbe-Jullie, J. Pitcher, a S. Marullo. 2006. „Cooperative Regulation of Extracellular Signal-Regulated Kinase Activation

- and Cell Shape Change by Filamin A and β -Arrestins". *Molecular and Cellular Biology* 26(9):3432–45.
- Shah, A., H. Spurgeon, S. Sollott, A. Talo, a E. Lakatta. 1994. „8-Bromo-CGMP Reduces the Myofilament Response to Ca^{2+} in Intact Cardiac Myocytes." *Circulation Research* 74(5):970–78.
- Sheng, J.Z., N.S. Wong, H.X. Wang, a T.M. Wong. 1997. „Pertussis Toxin, but Not Tyrosine Kinase Inhibitors, Abolishes Effects of U-50488H on $[\text{Ca}^{2+}]_i$ in Myocytes". *The American Journal of Physiology* 272(2 Pt 1):C560-564.
- Shenoy, S.K., P.H. McDonald, T.A. Kohout, a R.J. Lefkowitz. 2001. „Regulation of Receptor Fate by Ubiquitination of Activated β_2 -Adrenergic Receptor and β -Arrestin". *Science* 294(5545):1307–13.
- Scheid, M.P., K.M. Schubert, a V. Duronio. 1999. „Regulation of Bad Phosphorylation and Association with Bcl-X_L by the MAPK/Erk Kinase." *Journal of Biological Chemistry* 274(43):31108–13.
- Schölkens, B.A., W. Linz, a W. König. 1988. „Effects of the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, Ramipril, in Isolated Ischaemic Rat Heart Are Abolished by a Bradykinin Antagonist": *Journal of Hypertension* 6(4):S25-28.
- Schultz, J.E., E. Rose, Z. Yao, a G.J. Gross. 1995. „Evidence for Involvement of Opioid Receptors in Ischemic Preconditioning in Rat Hearts". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 268(5):H2157–61.
- Sibley, D.R. a R.J. Lefkowitz. 1985. „Molecular Mechanisms of Receptor Desensitization Using the β -Adrenergic Receptor-Coupled Adenylate Cyclase System as a Model". *Nature* 317(6033):124–29.
- Simmerman, H., J. Collins, J. Theibert, A. Wegener, a L. Jones. 1986. „Sequence Analysis of Phospholamban. Identification of Phosphorylation Sites and Two Major Structural Domains". *The Journal of Biological Chemistry* 261(28):13333–41.
- Sitaraman, S.V., L. Wang, M. Wong, M. Bruewer, M. Hobert, C.H. Yun, D. Merlin, a J.L. Madara. 2002. „The Adenosine 2b Receptor Is Recruited to the Plasma Membrane and Associates with E3KARP and Ezrin upon Agonist Stimulation". *Journal of Biological Chemistry* 277(36):33188–95.
- Smith, J.B. 1986. „Angiotensin-Receptor Signaling in Cultured Vascular Smooth Muscle Cells". *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 250(5):F759–69.
- Sperelakis, N., Z. Xiong, G. Haddad, a H. Masuda. 1994. „Regulation of Slow Calcium Channels of Myocardial Cells and Vascular Smooth Muscle Cells by Cyclic Nucleotides and Phosphorylation". *Molecular and Cellular Biochemistry* 140(2):103–17.
- Spinale, F., B. Fulbright, R. Mukherjee, R. Tanaka, J. Hu, F. Crawford, a M. Zile. 1992. „Relation between Ventricular and Myocyte Function with Tachycardia-Induced Cardiomyopathy." *Circulation Research* 71(1):174–87.
- Starke, K., E. Schöffel, a P. Illes. 1985. „The Sympathetic Axons Innervating the Sinus Node of the Rabbit Possess Presynaptic Opioid κ - but Not μ - or δ -Receptors." *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 329(2):206–9.
- Steinberg, S.F. a L.L. Brunton. 2001. „Compartmentation of G Protein-Coupled Signaling Pathways in Cardiac Myocytes". *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 41:751–73.
- Stull, J.T. a J.E. Buss. 1977. „Phosphorylation of Cardiac Troponin by Cyclic Adenosine 3':5'-Monophosphate-Dependent Protein Kinase". *The Journal of Biological Chemistry* 252(3):851–57.
- Swedberg, K., A. Hjalmarson, F. Waagstein, a I. Wallentin. 1979. „Prolongation of Survival in Congestive Cardiomyopathy by β -Receptor Blockade". *The Lancet* 313(8131):1374–76.
- Swedberg, K. a J. Kjekshus. 1988. „Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)". *The American Journal of Cardiology* 62(2):60A-66A.
- Szczepanek, Karol, Q. Chen, M. Derecka, F. Salloum, Q. Zhang, M. Szelag, J. Cichy, R.C. Kukreja, J. Dulak, E.J. Lesnfsky, a A. Lerner. 2011. „Mitochondrial-Targeted Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) Protects against Ischemia-Induced Changes in the Electron Transport Chain and the Generation of Reactive Oxygen Species." *Journal of Biological Chemistry* 286(34):29610–20.

- Takasago, T., T. Imagawa, a M. Shigekawa. 1989. „Phosphorylation of the Cardiac Ryanodine Receptor by cAMP-Dependent Protein Kinase". *Journal of Biochemistry* 106(5):872–77.
- Takehige, K. a S. Minakami. 1979. „NADH- and NADPH-Dependent Formation of Superoxide Anions by Bovine Heart Submitochondrial Particles and NADH-Ubiquinone Reductase Preparation". *The Biochemical Journal* 180(1):129–35.
- Tang, X.L., H. Takano, A. Rizvi, J.F. Turrens, Y. Qiu, W. Wu, Q. Zhang, a R. Bolli. 2002. „Oxidant Species Trigger Late Preconditioning against Myocardial Stunning in Conscious Rabbits". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 282(1):H281–91.
- Tom, B., R. de Vries, P.R. Saxena, a A. H. Danser. 2001. „Bradykinin Potentiation by Angiotensin-(1-7) and ACE Inhibitors Correlates with ACE C- and N-Domain Blockade." *Hypertension* 38(1):95–99.
- Tomai, F., F. Crea, A. Gaspardone, F. Versaci, A. Ghini, C. Ferri, G. Desideri, L. Chiariello, a P. Gioffré. 1999. „Effects of Naloxone on Myocardial Ischemic Preconditioning in Humans". *Journal of the American College of Cardiology* 33(7):1863–69.
- Tropea, M.M., D. Gummelt, M.S. Herzig, a L.M. Leeb-Lundberg. 1993. „B1 and B2 Kinin Receptors on Cultured Rabbit Superior Mesenteric Artery Smooth Muscle Cells: Receptor-Specific Stimulation of Inositol Phosphate Formation and Arachidonic Acid Release by Des-Arg9-Bradykinin and Bradykinin". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 264(2):930–37.
- Tsutsui, M., H. Onoue, Y. Iida, L. Smith, T. O'Brien, a Z.S. Katusic. 2000. „B1 and B2 Bradykinin Receptors on Adventitial Fibroblasts of Cerebral Arteries Are Coupled to Recombinant eNOS." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 278(2):H367–72.
- Ungerer, M., M. Böhm, J. S. Elce, E. Erdmann, a M. J. Lohse. 1993. „Altered Expression of β -Adrenergic Receptor Kinase and β_1 -Adrenergic Receptors in the Failing Human Heart." *Circulation* 87(2):454–63.
- Vanden Hoek, T.L., L.B. Becker, Z. Shao, C. Li, a P.T. Schumacker. 1998. „Reactive Oxygen Species Released from Mitochondria during Brief Hypoxia Induce Preconditioning in Cardiomyocytes." *Journal of Biological Chemistry* 273(29):18092–98.
- Vegh, A., J. Papp, L. Szekeres, a J. Parratt. 1993. „Prevention by an Inhibitor of the L-Arginine-Nitric Oxide Pathway of the Antiarrhythmic Effects of Bradykinin in Anaesthetized Dogs". *British Journal of Pharmacology* 110(1):18–19.
- Ventura, C., C. Guarnieri, I. Vaona, G. Campana, G. Pintus, a S. Spampinato. 1994. „Dynorphin Gene Expression and Release in the Myocardial Cell". *The Journal of Biological Chemistry* 269(7):5384–86.
- Ventura, C., M. Maioli, G. Pintus, A.M. Posadino, a B. Tadolini. 1998. „Nuclear Opioid Receptors Activate Opioid Peptide Gene Transcription in Isolated Myocardial Nuclei". *The Journal of Biological Chemistry* 273(22):13383–86.
- Ventura, C., L. Bastagli, P. Bernardi, C.M. Caldarera, a C. Guarnieri. 1989. „Opioid Receptors in Rat Cardiac Sarcolemma: Effect of Phenylephrine and Isoproterenol". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 987(1):69–74.
- Vila-Petroff, M., M.A. Salas, M. Said, C.A. Valverde, L. Sapia, E. Portiansky, R.J. Hajjar, E.G. Kranias, C. Mundiña-Weilenmann, a A. Mattiazzi. 2007. „CaMKII Inhibition Protects against Necrosis and Apoptosis in Irreversible Ischemia–Reperfusion Injury". *Cardiovascular Research* 73(4):689–98.
- Villarreal, F., S.A. Epperson, I. Ramirez-Sanchez, K.G. Yamazaki, a L.L. Brunton. 2009. „Regulation of Cardiac Fibroblast Collagen Synthesis by Adenosine: Roles for Epac and PI3K". *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 296(5):C1178–84.
- Vyssokikh, M.Y., A. Katz, A. Rueck, C. Wuensch, A. Dörner, D.B. Zorov, a D. Brdiczka. 2001. „Adenine nucleotide translocator isoforms 1 and 2 are differently distributed in the mitochondrial inner membrane and have distinct affinities to cyclophilin D". *Biochemical Journal* 358(2):349.

- Wagner, D.R., T. Kubota, V.J. Sanders, C.F. McTiernan, a A.M. Feldman. 1999. „Differential Regulation of Cardiac Expression of IL-6 and TNF- α by A2- and A3-Adenosine Receptors". *The American Journal of Physiology* 276(6):H2141-2147.
- Wall, T.M., R. Sheehy, a J.C. Hartman. 1994. „Role of Bradykinin in Myocardial Preconditioning". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 270(2):681–89.
- Wang, G.Y., S. Wu, J.M. Pei, X.C. Yu, a T.M. Wong. 2001. „ κ - but Not δ -Opioid Receptors Mediate Effects of Ischemic Preconditioning on Both Infarct and Arrhythmia in Rats". *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 280(1):H384-391.
- Wang, H., H. Han, L. Zhang, H. Shi, G. Schram, S. Nattel, a Z. Wang. 2001. „Expression of Multiple Subtypes of Muscarinic Receptors and Cellular Distribution in the Human Heart." *Molecular Pharmacology* 59(5):1029–36.
- Wang, J., Q. Gao, G.Q. Sun, H.O. Zhou, a Q. Xia. 2008. „ δ -opioid receptor mediates the cardioprotective effect of ischemic postconditioning". *Chinese Journal of Applied Physiology* 24(2):184–89.
- Wang, W., W. Zhu, S. Wang, D. Yang, M.T. Crow, R.P. Xiao, a H. Cheng. 2004. „Sustained β_1 -Adrenergic Stimulation Modulates Cardiac Contractility by Ca²⁺/Calmodulin Kinase Signaling Pathway." *Circulation Research* 95(8):798–806.
- Watson, N., M.E. Linder, K.M. Druey, J.H. Kehrl, a K.J. Blumer. 1996. „RGS Family Members: GTPase-Activating Proteins for Heterotrimeric G-Protein α -Subunits". *Nature* 383(6596):172–75.
- Wedegaertner, P.B., P.T. Wilson, a H.R. Bourne. 1995. „Lipid Modifications of Trimeric G Proteins". *The Journal of Biological Chemistry* 270(2):503–6.
- Weiss, J.N., P. Korge, H.M. Honda, a P. Ping. 2003. „Role of the Mitochondrial Permeability Transition in Myocardial Disease." *Circulation Research* 93(4):292–301.
- Werry, T.D., P.M. Sexton, a A. Christopoulos. 2005. „‘Ins and Outs’ of Seven-Transmembrane Receptor Signalling to ERK". *Trends in Endocrinology and Metabolism* 16(1):26–33.
- Wiedmeier, V.T. a L.H. Spell. 1977. „Effects of Catecholamines, Histamine, and Nitroglycerin on Flow, Oxygen Utilization, and Adenosine Production in the Perfused Guinea Pig Heart." *Circulation Research* 41(4):503–8.
- Williams-Pritchard, G, M. Knight, L.S. Hoe, J.P. Headrick, a J.N. Peart. 2011. „Essential Role of EGFR in Cardioprotection and Signaling Responses to A1 Adenosine Receptors and Ischemic Preconditioning." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 300(6):H2161–68.
- Witcher, D.R., R.J. Kovacs, H. Schulman, D.C. Cefali, a L.R. Jones. 1991. „Unique Phosphorylation Site on the Cardiac Ryanodine Receptor Regulates Calcium Channel Activity". *The Journal of Biological Chemistry* 266(17):11144–52.
- Woo, A.Y., T.B. Wang, X. Zeng, W. Zhu, D.R. Abernethy, I.W. Wainer, a R.P. Xiao. 2009. „Stereochemistry of an Agonist Determines Coupling Preference of β_2 -Adrenoceptor to Different G Proteins in Cardiomyocytes." *Molecular Pharmacology* 75(1):158–65.
- Xi, J., R. McIntosh, X. Shen, S. Lee, G. Chanoit, H. Criswell, D.A. Zvara, a Z. Xu. 2009. „Adenosine A_{2A} and A_{2B} Receptors Work in Concert to Induce a Strong Protection against Reperfusion Injury in Rat Hearts". *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 47(5):684–90.
- Xiang, Y. a B. Kobilka. 2003. „The PDZ-Binding Motif of the β_2 -Adrenoceptor Is Essential for Physiologic Signaling and Trafficking in Cardiac Myocytes." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100(19):10776–81.
- Xiang, Y., E. Devic, a B. Kobilka. 2002. „The PDZ Binding Motif of the β_1 Adrenergic Receptor Modulates Receptor Trafficking and Signaling in Cardiac Myocytes." *Journal of Biological Chemistry* 277(37):33783–90.
- Xiao, R.P., X. Ji, a E.G. Lakatta. 1995. „Functional Coupling of the β_2 -Adrenoceptor to a Pertussis Toxin-Sensitive G Protein in Cardiac Myocytes". *Molecular Pharmacology* 47(2):322–29.

- Xiao, R.P., S. Pepe, H.A. Spurgeon, M.C. Capogrossi, a E.G. Lakatta. 1997. „Opioid Peptide Receptor Stimulation Reverses β -Adrenergic Effects in Rat Heart Cells". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 272(2):H797–805.
- Xu, Z., J.M. Downey, a M.V. Cohen. 2001. „Amp 579 Reduces Contracture and Limits Infarction in Rabbit Heart by Activating Adenosine A2 Receptors." *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 38(3):474–81.
- Yang, B., H. Lin, C. Xu, Y. Liu, H. Wang, H. Han, a Z. Wang. 2005. „Choline Produces Cytoprotective Effects against Ischemic Myocardial Injuries: Evidence for the Role of Cardiac M3 Subtype Muscarinic Acetylcholine Receptors." *Cellular Physiology and Biochemistry* 16(4–6):163–74.
- Yang, J.N., C. Tiselius, E. Daré, B. Johansson, G. Valen, a B.B. Fredholm. 2007. „Sex Differences in Mouse Heart Rate and Body Temperature and in Their Regulation by Adenosine A1 Receptors." *Acta Physiologica* 190(1):63–75.
- Yang, J.N., Y. Wang, P.M. Garcia-Roves, M. Björnholm, a B.B. Fredholm. 2010. „Adenosine A3 Receptors Regulate Heart Rate, Motor Activity and Body Temperature: Physiology of A3 Receptor Deletion". *Acta Physiologica* 199(2):221–30.
- Yang, X., T. Krieg, L. Cui, J.M. Downey, a M.V. Cohen. 2004. „NECA and Bradykinin at Reperfusion Reduce Infarction in Rabbit Hearts by Signaling through PI3K, ERK, and NO". *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 36(3):411–21.
- Yang, X.P., Y.H. Liu, G.M. Scicli, C.R. Webb, a O.A. Carretero. 1997. „Role of Kinins in the Cardioprotective Effect of Preconditioning: Study of Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in B2 Kinin Receptor Knockout Mice and Kininogen-Deficient Rats." *Hypertension* 30(3):735–40.
- Yang, Y., W.Z. Zhu, M.L. Joiner, R. Zhang, C.V. Oddis, Y. Hou, J. Yang, E.E. Price, L. Gleaves, M. Eren, G. Ni, D.E. Vaughan, R.P. Xiao, a M.E. Anderson. 2006. „Calmodulin Kinase II Inhibition Protects against Myocardial Cell Apoptosis in Vivo". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 291(6):H3065–75.
- Yao, Z. a G.J. Gross. 1993. „Acetylcholine Mimics Ischemic Preconditioning via a Glibenclamide-Sensitive Mechanism in Dogs". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 264(6):H2221–25.
- Yasuda, N., H. Akazawa, K. Ito, I. Shimizu, Y. Kudo-Sakamoto, C. Yabumoto, M. Yano, R. Yamamoto, Y. Ozasa, T. Minamino, A. Naito, T. Oka, I. Shiojima, K. Tamura, S. Umemura, P. Paradis, M. Nemer, a I. Komuro. 2012. „Agonist-Independent Constitutive Activity of Angiotensin II Receptor Promotes Cardiac Remodeling in Mice." *Hypertension* 59(3):627–33.
- Yellon, D.M., A.M. Alkhulaifi, a W.B. Pugsley. 1993. „Preconditioning the Human Myocardium." *The Lancet* 342(8866):276–77.
- Yoon, S. a R. Seger. 2006. „The Extracellular Signal-Regulated Kinase: Multiple Substrates Regulate Diverse Cellular Functions". *Growth Factors (Chur, Switzerland)* 24(1):21–44.
- Yue, T.L., C. Wang, J.L. Gu, X.L. Ma, S. Kumar, J.C. Lee, G.Z. Feuerstein, H. Thomas, B. Maleeff, a E.H. Ohlstein. 2000. „Inhibition of Extracellular Signal-Regulated Kinase Enhances Ischemia/Reoxygenation-Induced Apoptosis in Cultured Cardiac Myocytes and Exaggerates Reperfusion Injury in Isolated Perfused Heart." *Circulation Research* 86(6):692–99.
- Yusuf, S., R. Peto, J. Lewis, R. Collins, a P. Sleight. 1985. „ β Blockade during and after Myocardial Infarction: An Overview of the Randomized Trials". *Progress in Cardiovascular Diseases* 27(5):335–71.
- Zhan, E., V.J. McIntosh, a R.D. Lasley. 2011. „Adenosine A_{2A} and A_{2B} Receptors Are Both Required for Adenosine A₁ Receptor-Mediated Cardioprotection". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 301(3):H1183–89.
- Zhang, X., C. Szeto, E. Gao, M. Tang, J. Jin, Q. Fu, C. Makarewich, X. Ai, Y. Li, A. Tang, J. Wang, H. Gao, F. Wang, X.J. Ge, S.P. Kunapuli, L. Zhou, C. Zeng, K.Y. Xiang, a X. Chen. 2013. „Cardiotoxic and Cardioprotective Features of Chronic β -Adrenergic Signaling". *Circulation Research* 112(3):498–509.

- Zhao, Z.Q., J.S. Corvera, M.E. Halkos, F. Kerendi, N.P. Wang, R.A. Guyton, a J. Vinten-Johansen. 2003. „Inhibition of Myocardial Injury by Ischemic Postconditioning during Reperfusion: Comparison with Ischemic Preconditioning". *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 285(2):H579–88.
- Zhong, W., S. Mao, S. Tobis, E. Angelis, M.C. Jordan, K.P. Roos, M.C. Fishbein, I.M. de Alborán, a W.R. MacLellan. 2006. „Hypertrophic growth in cardiac myocytes is mediated by Myc through a Cyclin D2-dependent pathway". *The EMBO Journal* 25(16):3869–79.
- Zhou, J.J., J.M. Pei, G.Y. Wang, S. Wu, W.P. Wang, C.H. Cho, a T.M. Wong. 2001. „Inducible HSP70 Mediates Delayed Cardioprotection via U-50488H Pretreatment in Rat Ventricular Myocytes". *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 281(1):H40–47.
- Zhou, Q.Y., C. Li, M.E. Olah, R.A. Johnson, G.L. Stiles, a O. Civelli. 1992. „Molecular Cloning and Characterization of an Adenosine Receptor: The A₃ Adenosine Receptor". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89(16):7432–36.
- Zhu, W.Z., S.Q. Wang, K. Chakir, D. Yang, T. Zhang, J.H. Brown, E. Devic, B.K. Kobilka, H. Cheng, a R.P. Xiao. 2003. „Linkage of β_1 -Adrenergic Stimulation to Apoptotic Heart Cell Death through Protein Kinase A-Independent Activation of Ca²⁺/Calmodulin Kinase II". *Journal of Clinical Investigation* 111(5):617–25.
- Zhu, Y.C., M. Falkenhahn, F. Franke, R.M. Bohle, H.M. Stauss, S. Danilov, a T. Unger. 1999. „Expression of Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme after Myocardial Infarction". *Zhongguo Yao Li Xue Bao = Acta Pharmacologica Sinica* 20(2):97–102.
- Zong, W., T. Lindsten, A.J. Ross, G.R. MacGregor, a C.B. Thompson. 2001. „BH3-only proteins that bind pro-survival Bcl-2 family members fail to induce apoptosis in the absence of Bax and Bak". *Genes & Development* 15(12):1481–86.
- Zou, Y., H. Akazawa, Y. Qin, M. Sano, H. Takano, T. Minamino, K. Makita, K. Iwanaga, W. Zhu, S. Kudoh, H. Toko, K. Tamura, M. Kihara, T. Nagai, A. Fukamizu, S. Umemura, T. Iiri, T. Fujita, a I. Komuro. 2004. „Mechanical Stress Activates Angiotensin II Type 1 Receptor without the Involvement of Angiotensin II". *Nature Cell Biology* 6(6):499–506.
- Zucchetti, A.E., I.R. Barosso, A.C. Boaglio, C.L. Basiglio, G. Mischczuk, M.C. Larocca, M.L. Ruiz, C.A. Davio, M.G. Roma, F.A. Crocenzi, a E. J. Pozzi. 2014. „G-Protein-Coupled Receptor 30/Adenylyl Cyclase/Protein Kinase A Pathway Is Involved in Estradiol 17 β -D-Glucuronide-Induced Cholestasis." *Hepatology* 59(3):1016–29.
- Zweier, J.L., J.T. Flaherty, a M.L. Weisfeldt. 1987. „Direct Measurement of Free Radical Generation Following Reperfusion of Ischemic Myocardium". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 84(5):1404–7.

INTERNETOVÉ ZDROJE

WHO – World Health Organization <https://www.who.int/>