

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Nikola Havlíková

Úloha SGK1 v srdci

The role of SGK1 in heart

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Daniela Horníková, Ph.D.

Praha, 2017

Poděkování

Ráda bych poděkovala RNDr. Daniele Horníkové, Ph.D. za ochotu a cenné rady při vedení mé bakalářské práce.

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, 12. 5. 2017

Podpis

Seznam zkratek

- ACTH** - adrenokortikotropní hormon
- APC2** - anaphase-promoting komplex
- CIC** – rodina napěťově řízených Cl⁻ kanálů
- CSF2** - faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů
- CTGF** - růstový faktor pojivové tkáně
- EAAT** – excitační transportér aminokyselin
- ENaC** – epiteliální Na⁺ kanál
- ERK1/2** - extracelulární signálem regulované kinázy 1/2
- KCN** – napěťově řízený K⁺ kanál
- KCNE1** – draselný napětím ovládaný kanál z podrodiny E1
- KCNQ1** – draselný napětím ovládaný kanál z podrodiny Q1
- MAP kináza** - mitogen-activated protein kináza
- MAPK7** – mitogenem aktivovaná protein kináza 7
- MAPKAP1** – cílové místo rapamycinového komplexu 2 podjednotky MAPKAP1
- mTORC** - mechanistické cílové místo rapamycinu (komplex)
- NADC-1** - Na⁺ závislý dikarboxylátový kotransporter 1
- NCC** – NaCl kotransportér
- Nedd4-2** - neural precursor cell expressed developmentally downregulated gene 4-like
- NHE3 (1)** - Na⁺/H⁺ antiporter 3 (1)
- NHERF1** - Na⁺/H⁺ výměnný regulační kofaktor 1
- NHERF2** - Na⁺/H⁺ výměnný regulační kofaktor 2
- NOTCH1** - translocation-associated Notch homolog 1
- Orai1** – calcium release-activated calcium channel protein 1
- p38/MAPK** - p38 mitogenem aktivované protein kinázy
- p53** - buněčný nádorový antigen
- PDK1** - fosfatidylinositol-dependentní kináza 1
- PI3K** - fosfatidylinositol-3-kináza
- PKA** – protein kináza A
- PTEN** - fosfatázový a tenzinový homolog
- RAAS** - renin-angiotenzin-aldosteronový systém
- ROMK** – ledvinový vnější medulární kanál draselného typu
- SAPK** – stresem aktivovaná protein kináza

SCN5A – sodný napětím ovládaný kanál α podjednotky 5

SGK1 - sérum a glukokortikoid-regulovaná kináza 1

SGLT1 – Na⁺/glukóza transportní protein typu 1

SIN1 – SAPK-interagující protein 1

TGF – β - transformující růstový faktor beta

TP53 - nádorový protein p53

TRPV5 – receptor kationtového kanálu subrodiny V podčeledě 5

WNK - lysin deficitní protein kináza

Abstrakt

Sérum a glukokortikoid-regulovaná kináza 1 (SGK1) je enzym, který je kódovaný genem *sgk1*. Jedná se o dimer. Obecně patří SGK1 mezi protein kinázy, avšak svou stavbou se poněkud liší od ostatních protein kináz, zejména v oblasti reakčního centra, což souvisí s její aktivitou. SGK1 patří do podrodiny serin/threonin kináz. Tato kináza je aktivována pomocí insulinu či růstového faktoru skrze fosfatidylinositol-3-kinázu (PI3K) a savčí rapamycin mTORC2. SGK1 hraje podstatnou roli v zánětlivých procesech, proliferaci a apoptóze. V srdci pomáhá zvyšovat abundanci proteinů, čímž působí na morfologii iontových kanálů a na Na⁺/K⁺-ATPázu. Gen *sgk1* hraje důležitou roli v buněčné odpovědi na stres. Tato kináza aktivuje draselné, sodné a chloridové a vápníkové kanály, což svědčí o účasti v regulaci procesů, jako je přežívání buněk, neuronální dráždivost a renální vylučování sodíku. Momentálně jsou nejvíce diskutované role SGK1 v srdci, ledvinách, mozku, plicích a gastrointestinálním traktu. V posledních letech bylo zjištěno, že exprese SGK1 je rozdílně regulována během jednotlivých vývojových etap i za patologických stavů, jako jsou hypertenze, diabetická neuropatie, ischemické a traumatické stavy a neurodegenerativní onemocnění.

Klíčová slova: SGK1, srdce, iontové kanály, ischemie, hypertenze, buněčný stres

Abstract

Serum and glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1) is an enzyme which is encoded by the *sgk1* gene. This is a dimer. Generally, SGK1 belongs into the protein kinases, but its structure is somehow different from the other protein kinases, especially in the reaction center, which is related to its activity. SGK1 belongs to the subfamily of serine/threonine kinases. This kinase is activated by insulin or growth factors via phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) and mammalian rapamycin mTORC2. SGK1 plays an important role in inflammatory processes, the proliferation and apoptosis. In heart it helps to increase the abundance of proteins, which has affect on the morphology of ion channels and Na⁺/K⁺-ATPase. The *sgk1* gene plays an important role in cellular stress response. This kinase activates potassium, sodium, chloride and calcium channels, which suggests about the involvement in the regulation of processes such as the cell survival, neuronal excitability and renal sodium excretion. Currently, the most discussed roles of SGK1 are in the heart, kidneys, brain, lungs and gastrointestinal tract. In recent years, it was found that SGK1 has different expression and regulation during the developmental stages and pathological conditions such as hypertension, diabetic neuropathy, ischemic trauma and neurodegenerative diseases.

Key words: SGK1, heart, ion channels, ischemia, hypertension, cellular stress

Obsah

Úvod.....	1
1 Struktura a regulace SGK1	2
1.1 Regulace exprese	3
1.2 Sekrece SGK1.....	4
1.3 Regulace aktivity SGK1	5
1.4 Funkce SGK1	5
2 Molekulární funkce SGK1	6
2.1 Obecná regulace kanálů.....	6
2.1.1 Řízení sodných kanálů	7
2.1.2 Řízení chloridových kanálů.....	8
2.1.3 Řízení NaCl kotransportéru.....	9
2.1.4 Řízení vápníkových kanálů	11
2.1.5 Řízení draselných kanálů	12
3 SGK1 v patologických stavech.....	13
4 Úloha SGK1 v srdci	15
Závěr.....	18
Seznam použité literatury.....	19

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění a jejich příčina jsou v aktuální době velmi podstatná témata pro klinický výzkum. Molekulární biologie je již na takové úrovni, že je možno izolovat jednotlivé molekulární struktury důležité pro výzkum. Mezi intenzivně zkoumané proteinové struktury momentálně patří SGK1. Jedná se o protein kinázu, která hraje významnou roli v signalizaci a regulaci iontů. Vyskytuje se zejména v ledvinách, srdci, mozku, plicích a ve střevě.

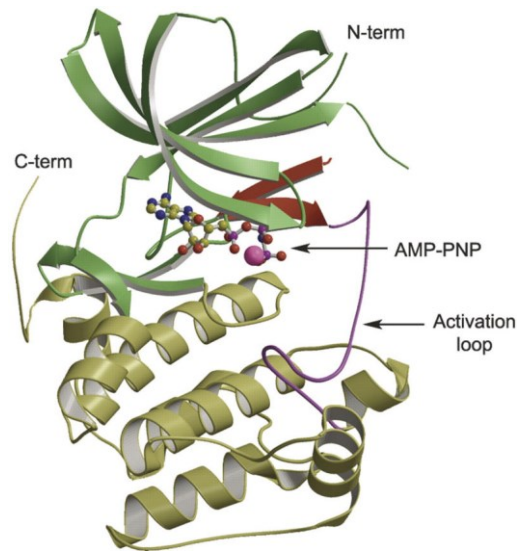
Role SGK1 se jeví jako velmi podstatná, co se týká rozvoje hypertenze a selhávání srdeční tkáně. SGK1 se může projevovat jako negativní nebo pozitivní regulátor našeho imunitního systému. Negativní účinky SGK1 se projevují zejména při komplikacích zahrnující selhávání imunitního systému, nebo při výskytu metabolických onemocnění. Důkazem této negativní regulace SGK1 je její vysoká koncentrace v místech zánětu a při zvýšeném krevním tlaku. Naopak pozitivní regulaci lze sledovat v procesech apoptózy, buněčné proliferace a regulace iontových kanálů, kde se SGK1 chová jako pomocný faktor. SGK1 může mít stimulační a též inhibiční účinky na signalizační kaskády regulující tok sodných, chloridových, vápníkových a draselných iontů.

V současné době dochází k výraznému rozvoji studia a léčby nádorů. Poznatky o SGK1 a její roli ve vývoji nádorů popisují tento enzym jako velmi podstatný pro udržení růstu nádorů. Tyto informace jistě brzy povedou k pokusům cílené inhibice exprese SGK1, což by mohlo vést ke zlepšení stavu pacientů s rakovinou. Jedná se tedy o proteinovou strukturu, která má velmi specifické vlastnosti, a proto je velice užitečná a zajímavá pro další klinický výzkum. Cílem této bakalářské práce je popsat a shrnout současné poznatky o struktuře, fungování a roli SGK1 v regulaci iontových kanálů a její úloze v srdci.

1 Struktura a regulace SGK1

Serin/threonin-protein kináza (SGK1), též známa jako sérum a glukokortikoid-regulovaná kináza 1, je enzym, který je kódovaný genem *sgk1*. Existují ještě dvě další izoformy genu *sgk*, a to geny *sgk2* a *sgk3*, které kódují enzymy patřící do stejné kinázové podrodiny (SGK2 a SGK3) (Lang et al. 2003). Jedná se o bílkovinný komplex s katalytickou aktivitou, tedy o protein kinázu. Protein kinázy jsou jednou z největších superrodin v lidském genomu a mají klíčovou úlohu v regulaci eukaryotických buněk. Gen *sgk1* kóduje protein o 50 kDa, který je členem rodiny AGC serin/threonin proteinové kinázy. Jeho katalytická doména je přibližně z poloviny homologní s doménami jiných serin/threoninových protein kináz, jako je například cAMP-dependentní protein kináza A (PKA) nebo protein kináza typu C (PKC) (Webster et al. 1993). V lidském organismu je gen *sgk1* lokalizován na chromozomu 6, přesněji v rozmezí 134,17–134,34 Mb. U myši je tento gen lokalizován na chromozomu 10 v rozmezí 21,88–22 Mb (UCSC Genome Browser on Human Dec. 2013, <https://genome.ucsc.edu/>, březen 2017). SGK1 se vyskytuje v cytoplazmě, jádře, endoplasmatickém retikulu, buněčné membráně a v mitochondriích (http://www.uniprot.org/uniprot/O00141#subcellular_location, duben 2017).

SGK1 se vyskytuje ve formě dimeru, který je spojený dvěma intermolekulárními disulfidovými vazbami mezi Cys258 a Cys193 v aktivační smyčce. Zatímco krajní struktury SGK1 jsou naprosto charakteristické pro běžnou protein kinázu, struktura v okolí aktivního místa je unikátní ve srovnání s většinou protein kináz. Vyskytuje se zde segment, odpovídající C šroubovici tvořené β -řetězcem, který je stabilizován N-terminálním segmentem aktivační smyčky přes krátký antiparalelní beta-list (viz obr. 1) (Zhao et al. 2007). SGK1 vytváří komplexy s F-box/WD repeat-containing proteinem 7, čímž výrazně snižuje stabilitu aktivní formy transmembránového proteinu NOTCH1 (Mo et al. 2011).



Obrázek 1 - Pásový diagram kinázové domény SGK1 v komplexu s AMP-PNP a Mg^{2+} .
(Kobayashi et al. 1999)

Vzhledem k tomu, že se SGK1 liší v sekvenci vazebného místa pro ATP, může tato struktura poskytnout významný pohled na konstrukci selektivních a vysoce účinných ATP-kompetitivních inhibitorů SGK1 kinázy. Inhibiční děje mají totiž za následek buněčnou apoptózu, čehož by se dalo využít například při léčbě rakoviny. (Zhao et al. 2007; Liu et al. 2015). SGK1 však nezastává podstatnou roli pouze v inhibici. Bylo nalezeno též spoustu substrátů, na které má SGK1 stimulační účinek. Například na Na^+/H^+ antiportér 3 (NHE3) (Chris Yun et al. 2002) a Na^+ závislý dikarboxylátový kotransportér 1 (NADC-1) (Boehmer et al. 2004), které však vyžadují přítomnost Na^+/H^+ výměnného regulačního kofaktoru 2 (NHERF2) (Shenolikar & Weinman 2001).

1.1 Regulace exprese

Expres SGK1 je řízena velkým množstvím podnětů včetně séra, IFG-1, oxidačním stresem, cytokiny, hypotonickými podmínkami, osmotickým šokem, glukokortikoidy (Schoenebeck et al. 2005; Alliston et al. 1997) a buněčnou kontrakcí, čímž dochází k dehydrataci, zvýšenému příjmu solí nebo dokonce ke zvýšené extracelulární koncentraci NaCl (Wu et al. 2013; Lang & Stournaras 2013). K expresi SGK1 dochází v hipokampu a somatosenzorickém kortexu (Hinds et al. 2017). Bývá regulována zejména glukokortikoidy. Bylo prokázáno, že chronicky vysoké koncentrace glukokortikoidů mohou narušit

hipokampální neurogenezi, a to aktivací glukokortikoidního receptoru (GR), čímž může docházet k rozvoji mnoha neurodegenerativních onemocnění (Anacker et al. 2013; Schoenebeck et al. 2005). Zajímavé je, že se SGK1 zpětně podílí na regulaci GR i po odejmutí glukokortikoidu (Anacker et al. 2013). Ke zvýšení exprese dochází v různých klinických stavech včetně diabetes mellitus, při chronickém onemocnění ledvin, cirrhóze jater nebo plic, srdeční fibróze, či autoimunitní encefalitidě (Lang & Stournaras 2013; Wu et al. 2013).

Transkripci SGK1 stimulují mineralokortikoidy, gonadotropiny, fibroblasty a růstové faktory. Dále může být stimulována nadměrnou koncentrací glukózy, což může právě vést až k výskytu diabetes mellitus. Mezi další stimulatory SGK1 patří zvýšený výskyt tuků, mechanické zatížení, nárůst cytosolické koncentrace Ca^{2+} a metabolická acidóza. Transkripce SGK1 je citlivá na objem buňky. Signalizační kaskáda, která vede k aktivaci transkripce SGK1, například z důvodu poškození DNA, zahrnuje cyklické AMP, p38 MAP kinázu, ERK1/2, mitogenem aktivovanou protein kinázu 14 (MAPK14), PKC, reaktivní formy kyslíku (ROS), oxid dusnatý (NO), Ca^{2+} a transkripční faktor p53 (Lang & Stournaras 2013). SGK1 promotor obsahuje vazebná místa pro cAMP, vázající protein (CREB), signální snímače a aktivátory transkripce (STAT), p53, aktivující protein 1 (AP1), TGF β -závislé transkripční faktory SMAD3 a SMAD4 a nukleární faktor κ B (NF- κ B) (Lang & Stournaras 2013). Translace SGK1 proteinu je stimulována PI3K a PDK1, přičemž vyžaduje polymerizaci aktinu (Pelzl et al. 2012; Lang & Stournaras 2013). PI3K signalizace vede k inhibici glykogen syntázy kinázy-3 (GSK3) (Chen et al. 2013; Li et al. 2008; Moore et al. 2013). Degradace PI3K kinázy inaktivuje SGK1, PDK1 je inaktivována fosfatázovým a tenzinovým homologem (PTEN) (Lang & Stournaras 2013). PTEN je duálně specifický protein, který negativně reguluje aktivaci krevních destiček (Weng et al. 2014).

1.2 Sekrece SGK1

K sekreci SGK1 dochází zejména ve stresových stavech buňky a při apoptóze. SGK1 posléze intracelulárně ovlivňuje membránové kanály a buněčné transportéry pomocí signálních kaskád, jako je tomu například u inzulínové sekrece (Ullrich et al. 2005). Sekrece SGK1 může být vyvolána pomocí velmi širokého spektra stimulů. Patří mezi ně aldosteron, smrštění buněk, otok buněk, TGF-beta, ischemické poškození mozku, neuronální excitotoxická konsolidace paměti, chronická virová hepatitida, poškození DNA, vitamin D3, psychofyziologický stres,

železo, glukóza, endothelin 1, CSF2, fibroblastový růstový faktor, destičkový růstový faktor, folikuly stimulující hormon, sorbitol, teplotní šok, oxidační stres, UV záření a p53/TP53. Mnohé z těchto podnětů jsou vysoce specifické pro buňky, jako je tomu například u aldosteronu (Raikwar et al. 2008). SGK1 posléze podléhá ubikvitinaci. Jeho degradace je iniciována ubikvitin ligázou Nedd4-2 a Rictor/Cullin-1 (Lang & Stournaras 2013).

1.3 Regulace aktivity SGK1

Aktivita SGK1 může být modulována zejména fosforylací, která probíhá pomocí různých stimulů. Fosforylace a aktivace SGK1 prostřednictvím fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát-3-kinázy mohou být stimulovány inzulínem (Kobayashi et al. 1999; Park et al. 1999) či pomocí folitropinu (Gonzalez-Robayna et al. 2015). SGK1 má specifické konsenzuální místo, které je cílem fosforylace fosfatidylinositol-dependentní kinázy 1 (PDK1) (Kobayashi et al. 1999). Regulace probíhá fosforylací na C-terminální regulační oblasti Ser-422 pomocí mTORC2, která ji transformuje právě jako substrát pro PDK1. PDK1 fosforyluje v místě Thr-256. Obě tato specifická místa musí být fosforylována pro její plnou aktivaci. Další důležité fosforylace probíhají na Ser-397 a Ser-401, jelikož vedou k aktivaci lysin dependentních protein kináz WNK1, WNK2, WNK3 a WNK4. Fosforylace na Ser-78 pomocí protein kinázy MAPK7 je podstatná pro progresi buněčného cyklu (Kobayashi et al. 1999; Wiemuth et al. 2010). SGK1 však může být přímo modulátorem regulačních procesů a přispívat tak k modifikaci kanálů cizích struktur. Dokáže působit na kanály přímou fosforylací, jako například na ledvinový vnější medulární kanál draselného typu (ROMK), čímž mění citlivost pH iontového kanálu (Chris Yun et al. 2002; Palmada et al. 2003).

1.4 Funkce SGK1

Vzhledem k tomu, že je SGK1 regulována a modifikována různými signály, má také mnoho funkcí. Bylo prokázáno, že reguluje mnohé iontové kanály včetně ledvinové distální trubičky kanálu ENaC (Náray-Fejes-Tóth et al. 1999), Na⁺/K⁺ ATPázu (Zecevic et al. 2004), vnější medulární K⁺ kanál (ROMK1), napětím ovládané K⁺ kanály (KCNE1/ KCNQ1), napětím řízený srdeční Na⁺ kanál (SCN5A), tok iontů Ca⁺ i Cl⁻, Na⁺/H⁺ výměník střevního fosfátového transportéru, glukózový transportér SGLT1, glutamínový transportér SN1 a glutamátové

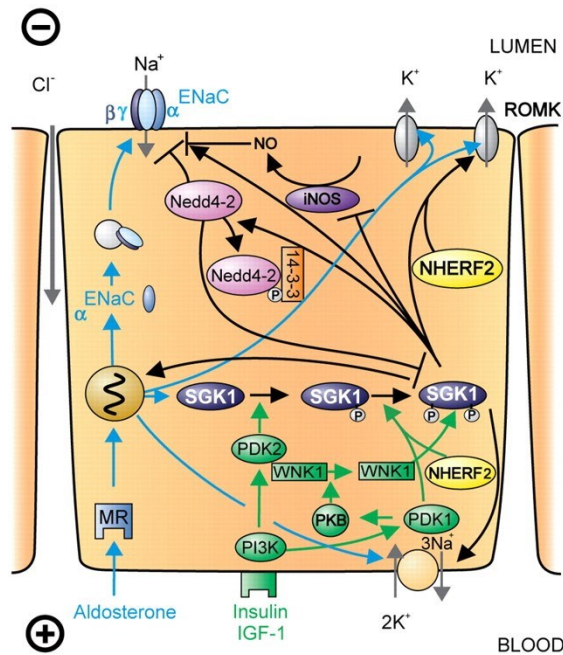
transportéry EAAT1 a EAAT3 (Gras et al. 2006). SGK1 hraje svou roli také v udržení elektrolytové homeostáze, regulaci krevního tlaku (Catela et al. 2010) a v oxidativním stresu (Leong et al. 2003). Funkce SGK1 je zřejmě podobná signalizaci molekuly SGK3 (Schmidt et al. 2012) a souvisí s Akt/PKB signalizační dráhou (Ogawa et al. 2012). Bylo totiž zjištěno, že při absenci SGK1 jsou základní funkce krevních destiček alespoň částečně udržovány Akt izoformou (Lang et al. 2015).

2 Molekulární funkce SGK1

Serin/threonin-protein kinázy se podílí na regulaci širokého spektra iontových kanálů, transportérů, membránových buněčných enzymů, transkripčních faktorů, neuronální dráždivosti, buněčného růstu, proliferace, přežití buněk, migrace a apoptózy. Hrají důležitou roli v buněčné odpovědi na stres. Přispívají k regulaci renální retence Na^+ , renální K^+ eliminaci, sekreci žaludeční kyseliny, intestinální Na^+/H^+ výměně a k transportu živin. Mezi významné aktivity SGK1 patří také srdeční repolarizace a konsolidace paměti (Lang et al. 2010).

2.1 Obecná regulace kanálů

SGK1 hraje důležitou roli v regulaci epiteliálního transportu iontů (viz obr. 2). Tato kináza je velmi rychle regulována na transkripční úrovni prostřednictvím posttranslačních modifikací zahrnujících fosforylaci MAP nebo PI_3K či ubiquitinaci. Primární úlohou SGK1 je pravděpodobně udržení iontové homeostáze, jak naznačuje fenotyp *sgk1*-null myši, které vykazují vadu v transportu Na^+ , tedy defekt v udržení homeostáze v důsledku narušené renální Na^+ sekrece (Loffing et al. 2006).



Obrázek 2 - Model pro SGK1-dependentní regulaci reabsorpce Na^+ a sekrece K^+ v distální části nefronu citlivé na aldosteron. (Lang et al. 2006)

2.1.1 Řízení sodných kanálů

Mezi intenzivně zkoumané kanály patří epiteliální sodný kanál (ENaC), který je integrální součástí dráhy pro Na^+ absorpci v epiteliálních buňkách. ENaC se skládá ze strukturně příbuzných podjednotek αENaC , βENaC a γENaC (Canessa et al. 1994). Povrchová exprese ENaC a jeho aktivita je řízena multiproteinovým ENaC regulačním komplexem. Ubiquitin ligázy Nedd4 a Nedd4-2 se dokáží vázat na ENaC a snížit tak jeho účinnost. Naopak SGK1 skrze mediátor aldosteronu zvyšuje jeho aktivitu. Tento účinek je alespoň částečně zprostředkován přímou interakcí mezi SGK1 a Nedd4-2. SGK1 váže neurální prekurzory Nedd4 i Nedd4-2, ale je schopná fosforylovat pouze Nedd4-2. Fosforylace Nedd4-2 snižuje jeho schopnost vázat se k ENaC a v důsledku interakce fosforylovaného Nedd4-2 s membránovými proteiny dochází ke zvýšení aktivity ENaC (Wiemuth et al. 2010). SGK1 fosforyluje a snižuje aktivitu Nedd4-2 v ledvinách a v distálním kanálku epitelových buněk, což zase zvyšuje hojnost ENaC na apikální membráně (Debonneville et al. 2002; Snyder et al. 2002).

Významnou roli v regulaci ENaC hraje mTORC2, který přímo fosforyluje SGK1 v jeho hydrofobním motivu. PI3K pro změnu působí prostřednictvím PDK1 a fosforyluje SGK1 v její

aktivační smyčce. Teprve když je kináza fosforylována ve svém hydrofobním motivu a aktivační smyčce, je plně aktivní (Lang & Pearce 2016). SGK1 částečně zprostředkovává stimulační účinek aldosteronu na ENaC (Pearce 2003; Zecevic et al. 2004), a proto nedostatek SGK1 vede ke zhoršené reabsorpci Na^+ v koncových segmentech nefronu (Wulff 2002). Výsledkem je lepší reabsorpce Na^+ v proximálním tubulu a v Henleově kličce (Sandulache et al. 2006). Při depolarizaci ENaC dochází k pohybu K^+ iontů z buňky do lumen ledvinového dřevného K^+ kanálu ROMK (Pearce et al. 2015). Elektrogení reabsorpce Na^+ přes ENaC je dána sekrecí K^+ a Cl^- iontů přes více drah, které však stále nejsou do detailu známy (Lang & Pearce 2016). Velmi významný je právě ten fakt, že SGK1 reguluje a ovlivňuje tok různých iontů, ale jejich sekrece je vzájemně provázána. ENaC může být také inhibován. Inhibice probíhá aktivací mTORC1 rapamycinového inhibitoru, který snižuje tok Na^+ a způsobuje tak jeho nedostatek. Posléze vede mTORC2/SGK1 citlivá renální retence Na^+ v těle k extracelulární objemové expanzi se zvýšením krevního tlaku (Jia et al. 2014). Zajímavostí ohledně sodného kanálu ENaC je, že obézní jedinci, zejména tedy obézní ženy, mívají výrazně zvýšenou expresi SGK1 v srdci, což vede k aktivaci kanálů ENaC ve velmi hojném počtu (Habibi et al. 2017). Nejnovější studie prokázaly, že mírné zvýšení ENaC činnosti by mohlo způsobovat hypertenzi (Soundararajan et al. 2010).

2.1.2 Řízení chloridových kanálů

SGK1 se podílí na vylučování Cl^- iontů z buňky přes bazolaterální stranu membrány pomocí chloridového kanálu rodiny ClC. Existují tři cesty zprostředkovávající transport Cl^- iontů. První cesta se vyskytuje běžně v buňkách, kdy dochází k reabsorpci či vyloučení Cl^- na základě elektrochemického potenciálu přes transmembránový cystický fibroregulátor. Druhou možností je, že se Cl^- pohybuje přes paracelulární dráhy alespoň částečně prostřednictvím těsných spojů skrze klaudiny (Hou et al. 2013). A třetí možností je transport Cl^- iontů pomocí interkalovaných buněk (Schuster & Stokes 1987). Nová data podporují myšlenku, že se v interkalovaných buňkách vyskytují receptory pro aldosteron, které umožňují kontrolovat a ovládat jeho funkci pomocí fosforylace (Shigeru Shibata et al. 2013). Tento efekt má vliv na schopnost těchto buněk zvyšovat četnost dopravy Cl^- v reakci na hladinu aldosteronu a umožňuje sběrným kanálkům přejít ze zprostředkovaného transportu pomocí Na^+ - K^+ výměníku na Na^+ - Cl^- kotransport (Pearce et al. 2015).

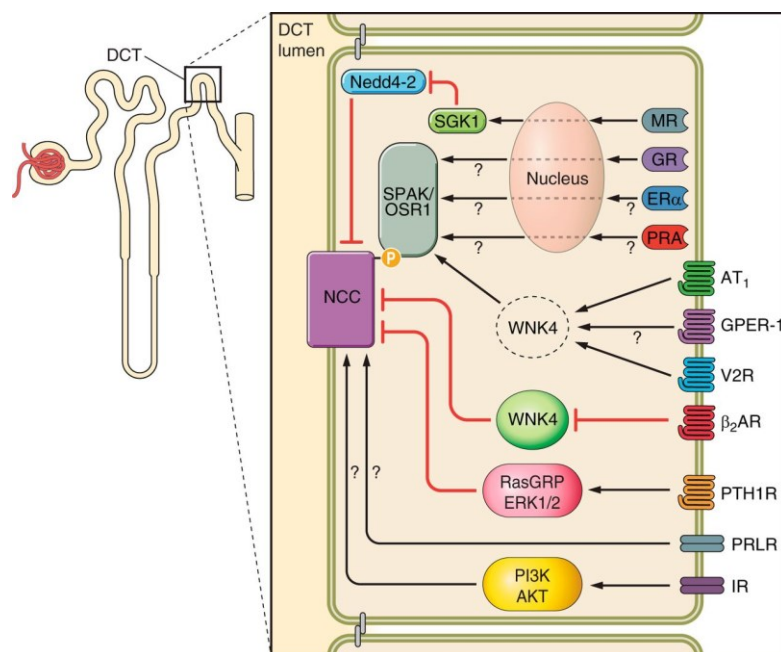
2.1.3 Řízení NaCl kotransportéru

Velice významnou součástí řízení toku Cl^- iontů je aldosteron, který se podílí na regulaci NaCl kotransportéru (NCC) (Nielsen et al. 2002). Aldosteron reguluje homeostázu a krevní tlak tím, že zvyšuje reabsorpci Na^+ v ledvinách, konkrétně v distální části nefronu, a to aktivací transkripce genu *sgkl*, který reguluje iontové transportéry (Gamba 2007; Lang et al. 2006). Zvyšuje expresi a aktivitu thiazidového citlivého NCC a také ovlivňuje ENaC na apikálním povrchu renálního epitelu. Sekrece aldosteronu je stimulována angiotensinem II, který zvyšuje aktivitu SGK1, což způsobuje inaktivaci WNK4 spolu s L-WNK1, a tím dochází ke stimulaci NCC, ENaC a ROMK. Tímto se vyskytl úplně nový mechanismus funkce aldosteronu, jakožto aktivátoru NCC prostřednictvím SGK1 signalizace a skrze inhibici WNK4 kinázy (Rozansky et al. 2009). Již dříve bylo prokázáno, že WNK4 snižuje buněčnou povrchovou expresi NCC. Aldosteron je geneticky spojen s predispozicí k hypertenzi a metabolickému syndromu (von Wöhrn et al. 2005; Busjahn et al. 2002).

Bylo identifikováno několik proteinů, které jsou cílem fosforylace SGK1 (Lang & Cohen 2001). Mnoho z nich je lokalizováno na serinu nebo threoninu. Tyto sekvence jsou rozpoznávány pomocí AKT a samotná fosforylace může být ovlivněna chaperonovými proteiny (Bhalla et al. 2005). Sekvence S1169 u myši WNK4 kinázy představuje jeden takový cíl pro SGK1 fosforylaci, protože se nachází v oblasti vysoce konzervované mezi savčími druhy. Tato fosforylace má doprovodné funkční účinky na ENaC a ROMK (Ring et al. 2007). Exprese a fosforylace NCC in vivo je regulována zvýšenou koncentrací solí a K^+ (Huang 2004). SGK1 přispívá k retenci NaCl a k vylučování K^+ alespoň částečně tím, že stimuluje ENaC a Na^+/K^+ -ATPázu v distálním tubulu, které jsou citlivé právě na aldosteron (Vallon et al. 2005). Lidský NCC je fosforylován in vitro po hypotonizaci nízkou koncentrací Cl^- (Richardson et al. 2008). Aldosteronem vyvolané změny v expresi NCC (Kim et al. 1998) a fosforylace přispívají k udržení NaCl homeostáze (Chiga et al. 2008). Regulace hladiny NaCl má významný efekt na arteriální tlak, který se reguluje právě chronicky renální exkrecí NaCl. Bylo zjištěno, že dietní omezení NaCl zvyšuje renální expresi NCC a její fosforylaci na Thr53, Thr58 a Ser71 (Vallon et al. 2009). Dalším regulátorem koncentrace NaCl je renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS), který snižuje množství NaCl v moči a částečně stimuluje aktivitu NCC podél distálního nefronu. Schopnost ledvin upravit hodnotu exkrece NaCl hraje kritickou roli v dlouhodobé kontrole krevního tlaku (Arthur C. Guyton 1982). WNK4 kináza naopak snižuje

aktivitu a povrchovou expresi NCC (Arroyo et al. 2011). Obecně se na regulaci NCC podílí hned několik hormonů, kináz a proteinových struktur (viz obr. 3) (Rojas-Vega & Gamba 2016).

Expresní hladiny celkového NCC a fosforylovaného NCC v reakci na změny koncentrace K^+ iontů jsou podobné, nebo dokonce zvýšené za nepřítomnosti SGK1 (Vallon et al. 2009). To dokazuje, že mechanismy nezávislé na SGK1 hrají významnou roli v přizpůsobení exprese a fosforylace NCC v rámci kontroly příjmu K^+ iontů (Richardson et al. 2008). Výsledky studií naznačují, že aldosteron moduluje expresi NCC přes dráhy zahrnující SGK1 a Nedd4-2, což poskytuje vysvětlení pro zvýšení aldosteronem indukované exprese NCC proteinů. SGK1 komunikuje s NCC a zabraňuje Nedd4-2 zprostředkované inhibici (Snyder et al. 2002). Sekrece aldosteronu je stimulována angiotensinem II, který zvyšuje SGK1 aktivitu, což způsobuje inaktivaci WNK4 spolu s L-WNK1, a tím dochází ke stimulaci NCC, ENaC a ROMK. Zároveň se vyváží absorpce Na^+ s Cl^- , stejně jako Na^+ s K^+ (Rozansky et al. 2009). Autosomálně dominantní poruchy charakterizované nadměrnou aktivitou NCC vedou k hyperkalémii a k citlivosti na thiazidová diuretika (Kahle et al. 2008; Kahle et al. 2003).



Obrázek 3 - Příčný pohled na segment distálního komplikovaného kanálu (DCT2) se všemi hormony, o kterých je známo, že regulují NCC. (Rojas-Vega & Gamba 2016)

2.1.4 Řízení vápníkových kanálů

SGK1 ovlivňuje tok Ca^{2+} iontů zejména tak, že umožňuje vstup Ca^{2+} do buňky. Ke vstupu Ca^{2+} do buňky dochází pomocí tzv. store-operated calcium entry (SOCE). Velmi významný je vápníkový kanál *Orai1*, který závisí do značné míry na aktivitě SOCE. (Eylenstein et al. 2011; Lang et al. 2015). Nedostatek *Orai1* u myši působí proti plicní trombóze, arteriální trombóze a ischemickým příhodám mozku i myokardu (Braun et al. 2009). SGK1 se podílí na zvýšení hojnosti *Orai1* i SOCE a na aktivaci a funkci krevních destiček (Borst et al. 2012). U lidí však mutantní exprese *Orai1* nemá vliv na funkci krevních destiček (Feske 2010). Naprostý nedostatek SGK1 způsobuje nedostatek SOCE nebo Ca^{2+} senzitivních krevních destiček, čímž následovně dochází ke snížení citlivosti krevních destiček na stimulatory pro vstup Ca^{2+} do buňky (Borst et al. 2012).

Díky působení SGK1 dochází k adhezi a aktivaci krevních destiček. Následně proběhne degranulace a agregace, které jsou potřebné pro ustanovení primární homeostáze po poranění cév. Krevní destičky se podílejí na patofyziologii vaskulárního zánětu a na aterosogenezi (Borst et al. 2012; Gawaz et al. 2005; May et al. 2008). Krevní destičky jsou aktivované po kontaktu s různými agonisty, jako jsou například subendoteliální kolagen, ADP, trombin nebo toxin hadího jedu, které stimulují degranulaci destiček a aktivaci integrinu $\alpha\text{IIb}\beta3$. Spustí se agregace, a to vede k tvorbě trombu (Bergmeier & Stefanini 2009).

Koncentrace Ca^{2+} se zvyšuje pomocí intracelulárních stimulů, jako například signály ze sarkoplasmatického retikula, a to aktivací IP_3 receptoru (Varga-Szabo et al. 2009). Filtrovaný Ca^{2+} se vstřebává v proximálním tubulu, Henleově kličce, distální tubulu a ve spojovacím kanálku. V proximálním tubulu a v Henleově kličce je reabsorpce Ca^{2+} do značné míry závislá na reabsorpci Na^+ . Dokončení vstřebávání Ca^{2+} je dosaženo v distálním a spojovacím kanálku, který reabsorbuje Ca^{2+} výhradně prostřednictvím transcelulární dráhy (Hoenderop et al. 2000; Hoenderop et al. 2002). Ca^{2+} jsou resorbovány přes bazolaterální plazmatickou membránu pomocí Ca^{2+} ATPázy a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměníku (Joost G. J. Hoenderop et al. 2017). Činí tak, alespoň částečně, prostřednictvím zvyšování hojnosti kanálů v buněčné membráně distálního tubulu (Embark et al. 2004; Palmada et al. 2005). Za tímto účelem vyžaduje SGK1 spolupráci s Na^+/H^+ výměníkem a NHERF2 (Embark et al. 2004; Palmada et al. 2005). NHERF1 a NHERF2 modulují cílení a rozmístění několika proteinů, včetně receptoru kationtového kanálu subrodiny V podčeledě 5 (TRPV5), do plazmatické membrány distálního tubulu a sběracího kanálku (Mery et al. 2002; Shenolikar & Weinman 2001; Weinman et al. 1995).

SGK1 je tedy exprimována v megakaryocyty a cirkulujících destičkách. V megakaryocytech spouští přídavný transkripční nukleární faktor kappa-B, což stimuluje expresi vápníkového kanálu Orai1, který posléze umožňuje vstup Ca^{2+} iontů do buňky (Lang et al. 2015). SGK1 je obecně velmi citlivá na Ca^{2+} signalizaci a může přispívat ke změnám krevních destiček v různých klinických stavech včetně zánětu, metabolického syndromu, diabetes mellitus a chronického selhání ledvin (Lang et al. 2015). Zároveň zvýšená koagulace a reaktivita krevních destiček předurčují výskyt mrtvice (Dahlberg et al. 2011) a trombózy (Borst et al. 2012).

2.1.5 Řízení draselných kanálů

SGK1 hraje podstatnou roli v regulaci draselné homeostáze. Mezi draselné kanály aktivované pomocí SGK1 patří renální vnější medulární K^+ kanál, napětově řízené kanály Kv1.3 (Wärntges et al. 2002), Kv1.5 (Ullrich et al. 2005), Kv4.3 (Baltaev et al. 2005), KCNE1/KCNQ1, KCNQ4 a Ca^{2+} senzitivní K^+ kanály (Vallon et al. 2005). Mezi SGK1 citlivé transportéry patří sodno-draselno-chloridový kotransportér 2 a Na^+/K^+ adenosin trifosfatáza. Regulace SGK1 závislých K^+ kanálů a draselného transportu přispívá ke stimulaci vylučování K^+ iontů z ledvin (Vallon et al. 2005).

SGK1 stimuluje ROMK1 v důsledku zvýšení množství proteinových kanálů v plazmatické membráně. Plná účinnost SGK1 na ROMK1 vyžaduje NHERF2 (Palmada et al. 2003; Yun 2002). Působení negativního náboje posouvá citlivost ROMK1 na škále pH do kyselých hodnot, což vede ke snížení aktivity kanálu. Naopak ke zvýšení aktivity kanálu dochází při téměř neutrálním pH v cytosolu (Palmada et al. 2003). SGK1 dále up-reguluje draselné napětově řízené kanály KCNE1/KCNQ1 (Embark et al. 2003). Signifikantně zvyšuje aktivitu KCNQ4 kanálu, který se vyskytuje ve vlasových buňkách vnitřního ucha, kde určuje elektrickou dráždivost (Seebohm et al. 2005). Teoreticky by tedy SGK1 závislá aktivace KCNQ4 mohla pozitivně přispívat k léčbě ztráty sluchu nebo při závratích (Shulman & Goldstein 2000; Aronzon et al. 2003).

Expresí SGK1 zvyšuje aktivitu endogenní (Setiawan et al. 2002) a exogenní (Verrey F et al. 2003) Na^+/K^+ ATPázy. SGK1 alespoň částečně přispívá ke zvyšování hojnosti Na^+/K^+ -ATPázy v buněčné membráně (Zecevic et al. 2004) a aktivuje její činnost v ledvinových

epitelových buňkách (Alvarez de la Rosa et al. 2006) a v pankreatických beta-buňkách pomocí stimulace glukokortikoidu dexamethasonu (Ullrich et al. 2007).

Vylučování K^+ iontů z buňky zprostředkovává také inzulin, což může vést k hypokalémii. K inhibici uvolňování inzulinu přispívá právě SGK1. Dále je SGK1 velmi důležitá jakožto mediátor účinku inzulinu v renálním tubulárním transportu. V případě diabetické nefropatie je SGK1 exprimována v proximálním tubulu a nejspíše se podílí na regulaci proximálního tubulárního transportu (Lang et al. 2000).

Regulace SGK1 závislé na $Kv4.3$, $Kv1.5$ a $KCNE1/KCNQ1$ mohou mít vliv na tvar a trvání srdečního akčního potenciálu. Genetické defekty $KCNE1/KCNQ1$ mohou být základem syndrom dlouhého QT intervalu (Vincent 1998), což je onemocnění způsobené opožděnou repolarizací buněk myokardu. Naopak se předpokládá, že účinek SGK1 na $KCNE1/KCNQ1$ by mohl zkracovat dobu srdečního akčního potenciálu (Busjahn & Luft 2003). Genová varianta SGK1, která způsobuje zvýšenou aktivitu SGK1 (Busjahn et al. 2002), je u lidí spojena se zkráceným QT intervalem (Busjahn et al. 2004).

3 SGK1 v patologických stavech

SGK1 hraje významnou roli ve vývoji hypertenze. Díky svému stimulačnímu účinku na ENaC zvyšuje SGK1 reabsorpci solí v renálním tubulu (Artunc et al. 2009; Lang & Cohen 2001) a zvyšuje chuť na slanou stravu (Shanmugam et al. 2007), proto její zvýšená aktivita může vést právě k hypertenzi (Resch et al. 2010). Léčba se provádí pomocí diety s vysokým obsahem tuků vedoucí k hyperinzulinismu, která zvyšuje citlivost krevního tlaku na vysoký příjem soli u myši divokého typu, ale ne u kontrolních myší se zvýšenou hladinou SGK1 (Lang et al. 2006; Ackermann et al. 2011). Aktivace SGK1 inzulinem pravděpodobně stimuluje reabsorpci renální tubulární soli a může případně podpořit její retenci (Lang et al. 2006; Lang et al. 2009). SGK1 dále přispívá k Na^+ hypertenzi, která je indukována glukokortikoidy (Lang et al. 2009).

Mezi další onemocnění, u kterého hraje SGK1 téměř nespornou roli, patří obezita. SGK1 stimuluje sodno-glukózový transportér SGLT1 spojený s Na^+ , a tím urychluje reabsorpci glukózy ve střevě (Lang et al. 2006). Zvýšená aktivita SGLT1 je zase známá pro podporu vývoje obezity, což je pravděpodobně důsledkem rychlého zvýšení koncentrace glukózy v

plazmě s nadměrným uvolňováním inzulínu a následným ukládáním tuku (Lang et al. 2006; Lang et al. 2009). SGK1 dále stimuluje diferenciaci adipocytů a adipogenezi (Di Pietro et al. 2010). Při její zvýšené hladině dochází k tvorbě tukových zásob a hrozí rozvoj diabetu II. typu u nosičů varianty genu I6CC/E8CC/CT *sgk1* (Lang et al. 2009). Hyperglykémie diabetických jedinců může stimulovat intestinální expresi SGK1 a následnou up-regulaci aktivity SGLT1, a tím způsobit další zvýšení hmotnosti. SGK1 je obecně exprimována v gastrointestinálním epitelu (Coric et al. 2004) s obzvláště vysokou expresí v enterocytech (Waldegger et al. 1999).

SGK1 se výrazně podílí na vývoji zánětu a tvorbě fibrózy, k jejímž vzniku dochází při nesprávné aktivaci makrofágů indukované angiotensinem II (Yang et al. 2012). SGK1 up-reguluje patogenní interleukin 23 produkující CD4⁺ pomocné T-buňky, které hrají rozhodující roli při autoimunitních onemocněních (Kleynwiefeld et al. 2013). Up-regulace těchto buněk vyžaduje SGK1, která je kritická pro expresi IL23 receptoru (Wu et al. 2013). SGK1 je up-regulována pomocí TGFβ4, který je klíčovým stimulatorem fibrózy (Wang et al. 2012; Roos et al. 2011). TGFβ zvyšuje množství transkripčních faktorů Smad2/3 (Gao et al. 2009). SGK1 se vyskytuje v nadměrné míře v postižených tkáních, při zánětlivých a fibrózních onemocněních jako je plicní fibróza, diabetická nefropatie, glomerulonefritida, experimentální nefrotický syndrom, obstrukční nefropatie, jaterní zánět, fibrotická pankreatitida, peritoneální fibróza, Crohnova choroba či celiakie (Lang et al. 2006; Cheng et al. 2010; Okazaki et al. 2009; Szebeni et al. 2010; Yamahara et al. 2009).

Aktuálně nejvíce probírané téma náleží roli SGK1 v růstu nádorů. SGK1 přispívá ke stimulaci invazivity, motility a adhezivity nádorových buněk (Lang et al. 2006; Lang et al. 2010). Vysoké hladiny exprese SGK1 byly pozorovány u rostoucích nádorů (Lang, Perrotti, et al. 2010) rakoviny tlustého střeva (Lang et al. 2010), rakoviny prostaty (Szmulewitz et al. 2012), nádorů vaječníků (Melhem et al. 2009) a karcinomů plic (Abbruzzese et al. 2012). Ukázalo se, že SGK1 může zprostředkovat přežívání buněk cholangiokarcinomu, které jsou závislé na interleukinu 6 (Lang et al. 2006; Lang et al. 2010), buněk rakoviny ledvin závislé na interleukinu 2 (Amato et al. 2009). Dále způsobuje přežití fibrosarkomu indukovaného angiotensinem II (Rebekah Baskin 2008) a buněk rakoviny prostaty (Shanmugam et al. 2007). SGK1 dále poskytuje rezistenci buněk rakoviny prsu k chemoterapii a tlumení SGK1 zvyšuje toxicitu chemoterapeutických léků (Lang et al. 2006; Sommer et al. 2013). Bylo zjištěno, že inhibice SGK1 zpomaluje růst buněk rakoviny prostaty indukované androgenem (Lang et al. 2009). Navíc SGK1 působí proti signalizaci proapoptotických membránových androgenních receptorů (Papadopoulou et al. 2008) a reguluje signál vyvolaný aktinovým cytoskeletem, co

se týče migrace buněk nádoru tlustého střeva (Schmidt et al. 2012; Gu et al. 2009). SGK1 může působit proti vyčerpání energie nádorových buněk stimulací absorpce glukózy (Lang et al. 2006). Navíc stimulace iontového výměníku Na^+/H^+ , který je citlivý na SGK1, může vést k cytosolické alkalizaci (Rotte et al. 2012), která zvyšuje glykolytický tok (Boiteux & Hess 1981). Pozitivní korelace mezi abundancí SGK1 a přežíváním pacientů byla paradoxně pozorována u adrenokortikálního karcinomu (Cristina L. Ronchi et al. 2012). Kromě toho je množství SGK1 údajně down-regulováno u několika nádorů, jako je rakovina prostaty, nádory vaječníků a hepatocelulární karcinom (Lang et al. 2006; Segditsas et al. 2008). Vývoj těchto nádorů je tedy nezávislý na SGK1. Genetické vyřazení SGK1 však snižuje vývoj spontánních nádorů u myši s nedostatkem anaphase-promoting komplexu (APC2) a u chemicky indukovaných nádorů tlustého střeva u myši divokého typu (Nasir et al. 2009). Tato fakta vedou k názoru, že vysoká aktivita izoforem Akt/PKB nebo SGK3 v nádorových buňkách vedou k down-regulaci exprese SGK1 a snižují požadavek SGK1 pro přežití nádorových buněk. Velmi stručně řečeno, vysoké hladiny exprese SGK1 v nádorových buňkách může přispívat k rezistenci nádorových buněk vůči ischemii a terapii (Lang & Stournaras 2013).

4 Úloha SGK1 v srdci

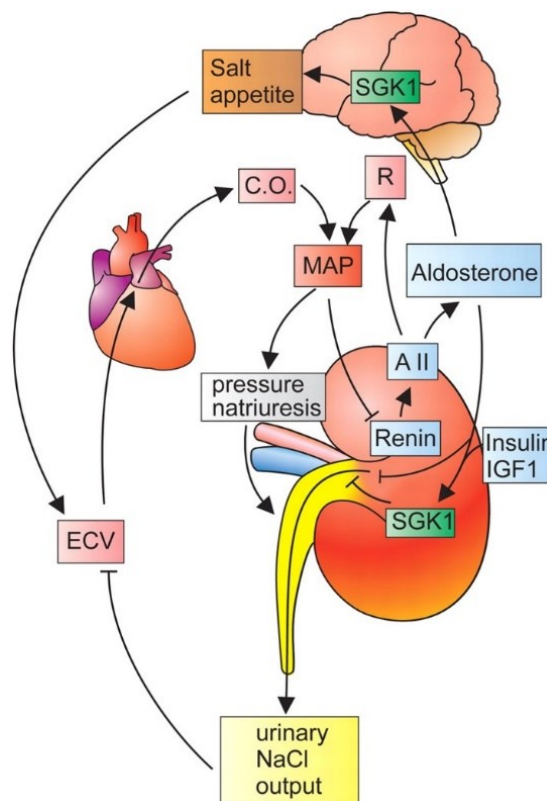
SGK1 je vysoce exprimována v srdcích embryí i dospělých živočichů (Aoyama et al. 2005). SGK1 je v srdci aktivována při srdečním selhání (Das et al. 2012), které bývá spojováno se změnami elektrických vlastností kardiomyocytů, včetně prodloužení trvání akčního potenciálu (AP) (Undrovinas et al. 2002; Cesario et al. 2006). SGK1 se jeví jako nezbytná pro proměnlivé komorové remodelace a může poskytnout nový terapeutický cíl při onemocnění srdce (Das et al. 2012). SGK1 totiž zvyšuje aktivitu NHE1, klíčového faktoru remodelace srdce (Voelkl et al. 2012), přičemž elektrické remodelování se často vyskytuje v souvislosti právě se srdeční dysfunkcí (Das et al. 2012). Zároveň se SGK1 výrazně podílí na udržení buněčné homeostáze a krevního tlaku skrze kaskádu zahrnující aldosteron, renin a inzulín (viz obr. 4) (Lang et al. 2006). Aktivaci SGK1 zároveň dochází ke spontánním remodelacím srdeční tkáně, systolické a diastolické dysfunkci, stejně jako k náchylnosti k ventrikulárním arytmiím. Fosforylace SGK1 je zvýšena při chronickém selhávání srdce a lidské dilatační kardiomyopatii (Das et al. 2012).

SGK1 se účastní komplexní intracelulární signalizace zahrnující fibrotické, zánětlivé a oxidační dráhy, které vedou k hypertrofii srdce, kardiovaskulárním onemocněním a fibróze indukované aldosteronem (Iglarz et al. 2004). Aldosteron reguluje transport sodíku a draslíku v epiteliálních buňkách (Bhargava et al. 2001). Kromě toho se aldosteron podílí na srdečních změnách spojených s hypertenzí a srdečním selháním (Silvestre et al. 1998). Jednou z hlavních srdečních změn indukovaných aldosteronem je srdeční hypertrofie, na níž se podílejí různé mechanismy, jako je zvyšování počtu kardiomyocytů či koncentrace vápníku a stimulace zánětlivých a fibrotických mediátorů (Yoshida et al. 2005). SGK1 tedy souvisí s růstem fibrotických mediátorů, jako je růstový faktor pojivové tkáně (CTGF) a TGF- β (Martín-Fernández et al. 2011). U pacientů s primárním aldosteronismem byla prokázána zvýšená hmotnost levé komory ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí. To by mohlo být způsobeno zvýšením syntézy kolagenu fibroblasty jako reparativní reakce na zánět, smrt buněk a hypertrofii kardiomyocytů (Mano et al. 2004; Mill et al. 2003; Rocha et al. 2000).

Signalizace kardiální PI3K podporuje přežití a funkci kardiomyocytů, ale paradoxně se aktivuje při srdečním selhání, což naznačuje, že chronická aktivace této dráhy může být maladaptivní (Das et al. 2012). Myokardiální systém je regulován stejnými stimuly jako nadledviny, tedy pomocí koncentrace Na^+ , K^+ , Ang II a ACTH (Silvestre et al. 1998). Zvýšené hladiny glukokortikoidů jsou nezávislými prediktory mortality (Lahera et al. 2006) a perorální glukokortikoidy jsou rizikovým faktorem srdečního selhání (Arriza et al. 1987). Kardiomyocyty exprimují GR a glukokortikoidy vážící a aktivující srdeční mineralokortikoidní receptor (Katz et al. 1988; Mihailidou et al. 2009). SGK1 hraje rozhodující roli v expresi CTGF indukované minerálními kortikoidy (Vallon et al. 2006), což může vést až k myokardiální fibróze, která je hlavní příčinou morbidit a mortality ve světě (Zhang et al. 2003; Allessie et al. 2005).

Ischemická reperfuční poranění snižují fosforylaci SGK1 v přetěžovaném srdci a způsobují inhibici SGK1, což později vede k srdečnímu zánětu, mitochondriální dysfunkci nebo k buněčné smrti, kdy jsou nejvíce ohroženy osoby trpící příliš nízkým nebo naopak příliš vysokým krevním tlakem (Baban et al. 2013). Je prokázáno, že SGK1 je hlavním regulátorem hodnoty krevního tlaku, jehož vysoké hodnoty mají spojitost se zánětem a smrtí buněk v ischemicky reperfučním srdci (Soler & Ruiz 2010). Zajímavý je fakt, že v případě ischemického poškození srdce se SGK1 chová jako ochranný faktor. Díky zjištění, že má SGK1 významný účinek na přežívání buněk myokardu při ischemickém poškození, se začal při transplantacích používat dexamethason jako kortikoid, který zvyšuje hladinu SGK1 v krvi (Yang et al. 2014).

Dexamethason tedy společně s SGK1 snižuje poškození kardiomyocytů během transplantace srdce (Chiang et al. 2000). Je tudíž patrné, že hladina SGK1 se nápadně zvyšuje během stresových podmínek (Nishida et al. 2004). Dysfunkce alotransplantátu a výskyt ischemického reperfučního poranění zůstávají dvěma hlavními klinickými problémy během transplantace srdce. Mnoho raných příhod během kardiovaskulárního štěpení, jako je odběr, konzervace, transplantace a obnovení oběhu, může vést právě k ischemii (Baban et al. 2014). Hodnota ischemického poškození srdce určuje dlouhodobou výkonnost myokardu zvláště po transplantaci srdce s prodlouženou dobou ischemie (Yang et al. 2014).



Obrázek 4 - Role SGK1 při udržování homeostázy soli a krevního tlaku. (Lang et al. 2006)

Závěr

SGK1 je enzym, který se svou strukturou poněkud liší od ostatních příbuzných proteinových struktur z rodiny serin/threonin proteinových kináz. Pro pochopení těchto rozdílů je nutné znát molekulární biologii SGK1, ale také její expresi, transkripci, aktivitu a sekreci. K sekreci SGK1 dochází zejména ve stresových podmínkách, jako je ischemie, oxidativní stres či zánětlivé procesy.

Náplní bakalářské práce bylo popsat roli SGK1 v srdci a její molekulární funkci. Převážná část práce je věnována fungování SGK1 v regulaci iontových kanálů. SGK1 ovlivňuje zejména sodíkové, chloridové, vápníkové a draselné kanály, kdy přispívá k regulaci otevírání a zavírání těchto kanálů pro tok iontů z buňky nebo naopak přísun iontů do intracelulárního prostoru. Další kapitola se věnuje významu SGK1 v patologických stavech, jako je například hypertenze, obezita, zánět a růst nádorů. Poslední část pojednává o úloze SGK1 v srdci, tedy jak souvisí tento enzym s remodelací srdeční tkáně, arytmií, se srdeční dysfunkcí či selháním. Nejnovější poznatky dokazují, že velice podstatným signalizačním modulátorem SGK1 je zejména aldosteron, ať už hovoříme o regulaci iontových kanálů nebo o rozvoji civilizačních onemocnění.

Civilizační onemocnění srdce jsou významnou součástí aktuálního výzkumu, jelikož se jedná o nejčastější příčinu úmrtí ve světě. SGK1 přináší naprosto nové informace o vývoji hypertenze, ischemie, zvětšování počtu kardiomyocytů nebo naopak jejich úbytku. SGK1 by mohla být v budoucí době velmi významná pro farmaceutické účely, jelikož právě u pacientů s poruchami srdeční činnosti byly zjištěny zvýšené hladiny SGK1, glukokortikoidů a mineralokortikoidů.

Seznam použité literatury

- Abbruzzese, C., Mattarocci, S., Pizzuti, L., Mileo, A.M., Visca, P., Antoniani, B., Alessandrini, G., Facciolo, F., Amato, R., D'Antona, L., Rinaldi, M., Felsani, A., Perrotti, N. & Paggi, M.G., 2012. Determination of SGK1 mRNA in non-small cell lung cancer samples underlines high expression in squamous cell carcinomas. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 31(1), 4.
- Ackermann, T.F., Boini, K.M., Beier, N., Scholz, W., Fuchß, T. & Lang, F., 2011. Cellular Physiology Biochemistry and Biochemistr y EMD638683 , a Novel SGK Inhibitor with Antihyper- tensive Potency. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 137–146.
- Akhurst, R.J. & Hata, A., 2012. Targeting the TGFβ signalling pathway in disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(10), 790–811.
- Allessie, M., Schotten, U., Verheule, S. & Harks, E., 2005. Gene therapy for repair of cardiac fibrosis: A long way to tipperary. *Circulation*, 111(4), 391–393.
- Alliston, T.N., Maiyar, A.C., Buse, P., Firestone, G.L., Richards, J.S. & Biology, C., 1997. Follicle Stimulating Hormone- Regulated Expression of Serum / Glucocorticoid-Inducible Kinase in Rat Ovarian Granulosa Cells : A Functional Role for the Sp1 Family in Promoter Activity. *Molecular Endocrinology*, 11(13), 1934–1949.
- Alvarez de la Rosa, D., Gimenez, I., Forbush, B. & Canessa, C.M., 2006. SGK1 activates Na⁺-K⁺-ATPase in amphibian renal epithelial cells. *American journal of physiology. Cell physiology*, 290(2), C492-8.
- Amato, R., D'Antona, L., Porciatti, G., Agosti, V., Menniti, M., Rinaldo, C., Costa, N., Bellacchio, E., Mattarocci, S., Fuiano, G., Soddu, S., Paggi, M.G., Lang, F. & Perrotti, N., 2009. Sgk1 activates MDM2-dependent p53 degradation and affects cell proliferation, survival, and differentiation. *Journal of Molecular Medicine*, 87(12), 1221–1239.
- Anacker, C., Cattaneo, A., Musaelyan, K., Zunszain, P. a, Horowitz, M., Molteni, R., Luoni, A., Calabrese, F., Tansey, K., Gennarelli, M., Thuret, S., Price, J., Uher, R., Riva, M. a & Pariante, C.M., 2013. Role for the kinase SGK1 in stress, depression, and glucocorticoid effects on hippocampal neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(21), 8708–8713.
- Aoyama, T., Matsui, T., Novikov, M., Park, J., Hemmings, B. & Rosenzweig, A., 2005. Serum and glucocorticoid-responsive kinase-1 regulates cardiomyocyte survival and hypertrophic response. *Circulation*, 111(13), 1652–1659.
- Aronzon, A., Ruckenstein, M.J. & Bigelow, D.C., 2003. The efficacy of corticosteroids in restoring hearing in patients undergoing conservative management of acoustic neuromas. *Otology and Neurotology*, 24(3), 465–468.
- Arriza, J.L., Weinberger, C., Cerelli, G., Glaser, T.M., Handelin, B.L., Housman, D.E. & Evans, R.M., 1987. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science (New York, N.Y.)*, 237(4812), 268–275.
- Arroyo, J.P., Lagnaz, D., Ronzaud, C., Vázquez, N., Ko, B.S., Moddes, L., Ruffieux-Daidié, D., Hausel, P., Koesters, R., Yang, B., Stokes, J.B., Hoover, R.S., Gamba, G. & Staub, O., 2011. Nedd4-2 Modulates Renal Na⁺-Cl⁻ Cotransporter via the Aldosterone-SGK1-Nedd4-2 Pathway. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 22(9), 1707–1719.

- Artunc, F., Ebrahim, A., Siraskar, B., Nasir, O., Rexhepaj, R., Amann, K., Friedrich, B., Risler, T. & Lang, F., 2009. Responses to diuretic treatment in gene-targeted mice lacking serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1. *Kidney and Blood Pressure Research*, 32(2), 119–127.
- Baban, B., Liu, J.Y. & Mozaffari, M.S., 2013. Pressure overload regulates expression of cytokines, h2ax, and growth arrest-and dna-damage inducible protein 153 via glycogen synthase kinase-3 in ischemic-reperfused hearts. *Hypertension*, 61(1), 95–104.
- Baban, B., Liu, J.Y. & Mozaffari, M.S., 2014. SGK-1 regulates inflammation and cell death in the ischemic-reperfused heart: Pressure-related effects. *American Journal of Hypertension*, 27(6), 846–856.
- Baltaev, R., Strutz-Seebohm, N., Korniychuk, G., Myssina, S., Lang, F. & Seebohm, G., 2005. Regulation of cardiac shal-related potassium channel Kv 4.3 by serum- and glucocorticoid-inducible kinase isoforms in *Xenopus* oocytes. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 450(1), 26–33.
- *Bergmeier, W. & Stefanini, L., 2009. Novel molecules in calcium signaling in platelets. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(SUPPL. 1), 187–190.
- Bhalla, V., Daidié, D., Li, H., Pao, A.C., LaGrange, L.P., Wang, J., Vandewalle, A., Stockand, J.D., Staub, O. & Pearce, D., 2005. Serum- and glucocorticoid-regulated kinase 1 regulates ubiquitin ligase neural precursor cell-expressed, developmentally down-regulated protein 4-2 by inducing interaction with 14-3-3. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 19(12), 3073–3084.
- Bhandaru, M., Kempe, D.S., Rotte, A., Rexhepaj, R., Kuhl, D. & Lang, F., 2009. Hyperaldosteronism, hypervolemia, and increased blood pressure in mice expressing defective APC. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 297(3), R571–R575.
- Bhargava, A., Fullerton, M.J., Myles, K., Purdy, T.M., Funder, J.W., Pearce, D. & Cole, T.J., 2001. The serum- and glucocorticoid-induced kinase is a physiological mediator of aldosterone action. *Endocrinology*, 142(4), 1587–1594.
- Boehmer, C., Embark, H.M., Bauer, A., Palmada, M., Yun, C.H., Weinman, E.J., Endou, H., Cohen, P., Lahme, S., Bichler, K.H. & Lang, F., 2004. Stimulation of renal Na⁺ dicarboxylate cotransporter 1 by Na⁺/H⁺ exchanger regulating factor 2, serum and glucocorticoid inducible kinase isoforms, and protein kinase B. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 313(4), 998–1003.
- Boehmer, C., Laufer, J., Jeyaraj, S., Lindner, R., Lang, F. & Palmada, M., 2008. Cellular Physiology and Biochemistry Modulation of the Voltage-Gated Potassium Channel Kv1.5 by the SGK1 Protein Kinase Involves Inhibition of Channel Ubiquitination. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 22, 591–600.
- Boiteux, a & Hess, B., 1981. Design of glycolysis. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 293, 5–22.
- Borst, O., Schmidt, E.M., Münzer, P., Schönberger, T., Towhid, S.T., Elvers, M., Leibrock, C., Schmid, E., Eylonstein, A., Kuhl, D., May, A.E., Gawaz, M. & Lang, F., 2012. The serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) influences platelet calcium signaling and function by regulation of Orail1 expression in megakaryocytes. *Blood*, 119(1), 251–261.
- Braun, A., Varga-Szabo, D., Kleinschnitz, C., Pleines, I., Bender, M., Austinat, M., Bösl, M., Stoll, G. & Nieswandt, B., 2009. Orail1 (CRACM1) is the platelet SOC channel and essential for pathological thrombus formation. *Blood*, 113(9), 2056–2063.

- Busjahn, A., Aydin, A., Uhlmann, R., Krasko, C., Bähring, S., Szelestei, T., Feng, Y., Dahm, S., Sharma, A.M., Luft, F.C. & Lang, F., 2002. Serum- and glucocorticoid-regulated kinase (SGK1) gene and blood pressure. *Hypertension*, 40(3), 256–260.
- Busjahn, A. & Luft, F.C., 2003. Cellular Physiology and Biochemistry Twin Studies in the Analysis of Minor Physiological Differences Between Individuals. , 51–58.
- Busjahn, A., Seebohm, G., Maier, G., Toliat, M.R., Nürnberg, P., Aydin, A., Luft, F.C. & Lang, F., 2004. Association of the serum and glucocorticoid regulated kinase (sgk1) gene with QT interval. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 14(3), 135–142.
- Canessa, C.M., Schild, L., Buell, G., Thorens, B., Gautschi, I., Horisberger, J.D. & Rossier, B.C., 1994. Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature*, 367(6462), 463–467.
- Catela, C., Kratsios, P., Hede, M., Lang, F. & Rosenthal, N., 2010. Serum and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) is necessary for vascular remodeling during angiogenesis. *Developmental Dynamics*, 239(8), 2149–2160.
- Cesario, D.A., Brar, R. & Shivkumar, K., 2006. Alterations in Ion Channel Physiology in Diabetic Cardiomyopathy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 35(3), 601–610.
- Coric, T., Hernandez, N., Alvarez de la Rosa, D., Shao, D., Wang, T. & Canessa, C.M., 2004. Expression of ENaC and serum- and glucocorticoid-induced kinase 1 in the rat intestinal epithelium. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 286, G663–G670.
- Dahlberg, J., Smith, G., Norrving, B., Nilsson, P., Hedblad, B., Engstrom, G., Lovkvist, H., Carlson, J., Lindgren, A. & Melander, O., 2011. Genetic variants in serum and glucocorticoid regulated kinase 1, a regulator of the epithelial sodium channel, are associated with ischaemic stroke. *J Hypertens*, 29(5), 884–889.
- Das, S., Aiba, T., Rosenberg, M., Hessler, K., Xiao, C., Quintero, P.A., Ottaviano, F.G., Knight, A.C., Graham, E.L., Bostrem, P., Morissette, M.R., Del Monte, F., Begley, M.J., Cantley, L.C., Ellinor, P.T., Tomaselli, G.F. & Rosenzweig, A., 2012. Pathological role of serum-and glucocorticoid-regulated kinase 1 in adverse ventricular remodeling. *Circulation*, 126(18), 2208–2219.
- Debonneville, C., Flores, S.Y., Kamynina, E., Plant, P.J., Tauxe, C., Thomas, M.A., Münster, C., Chraïbi, A., Pratt, J.H., Horisberger, J.D., Pearce, D., Loffing, J. & Staub, O., 2002. Phosphorylation of Nedd4-2 by Sgk1 regulates epithelial Na⁺ channel cell surface expression. *EMBO Journal*, 20(24), 7052–7059.
- Embark, H.M., Böhmer, C., Vallon, V., Luft, F. & Lang, F., 2003. Regulation of KCNE1-dependent K(+) current by the serum and glucocorticoid-inducible kinase (SGK) isoforms. *Pflügers Archiv : European journal of physiology*, 445(5), 601–606.
- Embark, H.M., Setiawan, I., Poppendieck, S., Van De Graaf, S.F.J., Boehmer, C., Palmada, M., Wieder, T., Gerstberger, R., Cohen, P., Yun, C.C., Bindels, R.J.M. & Lang, F., 2004. Regulation of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV5 by the NHE regulating factor NHERF2 and the serum and glucocorticoid inducible kinase isoforms SGK1 and SGK3 expressed in xenopus oocytes. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 14(4–6), 203–212.
- Eylenstein, A., Gehring, E.-M., Heise, N., Shumilina, E., Schmidt, S., Sztejn, K., Münzer, P., Nurbaeva, M.K., Eichenmüller, M., Tyan, L., Regel, I., Föllner, M., Kuhl, D., Soboloff, J., Penner, R. & Lang, F., 2011. Stimulation of Ca²⁺-channel Orai1/STIM1 by serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1). *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 25(6), 2012–2021.

- Feske, S., 2010. CRAC channelopathies. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 460(2), 417–435.
- *Gamba, G., 2007. 1. Young, J.C., Barral, J.M., and Ulrich Hartl, F. 2003. More than folding: localized functions of cytosolic chaperones, 117(3), 6–9.
- Gamper, N., Fillon, S., Huber, S., Feng, Y., Kobayashi, T., Cohen, P. & Lang, F., 2002. IGF-1 up-regulates K⁺ channels via PI3-kinase, PDK1 and SGK1. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 443(4), 625–634.
- Gao, S., Alarcón, C., Sapkota, G., Rahman, S., Chen, P.Y., Goerner, N., Macias, M.J., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P. & Massagué, J., 2009. Ubiquitin Ligase Nedd4L Targets Activated Smad2/3 to Limit TGF Signaling. *Molecular Cell*, 36(3), 457–468.
- *Gawaz, M., Langer, H. & May, A.E., 2005. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Journal of Clinical Investigation*, 115(12), 3378–3384.
- Gonzalez-Robayna, I.J., Falender, A.E., Ochsner, S., Firestone, G.L., Richards, J.S. & R, C.B.I.J.G., 2015. Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Stimulates Phosphorylation and Activation of Protein Kinase B (PKB / Akt) and Serum and (Sgk): Evidence for A Kinase- Independent Signaling by FSH in Granulosa Cells. *Molecular Endocrinology*, 14(8), 1283–1300.
- Gras, G., Porcheray, F., Samah, B. & Leone, C., 2006. The glutamate-glutamine cycle as an inducible, protective face of macrophage activation. *Journal of leukocyte biology*, 80(5), 1067–1075.
- Gu, S., Papadopoulou, N., Gehring, E.-M., Nasir, O., Dimas, K., Bhavsar, S.K., Föllner, M., Alevizopoulos, K., Lang, F. & Stournaras, C., 2009. Functional membrane androgen receptors in colon tumors trigger pro-apoptotic responses in vitro and reduce drastically tumor incidence in vivo. *Molecular cancer*, 8, 114.
- Habibi, J., Aroor, A.R., Sowers, J.R., Jia, G., Hayden, M.R., Garro, M., Barron, B., Mayoux, E., Rector, R.S., Whaley-Connell, A. & DeMarco, V.G., 2017. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), 9.
- Henke, G., Maier, G., Wallisch, S., Boehmer, C. & Lang, F., 2004. Regulation of the Voltage Gated K⁺ Channel Kv1.3 by the Ubiquitin Ligase Nedd4-2 and the Serum and Glucocorticoid Inducible Kinase SGK1. *Journal of Cellular Physiology*, 199(2), 194–199.
- Hillman, T.M., Arriaga, M.A. & Chen, D.A., 2003. Intratympanic Steroids: Do They Acutely Improve Hearing in Cases of Cochlear Hydrops *Laryngoscope*, 113(11), 1903–1907.
- Hinds, L.R., Chun, L.E., Woodruff, E.R., Christensen, J.A., Hartsock, J. & Spencer, R.L., 2017. Dynamic glucocorticoid-dependent regulation of Sgk1 expression in oligodendrocytes of adult male rat brain by acute stress and time of day, 1–17.
- Hoenderop, J.G., Müller, D., Suzuki, M., van Os, C.H. & Bindels, R.J., 2000. Epithelial calcium channel: gate-keeper of active calcium reabsorption. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 9(4), 335–340.
- *Hoenderop, J.G.J., Nilius, B. & Bindels, R.J.M., 2002. Molecular mechanism of active Ca²⁺ reabsorption in the distal nephron. *Annual review of physiology*, 64(5), 529–549.
- *Hou, J., Rajagopal, M. & Yu, A.S.L., 2013. Claudins and the Kidney Volume 75: Annual Review of Physiology. *Annual review of physiology*, 75(1), 479–501.
- Huang, D.Y., 2004. Impaired Regulation of Renal K⁺ Elimination in the sgk1-Knockout Mouse. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(4), 885–891.

- Chen, H., Zhou, Y., Chen, K.Q., An, G., Ji, S.Y. & Chen, Q.K., 2012. Anti-fibrotic effects via regulation of transcription factor Sp1 on hepatic stellate cells. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 29(1–2), 51–60.
- Chen, X., Zhang, Y., Wang, Y., Li, D., Zhang, L., Wang, K., Luo, X., Yang, Z., Wu, Y. & Liu, J., 2013. PDK1 regulates platelet activation and arterial thrombosis. *Blood*, 121(18), 3718–3726.
- Cheng, J., Truong, L.D., Wu, X., Kuhl, D., Lang, F. & Du, J., 2010. Serum- and glucocorticoid-regulated kinase 1 is upregulated following unilateral ureteral obstruction causing epithelial-mesenchymal transition. *Kidney international*, 78(7), 668–678.
- Chiang, C.H., Wu, C.P., Perng, W.C., Yan, H.C. & Yu, C.P., 2000. Dexamethasone and pentastarch produce additive attenuation of ischaemia/reperfusion lung injury. *Clin Sci (Lond)*, 99(5), 413–419.
- Chiga, M., Rai, T., Yang, S.-S., Ohta, A., Takizawa, T., Sasaki, S. & Uchida, S., 2008. Dietary salt regulates the phosphorylation of OSR1/SPAK kinases and the sodium chloride cotransporter through aldosterone. *Kidney Int*, 74(11), 1403–1409.
- Chris Yun, C., Chen, Y. & Lang, F., 2002. Glucocorticoid activation of Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 revisited: The roles of SGK1 and NHERF2. *Journal of Biological Chemistry*, 277(10), 7676–7683.
- Iglarz, M., Touyz, R.M., Viel, E.C., Amiri, F. & Schiffrin, E.L., 2004. Involvement of oxidative stress in the profibrotic action of aldosterone. *American Journal of Hypertension*, 17(7), 597–603.
- JOOST G. J. HOENDEROP, et al., 2017. Toward a comprehensive molecular model of active calcium reabsorption. *Muscle & Nerve*, (March), 339–351.
- Kahle, K.T., Ring, A.M. & Lifton, R.P., 2008. Molecular physiology of the WNK kinases. *Annual review of physiology*, 70, 329–355.
- Kahle, K.T., Wilson, F.H., Leng, Q., Lalioti, M.D., O’Connell, A.D., Dong, K., Rapson, A.K., MacGregor, G.G., Giebisch, G., Hebert, S.C. & Lifton, R.P., 2003. WNK4 regulates the balance between renal NaCl reabsorption and K⁺ secretion. *Nat Genet*, 35(4), 372–376.
- Katz, S.E., Penefsky, Z.J. & McGinnis, M.Y., 1988. Cytosolic glucocorticoid receptors in the developing rat heart. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 20(4), 323–328.
- Kawarazaki, H., Ando, K., Shibata, S., Muraoka, K., Fujita, M., Kawarasaki, C. & Fujita, T., 2012. Mineralocorticoid receptor--Rac1 activation and oxidative stress play major roles in salt-induced hypertension and kidney injury in prepubertal rats. *Journal of hypertension*, 30(10), 1977–1985.
- Kim, G.H., Masilamani, S., Turner, R., Mitchell, C., Wade, J.B. & Knepper, M.A., 1998. The thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter is an aldosterone-induced protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(24), 14552–14557.
- Kleinewietfeld, M., Manzel, A., Titze, J., Kvakana, H., Yosef, N., Linker, R.A., Muller, D.N. & Hafler, D.A., 2013. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*, 496(7446), 518–522.
- Kobayashi, T., Deak, M., Morrice, N. & Cohen, P., 1999. Characterization of the structure and regulation of two novel isoforms of serum- and glucocorticoid-induced protein kinase. *The Biochemical journal*, 344 Pt 1, 189–197.
- *Lahera, V., Cachofeiro, V., Balfagon, G. & Rodicio, J.L., 2006. Aldosterone and its blockade: A cardiovascular and renal perspective. *The scientific world journal*, 6, 413–424.

- *Lang, F., Böhmer, C., Palmada, M., Seebohm, G., Strutz-seebohm, N. & Vallon, V., 2006. (Patho)physiological Significance of the Serum- and Glucocorticoid-Inducible Kinase Isoforms. *Physiological Reviews*, 86, 1151–1178.
- *Lang, F. & Cohen, P., 2001. Regulation and physiological roles of serum- and glucocorticoid-induced protein kinase isoforms. *Science's STKE : signal transduction knowledge environment*, 2001(108), re17.
- *Lang, F., Gawaz, M. & Borst, O., 2015. The serum- & glucocorticoid-inducible kinase in the regulation of platelet function. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 213(1), 181–190.
- *Lang, F., Görlach, A. & Vallon, V., 2009. Targeting SGK1 in diabetes. *Expert opinion on therapeutic targets*, 13(11), 1303–1311.
- *Lang, F., Henke, G., Embark, H.M., Waldegger, S., Palmada, M., Böhmer, C. & Vallon, V., 2003. Regulation of channels by the serum and glucocorticoid-inducible kinase - Implications for transport, excitability and cell proliferation. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 13(1), 41–50.
- Lang, F., Klingel, K., Wagner, C. a, Stegen, C., Warntges, S., Friedrich, B., Lanzendorfer, M., Melzig, J., Moschen, I., Steuer, S., Waldegger, S., Sauter, M., Paulmichl, M., Gerke, V., Risler, T., Gamba, G., Capasso, G., Kandolf, R., Hebert, S.C., et al., 2000. Deranged transcriptional regulation of cell-volume-sensitive kinase hSGK in diabetic nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(14), 8157–8162.
- *Lang, F. & Pearce, D., 2016. Regulation of the epithelial Na⁺ channel by the mTORC2/SGK1 pathway. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(2), 200–205.
- *Lang, F., Perrotti, N. & Stournaras, C., 2010. Colorectal carcinoma cells-Regulation of survival and growth by SGK1. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 42(10), 1571–1575.
- *Lang, F. & Stournaras, C., 2013. Serum and glucocorticoid inducible kinase, metabolic syndrome, inflammation, and tumor growth. *Hormones*, 12(2), 160–171.
- *Lang, F., Strutz-Seebohm, N., Seebohm, G. & Lang, U.E., 2010. Significance of SGK1 in the regulation of neuronal function. *The Journal of physiology*, 588(Pt 18), 3349–3354.
- Laufer, J., Boehmer, C., Jeyaraj, S., Knüwer, M., Klaus, F., Lindner, R., Palmada, M. & Lang, F., 2009. Cellular Physiology and Biochemistry The C-Terminal PDZ-Binding Motif in the Kv1 . 5 Potassium Channel Governs its Modulation by the Na⁺/H⁺ Exchanger Regulatory Factor 2. *Cellular Physiology and Biochemistry*.
- Leong, M.L.L., Maiyar, A.C., Kim, B., O'Keefe, B. a & Firestone, G.L., 2003. Expression of the serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase, Sgk, is a cell survival response to multiple types of environmental stress stimuli in mammary epithelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, 278(8), 5871–5882.
- Li, D., August, S. & Woulfe, D.S., 2008. GSK3beta is a negative regulator of platelet function and thrombosis. *Blood*, 111(7), 3522–3530.
- Li, W., Cui, M., Wei, Y., Kong, X., Tang, L. & Xu, D., 2012. Inhibition of the expression of TGF-β1 and CTGF in human mesangial cells by exendin-4, a glucagon-like peptide-1receptor agonist. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 30(3), 749–757.
- Liu, G., Honisch, S., Liu, G., Schmidt, S., Pantelakos, S., Alkahtani, S., Toulany, M., Lang, F. & Stournaras, C., 2015. Inhibition of SGK1 enhances mAR-induced apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *Cancer biology & therapy*, 16(1), 52–59.

- *Loffing, J., Flores, S.Y. & Staub, O., 2006. Sgk Kinases and Their Role in Epithelial Transport. *Annual Review of Physiology*, 68(1), 461–490.
- MacDonald, E.M. & Cohn, R.D., 2012. TGF β signaling. *Current Opinion in Rheumatology*, 24(6), 628–634.
- Mano, A., Tatsumi, T., Shiraishi, J., Keira, N., Nomura, T., Takeda, M., Nishikawa, S., Yamanaka, S., Matoba, S., Kobara, M., Tanaka, H., Shirayama, T., Takamatsu, T., Nozawa, Y. & Matsubara, H., 2004. Aldosterone directly induces myocyte apoptosis through calcineurin- dependent pathways. *Circulation*, 110(3), 317–323.
- *Martín-Fernández, B., de las Heras, N., Miana, M., Ballesteros, S., Delgado, C., Song, S., Hintze, T., Cachofeiro, V. & Lahera, V., 2011. Structural, functional, and molecular alterations produced by aldosterone plus salt in rat heart: association with enhanced serum and glucocorticoid-regulated kinase-1 expression. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 57(1), 114–121.
- May, A.E., Seizer, P. & Gawaz, M., 2008. Platelets: Inflammatory firebugs of vascular walls. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(3).
- Melhem, A., Yamada, S.D., Fleming, G.F., Delgado, B., Brickley, D.R., Wu, W., Kocherginsky, M. & Conzen, S.D., 2009. Administration of glucocorticoids to ovarian cancer patients is associated with expression of the anti-apoptotic genes SGK1 and MKP1/DUSP1 in ovarian tissues. *Clinical Cancer Research*, 15(9), 3196–3204.
- Mery, L., Strauss, B., Dufour, J.F., Krause, K.H. & Hoth, M., 2002. The PDZ-interacting domain of TRPC4 controls its localization and surface expression in HEK293 cells. *Journal of cell science*, 115(Pt 17), 3497–3508.
- Mihailidou, A.S., Le, T.Y.L., Mardini, M. & Funder, J.W., 2009. Glucocorticoids activate cardiac mineralocorticoid receptors during experimental myocardial infarction. *Hypertension*, 54(6), 1306–1312.
- Mill, J.G., Milanez, M.D.C., De Resende, M.M., Gomes, M.D.G.S. & Leite, C.M., 2003. Spironolactone prevents cardiac collagen proliferation after myocardial infarction in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 30(10), 739–744.
- Mo, J.-S., Ann, E.-J., Yoon, J.-H., Jung, J., Choi, Y.-H., Kim, H.-Y., Ahn, J.-S., Kim, S.-M., Kim, M.-Y., Hong, J.-A., Seo, M.-S., Lang, F., Choi, E.-J. & Park, H.-S., 2011. Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) controls Notch1 signaling by downregulation of protein stability through Fbw7 ubiquitin ligase. *Journal of cell science*, 124(Pt 1), 100–112.
- Moore, S.F., Van Den Bosch, M.T.J., Hunter, R.W., Sakamoto, K., Poole, A.W. & Hers, I., 2013. Dual regulation of glycogen synthase kinase 3 (GSK3) by protein kinase C (PKC) and Akt promotes thrombin-mediated integrin β 3 activation and granule secretion in platelets. *Journal of Biological Chemistry*, 288(6), 3918–3928.
- Nakagaki, T., Hirooka, Y., Matsukawa, R., Nishihara, M., Nakano, M., Ito, K., Hoka, S. & Sunagawa, K., 2012. Activation of mineralocorticoid receptors in the rostral ventrolateral medulla is involved in hypertensive mechanisms in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 35(4), 470–476.
- Nakano, M., Hirooka, Y., Matsukawa, R., Ito, K. & Sunagawa, K., 2013. Mineralocorticoid receptors/epithelial Na⁺ channels in the choroid plexus are involved in hypertensive mechanisms in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 36(3), 277–284.

- Náray-Fejes-Tóth, A., Canessa, C., Cleaveland, E.S., Aldrich, G. & Fejes-Tóth, G., 1999. *sgk* Is an Aldosterone-induced Kinase in the Renal Collecting Duct. *Journal of Biological Chemistry*, 274(24), 16973–16978.
- Nasir, O., Wang, K., Föller, M., Gu, S., Bhandaru, M., Ackermann, T.F., Boini, K.M., Mack, A., Klingel, K., Amato, R., Perrotti, N., Kuhl, D., Behrens, J., Stournaras, C. & Lang, F., 2009. Relative resistance of SGK1 knockout mice against chemical carcinogenesis. *IUBMB Life*, 61(7), 768–776.
- Nielsen, J., Kwon, T.-H., Masilamani, S., Beutler, K., Hager, H., Nielsen, S. & Knepper, M. a, 2002. Sodium transporter abundance profiling in kidney: effect of spironolactone. *American journal of physiology. Renal physiology*, 283(5), F923-33.
- Nishida, Y., Nagata, T., Takahashi, Y., Sugahara-Kobayashi, M., Murata, A. & Asai, S., 2004. Alteration of serum/glucocorticoid regulated kinase-1 (*sgk-1*) gene expression in rat hippocampus after transient global ischemia. *Molecular Brain Research*, 123(1–2), 121–125.
- Ogawa, A., Firth, A.L., Smith, K. a., Maliakal, M. V. & Yuan, J.X.-J., 2012. PDGF enhances store-operated Ca^{2+} entry by upregulating STIM1/Orai1 via activation of Akt/mTOR in human pulmonary arterial smooth muscle cells. *American journal of physiology. Cell physiology*, 302(2), C405-11.
- Okazaki, A., Mori, Y., Nakata, M., Kimura, T., Sonomura, K., Sakoda, C., Matsuoka, E., Ishida, M., Yamahara, H., Kishimoto, N., Nakagawa, H. & Matsubara, H., 2009. Peritoneal mesothelial cells as a target of local aldosterone action: upregulation of connective tissue growth factor expression via serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase 1. *Kidney & blood pressure research*, 32(3), 151–160.
- Palmada, M., Embark, H.M., Yun, C., Böhmer, C. & Lang, F., 2003. Molecular requirements for the regulation of the renal outer medullary K^+ channel ROMK1 by the serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 311(3), 629–634.
- Palmada, M., Poppendieck, S., Embark, H.M., Van De Graaf, S.F.J., Boehmer, C., Bindels, R.J.M. & Lang, F., 2005. Requirement of PDZ domains for the stimulation of the epithelial Ca^{2+} channel TRPV5 by the NHE regulating factor NHERF2 and the serum and glucocorticoid inducible kinase SGK1. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 15(1–4), 175–182.
- *Pao, A.C., 2012. SGK regulation of renal sodium transport. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 21(5), 534–540.
- Papadopoulou, N., Charalampopoulos, I., Anagnostopoulou, V., Konstantinidis, G., Foller, M., Gravanis, A., Alevizopoulos, K., Lang, F. & Stournaras, C., 2008. Membrane androgen receptor activation triggers down-regulation of PI-3K/Akt/NF-kappaB activity and induces apoptotic responses via Bad, FasL and caspase-3 in DU145 prostate cancer cells. *Molecular cancer*, 7, 88.
- Papadopoulou, N., Papakonstanti, E.A., Kallergi, G., Alevizopoulos, K. & Stournaras, C., 2009. Membrane androgen receptor activation in prostate and breast tumor cells: Molecular signaling and clinical impact. *IUBMB Life*, 61(1), 56–61.
- Park, J., Leong, M.L.L., Buse, P., Maiyar, A.C., Firestone, G.L. & Hemmings, B.A., 1999. Serum and glucocorticoid-inducible kinase (SGK) is a target of the PI 3-kinase-stimulated signaling pathway. *EMBO Journal*, 18(11), 3024–3033.
- Pasham, V., Rotte, A., Gu, S., Yang, W., Bhandaru, M., Rexhepaj, R., Pathare, G. & Lang, F., 2013. Upregulation of intestinal NHE3 following saline ingestion. *Kidney and Blood Pressure Research*, 37(1), 48–57.

- Pearce, D., 2003. Cellular Physiology Biochemistry and Biochemistry y SGK1 Regulation of Epithelial Sodium Transport. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 1, 13–20.
- *Pearce, D., Soundararajan, R., Trimpert, C., Kashlan, O.B., Deen, P.M.T. & Kohan, D.E., 2015. Collecting duct principal cell transport processes and their regulation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(1), 135–146.
- Pelzl, L., Tolios, A., Schmidt, E.M., Alesutan, I., Walker, B., Münzer, P., Borst, O., Gawaz, M. & Lang, F., 2012. Translational regulation of the serum- and glucocorticoid-inducible kinase-1 (SGK1) in platelets. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 425(1), 1–5.
- Di Pietro, N., Panel, V., Hayes, S., Bagattin, A., Meruvu, S., Pandolfi, A., Hugendubler, L., Fejes-Tóth, G., Naray-Fejes-Tóth, A. & Mueller, E., 2010. Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) regulates adipocyte differentiation via forkhead box O1. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 24(September), 370–380.
- Rao, A., Sun, B., Saxena, A., Hopkins, P.N., Jeunemaitre, X., Brown, N.J., Adler, G.K. & Williams, J.S., 2013. Polymorphisms in the serum- and glucocorticoid- inducible kinase 1 gene are associated with blood pressure and renin response to dietary salt intake. *Journal of human hypertension*, 27(3), 176–180.
- Rassler, B., Marx, G., Schierle, K. & Zimmer, H.G., 2012. Catecholamines can induce pulmonary remodeling in rats. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 30(5), 1134–1147.
- Rebekah Baskin, P.P.S., 2008. Angiotensin II mediates cell survival through upregulation and activation of the serum and glucocorticoid inducible kinase 1. *Computer*, 144(5), 724–732.
- Resch, M., Bergler, T., Fredersdorf, S., Griese, D.P., Weil, J., Kreuzer, P., Brunner, S., Riegger, G. a J., Luchner, A. & Endemann, D.H., 2010. Hyperaldosteronism and altered expression of an SGK1-dependent sodium transporter in ZDF rats leads to salt dependence of blood pressure. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 33(10), 1082–1088.
- Richardson, C., Rafiqi, F.H., Karlsson, H.K.R., Moleleki, N., Vandewalle, A., Campbell, D.G., Morrice, N. a & Alessi, D.R., 2008. Activation of the thiazide-sensitive Na⁺-Cl⁻ cotransporter by the WNK-regulated kinases SPAK and OSR1. *Journal of cell science*, 121(Pt 5), 675–684.
- Ring, A.M., Leng, Q., Rinehart, J., Wilson, F.H., Kahle, K.T., Hebert, S.C. & Lifton, R.P., 2007. An SGK1 site in WNK4 regulates Na⁺ channel and K⁺ channel activity and has implications for aldosterone signaling and K⁺ homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(10), 4025–4029.
- Rocha, R., Stier, C.T., Kifor, I., Ochoa-Maya, M.R., Rennke, H.G., Williams, G.H. & Adler, G.K., 2000. Aldosterone: A mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology*, 141(10), 3871–3878.
- *Rojas-Vega, L. & Gamba, G., 2016. Mini-review: regulation of the renal NaCl cotransporter by hormones. *Am J Physiol Renal Physiol*, 310(1), F10-4.
- Ronchi, C.L., Leich, E., Sbiera, S., Weismann, D., Rosenwald, A., Allolio, B. & Fassnacht, M., 2012. Single nucleotide polymorphism microarray analysis in cortisol-secreting adrenocortical adenomas identifies new candidate genes and pathways. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 14(3), 206–218.
- Ronchi, C.L., Sbiera, S., Leich, E., Tissier, F., Steinhauer, S., Deutschbein, T., Fassnacht, M. & Allolio, B., 2012. Low SGK1 expression in human adrenocortical tumors is associated with ACTH-independent glucocorticoid secretion and poor prognosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(12), 2251–2260.

- Roos, M., Heinemann, F.M., Lindemann, M., Horn, P.A., Lutz, J., Stock, K., Thürmel, K., Baumann, M., Witzke, O. & Heemann, U., 2011. Fetuin-A pretransplant serum levels, kidney allograft function and rejection episodes: A 3-year posttransplantation follow-up. *Kidney and Blood Pressure Research*, 34(5), 328–333.
- Rotte, A., Pasham, V., Bhandaru, M., Zelenak, C. & Lang, F., 2012. Cellular Physiology Biochemistry and Biochemistry Rapamycin Sensitive ROS Formation and Na⁺/H⁺ Exchanger Activity in Dendritic Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 543–550.
- Rozansky, D.J., Cornwall, T., Subramanya, A.R., Rogers, S., Yang, Y.F., David, L.L., Zhu, X., Yang, C.L. & Ellison, D.H., 2009. Aldosterone mediates activation of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter through an SGK1 and WNK4 signaling pathway. *Journal of Clinical Investigation*, 119(9), 2601–2612.
- Sandulache, D., Grahammer, F., Artunc, F., Henke, G., Hussain, A., Nasir, O., Mack, A., Friedrich, B., Vallon, V., Wulff, P., Kuhl, D., Palmada, M. & Lang, F., 2006. Renal Ca²⁺ handling in sgk1 knockout mice. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 452(4), 444–452.
- Seeböhm, G., Strutz-Seeböhm, N., Baltaev, R., Korniyuchuk, G., Knirsch, M., Engel, J. & Lang, F., 2005. Regulation of KCNQ4 potassium channel prepulse dependence and current amplitude by SGK1 in *Xenopus* oocytes. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 16(4–6), 255–262.
- Seeböhm, G., Strutz-Seeböhm, N., Birkin, R., Dell, G., Bucci, C., Spinosa, M.R., Baltaev, R., Mack, A.F., Korniyuchuk, G., Choudhury, A., Marks, D., Pagano, R.E., Attali, B., Pfeufer, A., Kass, R.S., Sanguinetti, M.C., Tavaré, J.M. & Lang, F., 2007. Regulation of endocytic recycling of KCNQ1/KCNE1 potassium channels. *Circulation Research*, 100(5), 686–692.
- Segditsas, S., Sieber, O., Deheragoda, M., East, P., Rowan, A., Jeffery, R., Nye, E., Clark, S., Spencer-Dene, B., Stamp, G., Poulson, R., Suraweera, N., Silver, A., Ilyas, M. & Tomlinson, I., 2008. Putative direct and indirect Wnt targets identified through consistent gene expression changes in APC-mutant intestinal adenomas from humans and mice. *Human Molecular Genetics*, 17(24), 3864–3875.
- Setiawan, I., Henke, G., Feng, Y., Böhmer, C., Vasilets, L.A., Schwarz, W. & Lang, F., 2002. Stimulation of *Xenopus* oocyte Na⁺/K⁺ATPase by the serum and glucocorticoid-dependent kinase sgk1. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 444(3), 426–431.
- Shanmugam, I., Cheng, G., Terranova, P.F., Thrasher, J.B., Thomas, C.P. & Li, B., 2007. Serum/glucocorticoid-induced protein kinase-1 facilitates androgen receptor-dependent cell survival. *Cell death and differentiation*, 14(12), 2085–2094.
- Shenolikar & Weinman, 2001. NHERF: targeting and trafficking membrane proteins. *American journal of physiology Renal physiology*, 280(3), F389-95.
- Shigeru Shibata, et al., 2013. Mineralocorticoid receptor phosphorylation regulates ligand binding and renal response to volume depletion and hyperkalemia. *Computer*, 144(5), 724–732.
- Shulman, A. & Goldstein, B., 2000. Intratympanic drug therapy with steroids for tinnitus control: A preliminary report. *International Tinnitus Journal*, 6(1), 10–20.
- Schmidt, E.M., Gu, S., Anagnostopoulou, V., Alevizopoulos, K., Föller, M., Lang, F. & Stournaras, C., 2012. Serum- and glucocorticoid-dependent kinase-1-induced cell migration is dependent on vinculin and regulated by the membrane androgen receptor. *FEBS Journal*, 279(7), 1231–1242.
- Schmidt, E.M., Kraemer, B.F., Borst, O., Münzer, P., Schönberger, T., Schmidt, C., Leibrock, C., Towhid, S.T., Seizer, P., Kuhl, D., Stournaras, C., Lindemann, S., Gawaz, M. & Lang, F., 2012. SGK1 sensitivity of platelet migration. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 30(1), 259–268.

- Schoenebeck, B., Bader, V., Zhu, X.R., Schmitz, B., Lübbert, H. & Stichel, C.C., 2005. Sgk1, a cell survival response in neurodegenerative diseases. *Molecular and cellular neurosciences*, 30(2), 249–264.
- Schuster, V.L. & Stokes, J.B., 1987. Chloride transport by the cortical and outer medullary collecting duct. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 253(2 Pt 2), F203–F212.
- Schwab, M., Lupescu, A., Mota, M., Mota, E., Frey, A., Simon, P., Mertens, P.R., Floege, J., Luft, F., Asante-poku, S. & Schaeffeler, E., 2008. Cellular Physiology Biochemistry and Biochemistry Association of SGK1 Gene Polymorphisms with Type 2 Diabetes, 151–160.
- Silvestre, J.S., Robert, V., Heymes, C., Aupetit-Faisant, B., Mouas, C., Moalic, J.M., Swynghedauw, B. & Delcayre, C., 1998. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat: Physiological regulation. *Journal of Biological Chemistry*, 273(9), 4883–4891.
- Snyder, P.M., Olson, D.R. & Thomas, B.C., 2002. Serum and glucocorticoid-regulated kinase modulates Nedd4-2-mediated inhibition of the epithelial Na⁺ channel. *Journal of Biological Chemistry*, 277(1), 5–8.
- Soler, E.P. & Ruiz, V.C., 2010. Epidemiology and risk factors of cerebral ischemia and ischemic heart diseases: similarities and differences. *Current cardiology reviews*, 6(3), 138–149.
- Sommer, E.M., Dry, H., Cross, D., Guichard, S., Davies, B.R. & Alessi, D.R., 2013. Elevated SGK1 predicts resistance of breast cancer cells to Akt inhibitors. *The Biochemical journal*, 452(3), 499–508.
- Szebeni, B., Vannay, A., Sziksz, E., Prókai, A., Cseh, A., Veres, G., Dezsofi, A., Gyorffy, H., Szabó, I.R.K. & Arató, A., 2010. Increased expression of serum- and glucocorticoid-regulated kinase-1 in the duodenal mucosa of children with coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 50(2), 147–153.
- Szmulewitz, R.Z., Chung, E., Al-Ahmadie, H., Daniel, S., Kocherginsky, M., Razmaria, A., Zagaja, G.P., Brendler, C.B., Stadler, W.M. & Conzen, S.D., 2012. Serum/glucocorticoid-regulated kinase 1 expression in primary human prostate cancers. *The Prostate*, 72(2), 157–164.
- Ullrich, S., Berchtold, S., Ranta, F., Seebohm, G., Henke, G., Lupescu, A., Mack, A.F., Chao, C., Su, J., Nitschke, R., Alexander, D., Wulff, P., Kuhl, D. & Lang, F., 2005. Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) mediates glucocorticoid-induced inhibition of insulin secretion, 54(April).
- Ullrich, S., Zhang, Y., Avram, D., Ranta, F., Kuhl, D., Häring, H.U. & Lang, F., 2007. Dexamethasone increases Na⁺/K⁺ ATPase activity in insulin secreting cells through SGK1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 352(3), 662–667.
- Umbach, A.T., Pathare, G., Föllner, M., Brosens, J.J., Artunc, F. & Lang, F., 2011. SGK1-dependent salt appetite in pregnant mice. *Acta Physiologica*, 202(1), 39–45.
- Undrovinas, A.I., Maltsev, V.A., Kyle, J.W., Silverman, N. & Sabbah, H.N., 2002. Gating of the late Na⁺ channel in normal and failing human myocardium. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 34(11), 1477–1489.
- Vallon, V., Schroth, J., Lang, F., Kuhl, D. & Uchida, S., 2009. Expression and phosphorylation of the Na⁺-Cl⁻ cotransporter NCC in vivo is regulated by dietary salt, potassium, and SGK1. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 297(3), F704–F712.
- *Vallon, V., Wulff, P., Huang, D.Y., Loffing, J., Völkl, H., Kuhl, D. & Lang, F., 2005. Role of Sgk1 in salt and potassium homeostasis. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 288(1), R4–R10.

- Vallon, V., Wyatt, A.W., Klingel, K., Huang, D.Y., Hussain, A., Berchtold, S., Friedrich, B., Grammer, F., BelAiba, R.S., Görlach, A., Wulff, P., Daut, J., Dalton, N.D., Ross, J., Flögel, U., Schrader, J., Osswald, H., Kandolf, R., Kuhl, D., et al., 2006. SGK1-dependent cardiac CTGF formation and fibrosis following DOCA treatment. *Journal of Molecular Medicine*, 84(5), 396–404.
- *Varga-Szabo, D., Braun, A. & Nieswandt, B., 2009. Calcium signaling in platelets. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(7), 1057–1066.
- Verrey F, Summa V, Heitzmann D, Mordasini D, Vandewalle A, Feraille E, et al., Short-term aldosterone action on Na, K-ATPase surface expression: role of aldosterone-induced SGK1, 9, 3–10.
- Vincent, G.M., 1998. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. *Annual review of medicine*, 49, 263–274.
- Voelkl, J., Lin, Y., Alesutan, I., Ahmed, M.S.E., Pasham, V., Mia, S., Gu, S., Feger, M., Saxena, A., Metzler, B., Kuhl, D., Pichler, B.J. & Lang, F., 2012. Sgk1 sensitivity of Na⁺/H⁺ exchanger activity and cardiac remodeling following pressure overload. *Basic research in cardiology*, 107(2), 236.
- Wärntges, S., Friedrich, B., Henke, G., Durantou, C., Lang, P., Waldegger, S., Meyermann, R., Kuhl, D., Speckmann, E., Obermeller, N., Witzgall, R., Mack, A., Wagner, H., Wagner, C., Braer, S. & Lang, F., 2002. Cerebral localization and regulation of the cell volume-sensitive serum- and glucocorticoid-dependent kinase SGK1. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 443(4), 617–624.
- Waldegger, S., Klingel, K., Barth, P., Sauter, M., Rfer, M.L., Kandolf, R. & Lang, F., 1999. H-Sgk Serine-Threonine Protein Kinase Gene As Transcriptional Target of Transforming Growth Factor Beta in Human Intestine. *Gastroenterology*, 116(5), 1081–1088.
- Wang, H.-R., Chen, D.-L., Zhao, M., Shu, S.-W., Xiong, S.-X., Gan, X.-D., Chao, S.-P. & Cao, J.-L., 2012. C-Reactive Protein Induces Interleukin-6 and Thrombospondin-1 Protein and mRNA Expression through Activation of Nuclear Factor-κB in HK-2 Cells. *Kidney & blood pressure research*, 35(4), 211–219.
- Wang, J., Barbry, P., Maiyar, A.C., Rozansky, D.J., Bhargava, A., Leong, M., Firestone, G.L., Pearce, D., David, J. & Gary, L., 2013. SGK integrates insulin and mineralocorticoid regulation of epithelial sodium transport SGK integrates insulin and mineralocorticoid regulation of epithelial sodium transport, 94143, 303–313.
- Webster, M.K., Goya, L., Ge, Y., Maiyar, A.C. & Firestone, G.L., 1993. Characterization of sgk, a novel member of the serine/threonine protein kinase gene family which is transcriptionally induced by glucocorticoids and serum. *Molecular and cellular biology*, 13(4), 2031–2040.
- Weinman, E.J., Steplock, D., Wang, Y. & Shenolikar, S., 1995. Characterization of a protein cofactor that mediates protein kinase A regulation of the renal brush border membrane Na⁺/H⁺ exchanger. *The Journal of clinical investigation*, 95(5), 2143–2149.
- Weng, Z., Li, D., Zhang, L., Chen, J., Ruan, C., Chen, G., Gartner, T.K., Weng, Z., Li, D., Zhang, L., Chen, J., Ruan, C., Chen, G., Gartner, T.K. & Liu, J., 2014. PTEN regulates collagen-induced platelet activation Brief report PTEN regulates collagen-induced platelet activation, 116(14), 2579–2581.
- Wiemuth, D., Lott, J.S., Ly, K., Ke, Y., Teesdale-Spittle, P., Snyder, P.M. & McDonald, F.J., 2010. Interaction of serum- and Glucocorticoid regulated Kinase 1 (SGK1) with the WW-domains of Nedd4-2 is required for epithelial sodium channel regulation. *PLoS ONE*, 5(8), 1–9.

- Wowern, F., Berglund, G., Carlson, J., Mansson, H., Hedblad, B. & Melander, O., 2005. Genetic variance of SGK-1 is associated with blood pressure, blood pressure change over time and strength of the insulin-diastolic blood pressure relationship. *Kidney Int.*, 68(0085–2538 (Print)), 2164–2172.
- Wu, C., Yosef, N., Thalhamer, T., Zhu, C., Xiao, S., Kishi, Y., Regev, A. & Kuchroo, V.K., 2013. Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature*, 496(7446), 513–517.
- Wulff, P., 2002. Impaired renal Na⁺ retention in the sgk1-knockout mouse. *Journal of Clinical Investigation*, 110(9), 1263–1268.
- Yamahara, H., Kishimoto, N., Nakata, M., Okazaki, A., Kimura, T., Sonomura, K., Matsuoka, E., Shiotsu, Y., Adachi, T., Matsubara, H., Iwasaka, T. & Mori, Y., 2009. Direct aldosterone action as a profibrotic factor via ROS-mediated SGK1 in peritoneal fibroblasts. *Kidney and Blood Pressure Research*, 32(3), 185–193.
- Yang, M., Zheng, J., Miao, Y., Wang, Y., Cui, W., Guo, J., Qiu, S., Han, Y., Jia, L., Li, H., Cheng, J. & Du, J., 2012. Serum-glucocorticoid regulated kinase 1 regulates alternatively activated macrophage polarization contributing to angiotensin II-induced inflammation and cardiac fibrosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 32(7), 1675–1686.
- Yang, X., Wu, X., Wu, K., Yang, D., Li, Y., Shi, J. & Liu, Y., 2014. Correlation of serum- and glucocorticoid-regulated kinase 1 expression with ischemia-reperfusion injury after heart transplantation. *Pediatr Transplant*, 196–205.
- Yoshida, K., Kim-Mitsuyama, S., Wake, R., Izumiya, Y., Izumi, Y., Yukimura, T., UEDA, M., Yoshiyama, M. & Iwao, H., 2005. Excess Aldosterone under Normal Salt Diet Induces Cardiac Hypertrophy and Infiltration via Oxidative Stress. *Hypertension Research*, 28(5), 447–455.
- Yun, C.C., 2002. The Serum and Glucocorticoid-Inducible Kinase SGK1 and the Na⁺/H⁺ Exchange Regulating Factor NHERF2 Synergize to Stimulate the Renal Outer Medullary K⁺ Channel ROMK1. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(12), 2823–2830.
- Zecevic, M., Heitzmann, D., Camargo, S.M.R. & Verrey, F., 2004. SGK1 increases Na,K-ATP cell-surface expression and function in *Xenopus laevis* oocytes. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 448(1), 29–35.
- Zhang, S., Weinheimer, C., Courtois, M., Kovacs, A., Zhang, C.E., Cheng, A.M., Wang, Y. & Muslin, A.J., 2003. The role of the Grb2 – p38 MAPK signaling pathway in cardiac hypertrophy and fibrosis, 111(6), 833–841.
- Zhao, B., Lehr, R., Smallwood, A.M., Ho, T.F., Maley, K., Randall, T., Head, M.S., Koretke, K.K. & Schnackenberg, C.G., 2007. Crystal structure of the kinase domain of serum and glucocorticoid-regulated kinase 1 in complex with AMP-PNP. *Protein Science*, 16(12), 2761–2769.

<https://genome.ucsc.edu/>, březem 2017

http://www.uniprot.org/uniprot/O00141#subcellular_location, dubem 2017

*citace z přehledových článků typu review