

Współczesne możliwości wykorzystania terapeutycznego aktywacji i hamowania naczyniowych receptorów adrenergicznych oraz wazopresynowych

Grzegorz Grześk^{1,2}, Aldona Kubica³, Elżbieta Grześk⁴,
Iwona Świątkiewicz² i Marek Koziński²

¹Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Katedra i Zakład Promocji Zdrowia *Collegium Medicum* w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁴Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Receptory adrenergiczne i wazopresynowe należały do pierwszych receptorów, których aktywacja i blokowanie były wykorzystane klinicznie. Skurcz mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych jest wyzwalany w wyniku aktywacji receptorów znajdujących się na powierzchni błony komórkowej. Do podstawowych receptorów, których pobudzenie wywołuje skurcz mięśniówki gładkiej naczyń w tętnicy oporowej, należą receptory adrenergiczne typu α_b , wazopresynowe typu V_1 czy receptory dla angiotensyny II typu 1. Wraz z odkrywaniem kolejnych grup leków, bezpieczniejszych i efektywniejszych, zastosowanie środków działających na receptory adrenergiczne i wazopresynowe zmieniło się, wobec czego z czasem zrewidowano wskazania rejestracyjne leków.

Obecnie wiadomo, że skutki działania leków na naczyniowe receptory adrenergiczne i wazopresynowe wykraczają poza prosty mechanizm związany ze skurczem i rozkurczem mięśniówki gładkiej. Ponadto nowym punktem uchwytu mogą być elementy pozareceptorowe w procesie aktywacji tych receptorów. (Folia Cardiologica Excerpta 2009; 4, 6: 303–309)

Słowa kluczowe: receptor alfa-adrenergiczny, receptor wazopresynowy, tętnica, mięśniówka gładka, opór naczyniowy

Wstęp

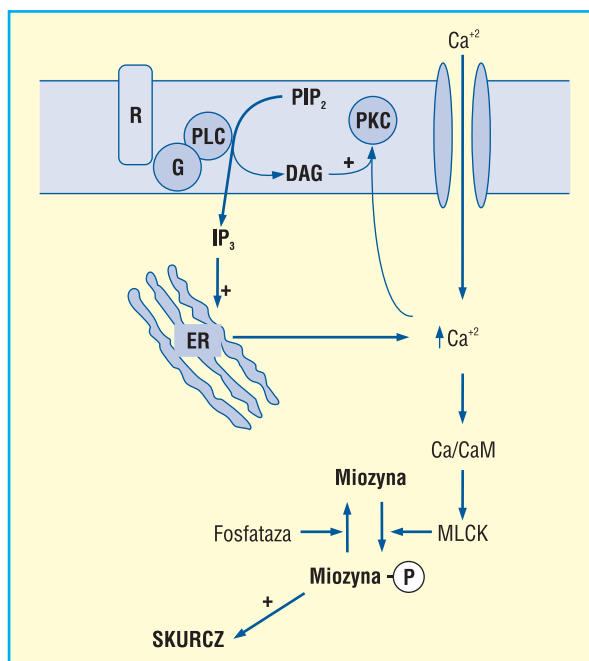
Receptory adrenergiczne i wazopresynowe należały do pierwszych receptorów, których aktywację i blokowanie wykorzystywano klinicznie. Wraz z odkrywaniem kolejnych grup leków, bezpieczniejszych i efektywniejszych, zastosowanie środków działających na receptory adrenergiczne i wazopresynowe zmieniło się, wobec czego z czasem zrewidowano wskazania rejestracyjne leków.

Skurcz mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych jest wyzwalany w wyniku aktywacji receptorów znajdujących się na powierzchni błony komórkowej. Do podstawowych receptorów, których pobudzenie wywołuje skurcz mięśniówki gładkiej naczyń w tętnicy oporowej, należą receptory adrenergiczne typu α_1 , wazopresynowe typu V_1 czy receptory dla angiotensyny II typu 1 (ryc. 1).

Receptory adrenergiczne

Układ adrenergiczny odgrywa niezwykle istotną rolę jako system pozwalający adekwatnie reagować na stres, jest więc ważnym elementem odpowiedzi organizmu na wzmożony wysiłek zarówno fizyczny, jak i psychiczny. Receptory układu adrenergicznego są ważnym elementem w badaniach doświadczalnych; niektóre z nich mają również ugruntowaną pozycję jako punkt docelowy działania leków. Klasyfikacja receptorów adrenergicznych opiera się przede wszystkim na różnicach w działaniu agonistów i selektywnych antagonistów. Klasyfikacja taka podzieliła receptory adrenergiczne na receptory α i β . Dalsza klasyfikacja oparta na powinowactwie w stosunku do antagonistów pozwoliła na wyodrębnienie głównych podtypów receptorów α (α_1 i α_2) oraz β (β_1 , β_2 i β_3). Wszystkie te receptory należą do receptorów metabotropowych, których działanie jest uwarunkowane aktywacją białka G. Aktywacja receptora α_1 prowadzi do wzrostu stężenia wapnia cytoplazmatycznego poprzez zwiększenie stężenia IP_3 i DAG. W wyniku aktywacji kolejnego receptora adrenergicznego typu α_2 dochodzi do hamowania aktywności cykazy adenylowej i zmniejszenia stężenia cAMP. Przeciwny efekt obserwuje się w przypadku wszystkich receptorów β -adrenergicznych — cykazy adenylowa jest aktywowana, w wyniku czego wzrasta stężenie cAMP [1].

Receptory adrenergiczne typu α_1 są powszechnie reprezentowane w różnych tkankach, zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i w tkankach obwodowych. Pobudzenie receptora jest fizjologicznie następstwem pobudzenia przez dwóch podstawowych agonistów. Pierwszym z nich



Rycina 1. Ogólny schemat łańcucha zdarzeń pozareceptorowych receptorów metabotropowych — adrenergicznego typu α_1 i wazopresynowego typu V_1 ; R — receptor, Ca/CaM — kompleks kalmodulina, DAG — diacyloglicerol, ER — retikulum endoplazmatyczne, G — białko G, IP₃ — 1, 4, 5-trifosforan inozytoli, MLCK — kinaza lekkiego łańcucha miozyny, PIP₂ — fosfatydybinozytolo-4,5-difosforan, PKC — kinaza białkowa C, PLC — fosfolipaza C

jest noradrenalina uwalniana z zakończeń nerwowych układu współczulnego, drugim natomiast — adrenalina uwalniana z rdzenia nadnerczy.

Obecnie, zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Unii Farmakologicznej z 1995 roku, wyróżnia się trzy podstawowe typy receptorów określane jako α_{1A} , α_{1B} oraz α_{1D} (oznaczone dużymi literami alfabetu, małe litery pozostawiono dla oznaczania receptorów rekombinowanych). Receptor rekombinowany oznaczony jako α_{1C} okazał się receptorem α_{1A} , został więc usunięty z nomenklatury, natomiast receptor oznaczony jako typ $\alpha_{1a/d}$, odnośnie do którego istniały wątpliwości związane z kwalifikacją, kodował całkowicie odrębny typ oznaczony obecnie jako α_{1D} [1]. Wyodrębnia się jeszcze jeden podtyp receptorów adrenergicznych α — receptor α_{1L} , charakteryzujący się bardzo małym powinowactwem do prazosyny, występujący głównie w błonach komórkowych mięśni gładkich dróg moczowych oraz naczyń krwionośnych [2–4]. Receptora nie udało się sklonować i sprecyzować jego właściwości biochemicznych. Wyniki obecnie prowadzonych badań

sugerują, że receptor α_{1L} , podobnie jak receptor α_{1A} może być funkcjonalnym fenotypem receptora α_{1a} [5].

Molekularny mechanizm działania receptora adrenergicznego typu α_1 jest związany z aktywacją za pośrednictwem białka $G_{q/11}$ fosfolipazy C, katalizującej hydrolizę błonowego fosfatydyloinozitolodifosforanu do trifosforanu inozytoli (IP_3) i diacyloglicerolu (DAG). Dalszym etapem działania jest aktywacja przez IP_3 receptorów ryanodynowych retikulum endoplazmatycznego, w następstwie czego dochodzi do wzrostu stężenia wapnia cytoplazmatycznego w wyniku napływu jonów wapnia do cytoplazmy. Jednocześnie obserwuje się aktywację przez DAG i wapń wewnątrzkomórkowy kinazy białkowej typu C (PKC). W efekcie dochodzi do dalszego dynamicznego wzrostu stężenia wapnia cytoplazmatycznego wynikającego z napływu wapnia do cytoplazmy z przestrzeni zewnątrzkomórkowej [1, 6].

Efekty fizjologiczne pobudzenia receptorów typu α_1 wiążą się z wieloma funkcjami obwodowymi, jak skurcz mięśniówki gładkiej, proliferacją komórek i aktywacją apoptozy. Podstawowym wykorzystywanym w terapii efektem stymulacji receptorów α_1 -adrenergicznych jest skurcz mięśni gładkich tętnic, czego dalszym efektem jest wzrost ciśnienia tętniczego, któremu towarzyszy zwykle wtórna bradykardia będąca następstwem pobudzenia baroreceptorów. Preparatami stosowanymi w celu podwyższenia ciśnienia tętniczego zastosowanymi u pacjentów we wstrząsie o różnej etiologii lub u osób z niedociśnieniem są leki działające nioselektywnie, takie jak preparaty noradrenaliny czy pochodnej fenylefryny — etylefryny. Agonistów receptorów α -adrenergicznych stosuje się również miejscowo w leczeniu objawów nieżyty nosa, ponieważ obkurczenie mięśniówki naczyń prowadzi do anemizacji śluzówki i wtórnie do upośledzenia produkcji wydzieliny. Znaczenie antagonistów receptora adrenergicznego typu α_1 także jest szerokie. Antagoniści receptora α_1 -adrenergicznego byli jedną z pierwszych grup leków hipotensyjnych. Obecnie nie są to preparaty pierwszego rzutu i nie stosuje się ich jako pierwszych i jedynych leków hipotensyjnych, stanowią jednak uznaną grupę preparatów drugiego rzutu. Leki te są także podawane w szczególnej grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wtórnym, związanym z *pheochromocytoma*, po ustaleniu rozpoznania, podczas przygotowywania do właściwego leczenia operacyjnego. Terapią z wyboru jest stosowanie nioselektywnego antagonisty receptorów α - i β -adrenergicznych — labetalolu — lub dowolnego antagonisty receptorów adrenergicznych typu β , po wcześniejszym włączeniu leczenia antagonistą receptora adrenergicznego typu α_1 .

Leki z grupy antagonistów receptora stosuje się także z powodzeniem w terapii łagodnego przerostu prostaty, w której blokowanie receptora zmniejsza kurczliwość włókien mięśniówki gładkiej gruczołu, a w wyniku ich relaksacji zmniejsza się ucisk gruczołu na cewkę moczową. W ostatnich latach szczególnie często stosuje się związki o selektywnym antagonistycznym działaniu na receptory adrenergiczne typu α_{1A} , szczególnie licznie występujące w obrębie mięśniówki gładkiej gruczołu krokowego, na przykład afluzosynę czy tamluzosynę [5, 6].

Receptory wazopresynowe

Wazopresyna oraz oksytocyna należą do hormonów uwalnianych przez przysadkę mózgową. Pod względem struktury są dziewięcioaminokwasowymi cyklicznymi peptydami. Obydwa hormony są produkowane w jądrach podwzgórza, przenoszone następnie transportem aksonalnym do przysadki, gdzie są uwalniane do krwiobiegu. Sekwencja aminokwasów w obydwu hormonach jest zbliżona — różnią się jedynie dwoma aminokwasami. Mimo tak znacznego podobieństwa odgrywają różne funkcje biologiczne [7, 8].

Wazopresyna działa na komórki docelowe za pośrednictwem specyficznego receptora metabotropowego zaliczanego do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G. Obecnie wyróżnia się 4 podstawowe typy receptorów: V_{1a} , V_{1b} , V_2 oraz OT. Receptor typu V_{1b} początkowo nazywano receptorem V_3 . Zasadniczym agonistą receptorów wazopresynowych (typy V_{1a} , V_{1b} , V_2) jest wazopresyna, jednak oksytocyna także może pobudzać te receptory, szczególnie w ponadfizjologicznych stężeniach, gdy pojawia się efekt krzyżowego wiązania agonistów ze wszystkimi receptorami dla wazopresyny i oksytocyny. W takiej sytuacji efekt działania tkankowego zależy przede wszystkim od ekspresji poszczególnych typów receptorów na powierzchni błony komórkowej. W zależności od dystrybucji poszczególnych typów receptorów efektywność stymulacji będzie uzależniona od obecności na powierzchni błony co najmniej frakcji progowej receptorów, a po przekroczeniu liczby receptorów odpowiadających frakcji rezerwowej pojawi się efekt maksymalny. Dalsza efektywność wyzwania odpowiedzi będzie zależała od wielkości rezerwy receptorowej, warunkującej wrażliwość tkanki na stymulację [7].

Molekularny mechanizm działania receptorów dla wazopresyny i oksytocyny wiąże się z aktywacją białka G oraz aktywacją sprzężonych z białkiem G enzymów. W przypadku receptorów typu V_{1a} , V_{1b} oraz OT poprzez aktywację białka $G_{q/11}$ aktywowana jest fosfolipaza C, katalizująca

przemianę fosfatydylinozytolodifosforanu (PIP₂) do IP₃ i DAG. Dalszym efektem działania IP₃ jest aktywacja napływu wapnia do cytoplazmy z wewnątrzkomórkowych magazynów wapnia, natomiast pod wpływem DAG, w obecności wzrostu stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego, aktywowana jest kinaza białkowa typu C, zwiększająca napływ wapnia do cytoplazmy z przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Receptor V₂ jest sprzężony za pośrednictwem białka G_s z cykłązą adenylową, więc efektem działania będzie zwiększenie stężenia wtórnego przekaźnika cAMP. Na każdym z etapów przekazywania informacji w układzie zdarzeń pozareceptorowych, począwszy od receptora, a skończywszy na efektorze — kanale jonowym, obserwuje się wzmocnienie przewodzonego sygnału [7].

Efekty fizjologiczne pobudzenia receptorów wazopresynowych to przede wszystkim regulacja oporu naczyniowego, poprzez wyzwalanie skurczu mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych, za pośrednictwem receptora typu V_{1a}. Receptor ten pośredniczy także w procesie aktywacji agregacji płytek krwi oraz stymuluje glikogenezę. W ośrodkowym układzie nerwowym receptor V_{1a} uczestniczy w procesach uczenia się i zapamiętywania, a receptor typu V_{1b} odpowiada za uwalnianie hormonu adrenokortykotropowego z przedniego płata przysadki mózgowej. Receptor typu V₂ odpowiada za osmolalność krwi, wpływając na resorpcję wody w kanalikach zbiorczych nerki. Receptor oksytocynowy OT jest zlokalizowany głównie w mięśniówce macicy i komórek mioepitelialnych przewodów mlecznych gruczołu sutkowego. Pobudzenie receptorów przez oksytocynę lub wazopresynę prowadzi do skurczu mięśniówki macicy w czasie porodu (czyli po zwiększeniu ilości aktywnych receptorów na powierzchni komórek), a także umożliwia prawidłową laktację [7, 9, 10].

Możliwości terapeutyczne zastosowania leków działających za pośrednictwem modulowania funkcji receptorów dla wazopresyny oraz dla oksytocyny wynikają z szerokiego spektrum działań tkankowych pojawiających się w wyniku długotrwałej i wzmoczonej stymulacji receptora. Klasycznym już lekiem działającym za pośrednictwem receptora dla wazopresyny jest desmopresyna (dDAVP) będąca selektywnym agonistą receptora typu V₂. Lek jest stosowany w moczówce prostej centralnej, będącej następstwem bezwzględnego niedoboru wazopresyny, czego dalszym efektem jest wielomocz wynikający z upośledzonej resorpcji wody [11]. W terapii stosuje się także antagonistę receptora OT — atosiban — głównie w zapobieganiu skurczom macicy w zagrażającym porodzie przedwczesnym [12]. Podobnych efektów można się spo-

dziewać w przypadku kolejnego selektywnego antagonisty receptora OT — TT-235 (ANTAG III, 1-PMP(S)-2-Trp-6-Pen-8-Arg-oxytocin) [13]. Interesujące są możliwości zastosowania klinicznego hamowania funkcji receptora V_{1a} i V₂. Blokowanie receptora V_{1a} występującego w mięśniówce gładkiej naczyń krwionośnych w ilościach znacznie przekraczających ilości niezbędne do wyzwolenia maksymalnego skurczu mięśniówki gładkiej może być efektywnym sposobem redukcji ciśnienia tętniczego [14]. Efekt hipotensyjny będzie uzależniony w dużej mierze od aktywacji układu wegetatywnego, zwłaszcza od stężenia wazopresyny. W grupach pacjentów, u których obserwuje się wyższe stężenia wazopresyny, wdrożenie leczenia antagonistami receptora wazopresynowego może być metodą optymalizacji prowadzonej terapii [15]. Blokowanie receptora typu V₂ może, wymuszając i nasilając diurezę, efektywnie ograniczyć przewodnienie, szczególnie hiposmolalne o różnej etiologii. Dlatego też jednoczesne antagonizowanie funkcji obydwu wymienionych receptorów wydaje się szczególnie ciekawą opcją terapeutyczną w leczeniu zastoinowej niewydolności serca. Substancją o takim profilu działania receptorowego jest YM087 (koniwaptan) [16–20]. W dotychczasowych badaniach wykazano skuteczność koniwaptanu jako leku zarówno hipotensyjnego, jak i prowadzącego do poprawy parametrów hemodynamicznych będących wykładnikami funkcji mięśnia sercowego w przebiegu niewydolności, szczególnie w pozawałowej niewydolności serca [16, 17], co w następstwie prowadzi do poprawy stanu klinicznego.

Kluczowe białka w układzie zdarzeń pozareceptorowych receptorów adrenergicznych α_1 i wazopresynowych typu V₁

Receptory adrenergiczne typu α_1 oraz wazopresynowe typu V₁ należą do receptorów metabotropowych, których aktywacja wyzwala cały szereg reakcji, z których ostatnią jest aktywacja napływu wapnia do cytoplazmy wyzwalającego skurcz mięśniówki gładkiej. Kluczowymi elementami są białko G oraz fosfolipaza C, gdyż w ich obrębie występuje największa liczba fizjologicznych procesów regulacyjnych, wpływających na wielkość odpowiedzi na stymulację.

Białko G jest głównym elementem układu zdarzeń pozareceptorowych. Składa się ono z 3 podjednostek oznaczonych α , β i γ . Rola białka G polega na przekazywaniu, wzmacnianiu i różnicowaniu sygnałów przekazywanych z receptora pobudzonego związaniem specyficznego agonisty do układów

efektorowych. Receptor aktywuje białko G, zwiększając powinowactwo kompleksu białko G–GDP do jonów magnezu. Związanie jonów magnezu pozwala na oddysocjowanie GDP i związanie białka G z GTP, co powoduje oddysocjowanie kompleksu podjednostki α i GTP oraz kompleksu aktywnego receptora z podjednostkami $\beta\gamma$, które następnie oddysocjują od receptora, tworząc wolny kompleks podjednostek $\beta\gamma$. Obydwa powstałe kompleksy podjednostki α i kompleksu podjednostek $\beta\gamma$ modułują funkcje w łańcuchu zdarzeń pozareceptorowych, pełniąc funkcję cząstek przekaźnikowych. Jednostka α pozostaje aktywna do czasu hydrolizy GTP do GDP, wówczas jej powinowactwo w stosunku do kompleksu $\beta\gamma$ wzrasta i łatwo może powstać białko składające się z 3 podjednostek składowych $\alpha\beta\gamma$. Jeden aktywny receptor może aktywować kilka białek G w czasie pobudzenia agonistą. Także czas trwania aktywnej jednostki α może być zmienny i jest warunkowany aktywacją GTP-azy przez dwie klasy białek aktywujących GTP-azę (GAPs, *GTP-ase activating proteins*): białka regulatorowe białka G (RGS, *regulator of G-signaling*) oraz niektóre białka efektorowe. Jedenaście genów koduje białka RGS o właściwościach aktywatorów GTP-azy w stosunku do podjednostek G_i/G_o i G_q/G_{11} . Nie są znane specyficzne RGS wpływające na funkcję GTP-azy oddziałującej na G_s . Do efektorów o właściwościach aktywatorów GTP-azy należy fosfolipaza C — podtypy β i γ . Aktywacja fosfolipazy C na zasadzie sprzężenia zwrotnego ujemnego aktywuje GTP-azę, a więc hamuje aktywność pobudzenia receptora, stabilizując odpowiedź komórki na silnie wyrażoną i długotrwałą stymulację [22–27].

Sygnal przekazywany z receptora jest więc także wzmacniany. Różnicowanie sygnałów jest następstwem kilku zjawisk. Przede wszystkim poszczególne typy receptorów posiadają powinowactwo w stosunku do określonych grup białek G i tylko te białka ulegają aktywacji. Ponadto podjednostki α i kompleksy $\beta\gamma$ aktywują w różnych komórkach różne układy receptorowe. Takie zróżnicowanie może występować w niektórych tkankach nawet między poszczególnymi kompartmentami komórki [28].

W badaniach farmakologicznych wykorzystuje się dwa podstawowe związki wiążące się z białkiem G. Są to toksyna cholery i toksyna krztuśca. Toksyna cholery wiąże się z podjednostką α_s , uniemożliwiając hydrolizę GTP do GDP, wobec czego podjednostka α_s pozostaje w stanie aktywnym. Toksyna krztuśca uniemożliwia oddysocjowanie GDP od podjednostki α_i , blokując wobec tego białko w stanie nieaktywnym [24, 28].

Fosfolipaza C jest enzymem odpowiedzialnym za hydrolizę błonowego fosfolipidu fosfatydylinozytolodifosforanu do dwóch przekaźników wewnątrzkomórkowych — DAG i IP_3 . Przekaznictwo opierające się na fosfolipidach błonowych odpowiada za przekazywanie informacji o pobudzeniu komórki przez ponad 100 agonistów zewnątrzkomórkowych. Szczególnie istotny jest fakt, że sygnałem wewnątrzkomórkowym jest nie tylko zwiększenie stężenia IP_3 i DAG, lecz także obniżenie stężenia w błonie PIP_2 , który jest aktywatorem fosfolipazy D i fosfolipazy A_2 , co następnie warunkuje aktywność licznych białek błonowych o charakterze kanałów jonowych lub białek warunkujących transport aktywny [29–31]. Obecnie wyodrębnia się 11 podtypów fosfoinozytolospecyficznej fosfolipazy C (PLC), klasyfikowanych do 4 podstawowych grup oznaczonych: β (podtypy β_1 , β_2 , β_3 i β_4), γ (podtypy γ_1 i γ_2), δ (podtypy δ_1 , δ_2 , δ_3 i δ_4), ϵ (jeden typ — ϵ). Fosfolipaza C podtypu β jest aktywowana przez podjednostkę α białka $G_{q/11}$ receptorów adrenergicznych typu α_1 , receptory dla angiotensyny II typu 1, wazopresyny typu V_1 , bombezyny, bradykininy, histaminy typu H_1 , receptory muskarynowe (typu M_1 , M_2 i M_3) oraz podjednostkę $\beta\gamma$ białka G sprzężonego z receptorami muskarynowymi typu M_2 i receptorami dla interleukiny-8. Ponadto aktywacja receptora adrenergicznego typu α_1 , receptora dla oksytocyny czy tromboksanu aktywuje PLC- δ . Fosfolipaza C podtypu γ ulega aktywacji pod wpływem kinaz tyrozynowych, receptorów dla cytokin czy czynników wzrostu fibroblastów i innych.

W błonie komórkowej komórek mięśniówki gładkiej tętnicy ogonowej szczura znajduje się PLC- β , podtypy PLC- δ i PLC- γ znaleziono jedynie w cytoplazmie [32, 33].

Aktywacja PLC w mięśniówce gładkiej prowadzi do zwiększenia stężenia IP_3 i DAG, co inicjuje wzrost stężenia jonów wapnia w cytoplazmie w wyniku napływu z puli wewnątrzkomórkowej, a następnie zewnątrzkomórkowej [29, 34]. Nieselektywnymi inhibitorami PLC są edelfozyna — ET-18-OCH₃ [35] i U-73122 [36, 37], które zmniejszają efektywność skurczu mięśniówki gładkiej poprzez redukcję napływu wapnia do cytoplazmy. Poza aktywacją receptorową istnieje możliwość bezpośredniej aktywacji fosfolipazy C i wtórnego znamiennego zwiększenia stężenia wapnia w cytoplazmie za pomocą m-3F3FBS [38], lecz wciąż trwają dyskusje na temat selektywności tego działania [34, 39, 40]. Ponadto, poza prostym zwiększeniem napływu wapnia w następstwie wzrostu stężenia IP_3 i DAG

wykazano także efekt w postaci indukcji apoptozy w komórkach białaczki monocytowej, co może sugerować kierunki działania terapeutycznego aktywności fosfolipazy C [41].

Kinaza białkowa typu C jest w rzeczywistości rodziną białek o aktywności enzymatycznej, różniących się strukturą, funkcją i wiązaniem odpowiednich koenzymów. Obecnie wyróżnia się 12 izoform kinazy białkowej typu C, które kwalifikuje się do 3 podstawowych grup. Pierwszą stanowi konwencjonalna kinaza białkowa typu C (izoformy α , β_1 , β_2 i γ), wymagająca do aktywacji obecności diacyloglicerolu oraz jonów wapnia. Drugą grupę stanowią tak zwane nowe formy kinazy białkowej typu C, obejmujące izoformy δ , ϵ , η , θ i μ , które do aktywacji także wymagają obecności diacyloglicerolu, lecz aktywacja ta nie zależy od obecności jonów wapnia. Ostatnią grupę stanowi nietypowa kinaza białkowa typu C (izoformy ζ , ι i λ), które do aktywacji nie wymagają obecności ani jonów wapnia, ani diacyloglicerolu. Spośród klasycznych izoform kinazy białkowej typu C tylko izoforma γ występuje w ośrodkowym układzie nerwowym, pozostałe są często zlokalizowane w wielu różnych tkankach, także w mięśniówce gładkiej naczyń [42]. Skurcz wyzwalany aktywacją receptora adrenergicznego typu α_1 jest jednak przekazywany w dominującym stopniu za pośrednictwem izoformy α [43]. Skurcz wyzwalany aktywacją receptora wazopresynowego typu V_1 również wiąże się z aktywacją układu fosfolipazy C i następnie kinazy białkowej typu C, chociaż w przypadku małych stężeń wazopresyny argininowej w badaniach prowadzonych na hodowlach tkankowych komórek mięśniówki gładkiej ($3 \times 10^{-11} - 10^{-8}$ M/l) obserwowano bezpośrednią aktywację kanału wapniowego [44]. Hamowanie funkcji lizozymu, zwłaszcza δ i innych nowych izoform, prowadzi do indukcji apoptozy komórek nowotworowych [45]. Obecnie próbuje się ocenić selektywność tkankową i bezpieczeństwo tego działania.

Podsumowanie

Działania leków oddziałujących na naczyniowe receptory adrenergiczne i wazopresynowe wykraczają poza prosty mechanizm związany ze skurczem i rozkurczem mięśniówki gładkiej. Ponadto nowym punktem uchwytu mogą być elementy pozareceptorowe w procesie aktywacji tych receptorów. Obecnie trwające badania pozwolą na określenie wpływu i selektywności tkankowej środków o pozareceptorowym mechanizmie działania.

Piśmiennictwo

1. Bylund D.B., Bond R.A., Clarke D.E. i wsp. Adrenoceptors. W: Godfraind T. (red.) The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification. Wyd. 2. IUPHAR Media, Londyn 2000.
2. Buscher R, Heeks C., Taguchi K., Michel M.C. Comparison of guinea-pig, bovine and rat alpha 1-adrenoceptor subtypes. Br. J. Pharmacol. 1996; 117: 703–711.
3. Stam W.B., Van der Graaf P.H., Saxena P.R. Analysis of alpha 1L-adrenoceptor pharmacology in rat small mesenteric artery. Br. J. Pharmacol. 1999; 127: 661–670.
4. Tanaka T., Zhang L., Suzuki F., Muramatsu I. Alpha-1 adrenoceptors: evaluation of receptor subtype-binding kinetics in intact arterial tissues and comparison with membrane binding. Br. J. Pharmacol. 2004; 141: 468–476.
5. Morishima S., Tanaka T., Yamamoto H. i wsp. Identification of alpha-1L and alpha-1A adrenoceptors in human prostate by tissue segment binding. J. Urol. 2007; 177: 377–381.
6. Minneman K.P. Alpha₁-adrenergic receptor subtypes, inositol phosphates and sources of cell calcium. Pharmacol. Rev. 1988; 40: 87–119.
7. Peter J., Burbach H., Adan R.A. i wsp. Molecular neurobiology and pharmacology of the vasopressin/oxytocin receptor family. Cell. Mol. Neurobiol. 1995; 15: 573–595.
8. Tribollet E., Arsenijevic Y., Barberis C. Vasopressin binding sites in the central nervous system: distribution and regulation. Prog. Brain Res. 1998; 119: 45–55.
9. Akerlund M. Involvement of oxytocin and vasopressin in the pathophysiology of preterm labor and primary dysmenorrhea. Prog. Brain Res. 2002; 139: 359–365.
10. Koshimizu T.A., Nasa Y., Tanoue A. i wsp. V_{1a} vasopressin receptors maintain normal blood pressure by regulating circulating blood volume and baroreflex sensitivity. Proc. Natl. Acad. Sci. 2006; 103: 7807–7812.
11. Majzoub J.A., Srivatsa A. Diabetes insipidus: clinical and basic aspects. Pediatr. Endocrinol. Rev. 2006; 4 (supl. 1): 60–65.
12. Tan T.C., Devendra K., Tan L.K., Tan H.K. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. Singapore Med. J. 2006; 47: 361–366.
13. Pak S.C., Bertoncini D., Meyer W., Scaunas D., Flouret G., Wilson L. Jr. Comparison of binding affinity of oxytocin antagonists to human and rat uterine oxytocin receptors and their correlation to the rat uterine oxytocin bioassay. Biol. Reprod. 1994; 51: 1140–1144.
14. Gavras H. Role of vasopressin in clinical hypertension and congestive cardiac failure: interaction with the sympathetic nervous system. Clin. Chem. 1991; 37: 1828–1830.
15. Bakris G., Bursztyn M., Gavras I., Bresnahan M., Gavras H. Role of vasopressin in essential hypertension: racial differences. J. Hypertens. 1997; 15: 545–550.
16. Wada K., Fujimori A., Matsukawa U. i wsp. Intravenous administration of conivaptan hydrochloride improves cardiac hemodynamics in rats with myocardial infarction-induced congestive heart failure. Eur. J. Pharmacol. 2005; 507: 145–151.
17. Wada K., Tahara A., Arai Y. i wsp. Effect of the vasopressin receptor antagonist conivaptan in rats with heart failure following myocardial infarction. Eur. J. Pharmacol. 2002; 450: 169–177.

18. Yatsu T., Kusayama T., Tomura Y. i wsp. Effect of conivaptan, a combined vasopressin V(1a) and V(2) receptor antagonist, on vasopressin-induced cardiac and haemodynamic changes in anaesthetised dogs. *Pharmacol. Res.* 2002; 46: 375–381.
19. Yatsu T., Tomura Y., Tahara A. i wsp. Cardiovascular and renal effects of conivaptan hydrochloride (YM087), a vasopressin V1A and V2 receptor antagonist, in dogs with pacing-induced congestive heart failure. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 376: 239–346.
20. Yatsu T., Tomura Y., Tahara A. i wsp. Pharmacological profile of YM087, a novel nonpeptide dual vasopressin V1A and V2 receptor antagonist, in dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 321: 225–230.
21. Naitoh M., Suzuki H., Murakami M. i wsp. Effects of oral AVP receptor antagonists OPC-21268 and OPC-31260 on congestive heart failure in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 1994; 267: H2245–H2254.
22. Kleuss C., Raw A.S., Lee E., Sprang S.R., Gilman A.G. Mechanism of GTP hydrolysis by G-protein alpha subunits. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1994; 91: 9828–9831.
23. Birnbaumer L., Birnbaumer M. Signal transduction by G proteins: 1994 edition. *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* 1995; 15: 213–252.
24. Birnbaumer L. The discovery of signal transduction by G proteins. A personal account and an overview of the initial findings and contributions that led to our present understanding. *Biochim. Biophys. Acta* 2007; 1768: 756–771.
25. Berman D.M., Gilman A.G. Mammalian RGS proteins: barbarians at the gate. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 1269–1272.
26. Radhika V., Dhanasekaran N. Transforming G proteins. *Oncogene* 2001; 20: 1607–1614.
27. Majumdar S., Ramachandran S., Cerione R.A. New insights into the role of conserved, essential residues in the GTP binding/GTP hydrolytic cycle of large G proteins. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 9219–9226.
28. Kleuss C., Scherubl H., Hescheler J., Schultz G., Wittig B. Selectivity in signal transduction determined by gamma subunits of heterotrimeric G proteins. *Science* 1993; 259: 832–834.
29. Rhee S.G. Regulation of phosphoinositide-specific phospholipase C. *Annu. Rev. Biochem.* 2001; 70: 281–312.
30. Suh B.C., Hille B. Regulation of ion channels by phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2005; 15: 370–378.
31. Lemmon M.A., Ferguson K.M., O'Brien R., Sigler P.B., Schlessinger J. Specific and high-affinity binding of inositol phosphates to an isolated pleckstrin homology domain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92: 10472–10476.
32. LaBelle E.F., Polyak F. Phospholipase C beta 2 in vascular smooth muscle. *J. Cell. Physiol.* 1996; 169: 358–363.
33. LaBelle E.F., Wilson K., Polyak E. Subcellular localization of phospholipase C isoforms in vascular smooth muscle. *Biochim. Biophys. Acta* 2002; 1583: 273–278.
34. Horowitz L.F., Hirdes W., Suh B.C., Hilgemann D.W., Mackie K., Hille B. Phospholipase C in living cells: activation, inhibition, Ca²⁺ requirement, and regulation of M current. *J. Gen. Physiol.* 2005; 126: 243–262.
35. Powis G., Seewald M.J., Gratas C., Melder D., Riebow J., Modest E.J. Selective inhibition of phosphatidylinositol phospholipase C by cytotoxic ether lipid analogues. *Cancer Res.* 1992; 52: 2835–2840.
36. Smith R.J., Sam L.M., Justen J.M., Bundy G.L., Bala G.A., Bleasdale J.E. Receptor-coupled signal transduction in human polymorphonuclear neutrophils: effects of a novel inhibitor of phospholipase C-dependent processes on cell responsiveness. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 253: 688–697.
37. Macrez-Lepretre N., Morel J.L., Mironneau J. Effects of phospholipase C inhibitors on Ca²⁺ channel stimulation and Ca²⁺ release from intracellular stores evoked by alpha 1A- and alpha 2A-adrenoceptors in rat portal vein myocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 218: 30–34.
38. Bae Y.S., Lee T.G., Park J.C. i wsp. Identification of a compound that directly stimulates phospholipase C activity. *Mol. Pharmacol.* 2003; 63: 1043–1050.
39. Krjukova J., Holmqvist T., Danis A.S., Akerman K.E., Kukkonen J.P. Phospholipase C activator m-3M3FBS affects Ca²⁺ homeostasis independently of phospholipase C activation. *Br. J. Pharmacol.* 2004; 143: 3–7.
40. Clapp T.R., Medler K.F., Damak S., Margolskee R.F., Kinnamon S.C. Mouse taste cells with G protein-coupled taste receptors lack voltage-gated calcium channels and SNAP-25. *BMC Biol.* 2006; 4: 7.
41. Lee Y.N., Lee H.Y., Kim J.S. i wsp. The novel phospholipase C activator, m-3M3FBS, induces monocytic leukemia cell apoptosis. *Cancer Lett.* 2005; 222: 227–235.
42. Jaken S., Parker P.J. Protein kinase C binding partners. *Bioessays* 2000; 22: 245–254.
43. Sato K., Dohi Y., Suzuki S. i wsp. Role of Ca²⁺-sensitive protein kinase C in phenylephrine enhancement of Ca²⁺ sensitivity in rat tail artery. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001; 38: 347–355.
44. Henderson K.K., Byron K.L. Vasopressin-induced vasoconstriction: two concentration-dependent signaling pathways. *J. Appl. Physiol.* 2007; 102: 1402–1409.
45. Evans L.M., Cowey S.L., Siegal G.P., Hardy R.W. Stearate preferentially induces apoptosis in human breast cancer cells. *Nutr. Cancer* 2009; 61: 746–753.