

NERVOVÁ REGULACE SRDCE. FUNKČNÍ VÝZNAM NEADRENERGNI NECHOLINERGNÍ INERVACE

M. Chottová Dvořáková^{1,2}, J. Slavíková^{1,2}

¹ Ústav fyziologie,

² Biomedicínské centrum, LF UK Plzeň

Srdeční inervace je předmětem výzkumu již po více než 160 let. Tlumivý účinek vagu na srdce, nervové zrychlení srdeční činnosti a existence srdečních ganglií byla popsána již v polovině 19. století. Až v r. 1921 však Loewi (53) prokázal, že přenos informace je v nervovém systému srdce realizován chemicky. O pět let později bylo odhaleno, že nervová vlákna vagu uvolňují acetylcholin (ACh). Další klasický přenašeč, noradrenalin (NA), byl popsán Ulfem von Eulerem v polovině čtyřicátých let (17). Objev imunohistochemických metod v sedmdesátých letech však umožnil v buněčných tělech a/nebo nervových vlákních identifikovat další látky a potvrdil domněnku, že neurony mohou syntetizovat a uvolňovat více než jeden přenašeč.

ANATOMIE SRDEČNÍ INERVACE

Činnost srdce je regulována autonomním nervovým systémem, prostřednictvím hormonů a lokálních regulačních faktorů. V tradičním pojetí se na autonomní regulaci podílí sympatická (adrenergní), parasympatická (cholinergní) a sensorická komponenta (22).

Těla pregangliových sympatických neuronů jsou uložena v intermediolaterálních jádrech postranních rohů míšních hrudních segmentů v rozsahu Th₁–Th₅ (49). Synapse mezi pregangliovými a postgangliovými neurony se u člověka nacházejí v horním a středním krčním gangliu, v kraniálních pólech hvězdicovitého ganglia a v horních hrudních gangliích sympatického trunku (42). Hlavní přenašečem v těchto synapsích je ACh, který se po uvolnění z terminál pregangliového neuronu váže na cholinergní nikotinové (N) receptory neuronálního typu přítomné v plazmatické membráně postgangliových neuronů (6). V sympatických gangliích inervujících srdce bylo prokázáno několik typů N receptorů, což společně s poznáním, že rozložení a hustota inervace jednotlivých srdečních oddílů je odlišná, ukazuje na vysoce specializovanou funkci těchto oddílů. Tomu odpovídá i skutečnost, že v postgangliových zakončeních sympatiku byla prokázána přítomnost celé řady přenašečů a látek, které jsou považovány za modulatory nervového přenosu (14). Axony postgangliových neuronů směřují k srdci a hustě inervují všechny jeho oddíly (34). Klasickým přenašečem vzruchu z nervových zakončení sympatických vláken na cílovou tkáň je NA a příslušná nervová vlákna jsou označována jako adrenergní (27).

Parasympatickou inervaci srdce zajišťuje X. hlavový nerv (n. vagus), který obsahuje axony motorických i sensorických neuronů. Motorická část této inervace je tvořena vlákny pregangliových neuronů, jejichž těla jsou lokalizována v prodloužené míše převážně v nucleus ambiguus, v menší míře v nucleus dorsalis nervi vagi a v prostoru mezi těmito dvěma jádry (82). Axony neuronů sestupují cestou bloudivého nervu do hrudníku a vstupují do srdce jako rami cardiaci nervi vagi. Jejich terminály tvoří synapse s postgangliovými neurony, které jsou v srdci uloženy převážně subepikardiálně v gangliích čítajících desítky až stovky neuronů. Lokalizace ganglií i počet jejich neuronů se u jednotlivých živočišných druhů liší. V srdci laboratorního potkana byly popsány 4 oblasti ganglií lokalizované převážně v zadní stěně srdečních síní, přičemž 2 velmi početné skupiny byly nalezeny v oblasti síňového septa, další ve stěně levé síně a nejméně početná skupina v oblasti mezi horní dutou žílou a aortou (63). V srdci člověka bylo popsáno 10 oblastí s pravidelným výskytem ganglií, z nichž 5 oblastí se nacházelo v komorách. Celkový počet ganglií byl v síních přibližně 5× vyšší než v komorách (1). Přítomnost parasympatických vláken v srdečních komorách byla prokázána u řady živočišných druhů včetně potkana a kočky (39, 78). Toto zjištění se liší od původní koncepce, která předpokládala, že parasympaticus inervuje ganglia a svalovinu síní, zatímco inervace komor je minimální a nemá funkční význam. Parasympatická ganglia byla po mnoho let považována za struktury zajišťující prostý přenos informace z pregangliového neuronu na postgangliový neuron. Výsledky výzkumu posledních dvaceti let však naznačují, že srdeční ganglia mají mnohem složitější morfologii a mnohem komplexnější funkce. V intrakardiálních gangliích byly prokázány, kromě parasympatických, také sympatické neurony, lokální sensorické neurony a interneurony, které mohou syntetizovat řadu rozličných přenašečů a nervových modulátorů. Tato chemická odlišnost zřejmě odráží funkční specializaci neuronů (45). Axony těchto neuronů inervují různé části srdce, přičemž nejhustší pletěň vytvářejí v oblasti sinoatriálního (SA) a atrioventrikulárního (AV) uzlu. Srdeční ganglia jsou vzájemně propojena, čímž vzniká vnitřní nervový systém srdce analogický enterickému nervovému plexu (24). Také zde je hlavním přenašečem mezi pregangliovými a postgangliovými neurony ACh. Srdeční neurony exprimují heterogenní populaci N receptorů, přičemž většina obsahuje mediátorovou ribonukleovou kyselinu (mRNA) pro $\alpha 7$ podjednotku (69), o které se předpokládalo, že by mohla být pro přenos signálu v srdečních gangliích rozhodující (12). Výsledky dalších studií však ukazují, že N receptory obsahující tuto podjednotku se v parasympatické regulaci srdeční frekvence neuplatňují, ale jsou odpovědné za sympatickou regulaci srdečních funkcí. Na parasympatické regulaci srdce se významně podílejí N receptory obsahující $\alpha 4\beta 2$ podjednotky (15, 52).

Nervové terminály sympatických i parasympatických postgangliových neuronů nevytvářejí v cílové tkáni specializované synapse, jaké byly popsány u spojení nervu s buňkou příčně pruhované svaloviny, ale mají ve svém průběhu varikosity s váčky, které obsahují molekuly mediátoru. V místě varikosit není nervové vlákno pokryto Schwanovou buňkou a synaptické váčky se tak nacházejí v těsné blízkosti efektorových buněk (27, 33).

Sensorická inervace srdce je tvořena axony sensitivních neuronů, jejichž těla jsou lokalizována v nodózním a jugulárním gangliu. Terminální vlákna tvoří síť v endokardu, v blízkosti kardiomyocytů i malých intenzivně fluoreskujících (SIF) buněk, avšak nikoliv v okolí hlavních intrakardiálních ganglií (32). Obdobná síť nervových vláken byla naleze-

na také ve stěně aortálního oblouku a v blízkosti aortálních tělísek, což by mohlo svědčit o mechano- a chemosensitivní funkci této inervace. Sensorická informace z oblasti této inervace je přenášena do nucleus tractus solitarii (82). Kromě této části sensorické inervace se v srdci nacházejí axony viscerosenzitivních neuronů, jejichž těla jsou lokalizována ve spinálních gangliích v rozsahu C5–Th6. Neurony těchto dvou sensorických inervací se, kromě lokalizace, odlišují velikostí buněčných těl a chemickou výbavou (29, 44).

Významné je zjištění, že sensorické neurony mohou být stimulovány i protisměrně (antidromně) a uvolňovat v srdci přenašeče na základě axonálních reflexů (54). Tato část inervace je součástí neadrenergní necholinergní (NANC) inervace srdce, neboť nepůsobí prostřednictvím adrenergních či cholinergních receptorů, ale prostřednictvím jiných specifických receptorů. V neuronech nodózních ganglií se uplatňuje více přenašečů zahrnujících klasické mediátory i neuropeptidy (91), zatímco hlavními mediátory neuronů spinálních ganglií jsou peptid odvozený od genu pro calcitonin (CGRP), substance P (SP) a neurokinin A (20, 28, 60).

NEADRENERGNI NECHOLINERGNÍ INERVACE

Původní představa o výlučnosti adrenergního a cholinergního přenosu autonomní inervace se na počátku 60. let minulého století začala měnit. Postupně byla v řadě orgánů včetně srdce a cév prokázána přítomnost dalších přenašečů, jejichž účinky na cílové tkáň bylo možné pozorovat i při vyřazení adrenergního i cholinergního přenosu (10, 57, 73). Proto byla tato regulace nazvána NANC. Později bylo prokázáno, že jeden neuron je schopen syntetizovat i více přenašečů (7), které se mohou uvolňovat samostatně nebo v kombinaci s klasickými přenašeči. Mezi nově objevené chemické přenašeče patří např. adenosin trifosfát (ATP), serotonin, oxid dusnatý, neuropeptid Y (NPY), vasoaktivní intestinální polypeptid (VIP), SP a peptidy patřící do skupiny souhrnně označované PACAP – z anglického označení *Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide* (26). Jak již bylo zmíněno, k NANC inervaci řadíme i sensorickou inervaci srdce, která se také může uplatňovat v regulaci srdeční činnosti.

ADENOZINTRIFOSFÁT

ATP je syntetizován prakticky v každé buňce těla a hraje významnou roli v jejím metabolismu. V srdci byla jeho přítomnost prokázána v nervových zakončeních spolu s NA, ACh, NPY a NO (8). Jeho účinek na srdce je zprostředkován specifickými purinovými receptory P_1 a P_2 (11). Tyto receptory mohou být aktivovány také adenzinem, který vzniká při rozkladu ATP (92). Zdrojem ATP a adenzinu v srdci však nejsou výhradně nervová zakončení, ale i buňky endotelu a kardiomyocyty, které uvolňují ATP do intersticia zejména při ischemii (47).

P_1 receptory vykazují výrazně vyšší afinitu k adenzinu než k ATP, proto jsou označovány velkým písmenem A. Dosud byly popsány tři typy těchto receptorů, které se

označují A_1 , A_2 a A_3 , přičemž A_1 a A_3 jsou spřaženy s G_i proteinem a jejich stimulace vede k poklesu tvorby cAMP, zatímco A_2 jsou spřaženy s G_s proteinem, který vede ke stimulaci adenylátcyklázy (AC) nebo s G proteinem stimulačím fosfolipázu C (PLC). Vazbou na A_1 receptory inhibuje adenosin v buňkách srdečních síní i komor aktivaci AC vyvolanou působením katecholaminů. Kromě toho stimuluje adenosin v pracovních kardiomyocytech síní a buňkách SA a AV uzlu anomálně rektifikující draslíkový proud, což vede k hyperpolarizaci a zkrácení trvání akčního potenciálu. Těmito mechanismy vyvolává adenosin negativně inotropní, chronotropní a dromotropní účinek na srdce (75). A_1 receptory jsou rovněž lokalizovány v membráně sympatických a sensorických nervových zakončení, kde jejich aktivace vede k inhibici uvolňování NA a CGRP (65). A_2 receptory jsou v srdci lokalizovány zejména v endotelu a buňkách hladké svaloviny koronární cirkulace. Jejich prostřednictvím vyvolává adenosin vasodilataci (75). Aktivace A_3 receptorů je zodpovědná za protektivní efekt adenosinu při vystavení myokardu krátkým ischemickým periodám. Jedním z předpokládaných mechanismů tohoto účinku je schopnost adenosinu zabránit prostřednictvím A_3 receptorů otevření mitochondriálních pórů (5).

P_2 receptory, které naopak vykazují vyšší afinitu k ATP než k adenosinu, se rozdělují do dvou skupin: P_{2X} – ligandem vrátkované iontové kanály a P_{2Y} – receptory spřažené s G_q nebo G_i proteinem. Dosud bylo popsáno 7 podtypů P_{2X} receptorů a 8 podtypů P_{2Y} receptorů (9), z nichž byla v lidském srdci prokázána přítomnost $P_{2X1-4,6,7}$ a $P_{2Y1,4,6,12}$ receptorů (3, 86). Přímý efekt ATP na kardiomyocyty je závislý na živočišném druhu. Lidské kardiomyocyty síní a komor vykazovaly po aplikaci ATP počáteční pokles kontraktility, který byl následován jejím vzestupem (23). Podobný efekt byl popsán i v srdečních síních potkana (21), zatímco srdeční komory potkana vykazovaly pouze mírnou pozitivně inotropní odpověď (50).

SEROTONIN

Biogenní amin serotonin, chemicky 5-hydroxytryptamin (5-HT), patří mezi významné přenašeče v CNS. Jeho přítomnost však byla prokázána i v buňkách srdečních ganglií nebo v perivaskulárních nervových pleteních (25). Na cílové tkáni působí prostřednictvím 7 typů specifických receptorů 5-HT₁₋₇, přičemž u řady z nich jsou popsány další podtypy. Celkem jich bylo dosud popsáno 15. Absence specifických agonistů či antagonistů pro jednotlivé podtypy těchto receptorů způsobila, že dosud nejsou známy jejich účinky. Funkce některých podtypů byla studována u myši s mutací genu pro konkrétní receptor. Tak bylo např. zjištěno, že absence receptorů 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} a 5-HT_{2C} způsobila změny v chování pokusného zvířete, ale nevedla k žádným morfologickým defektům na rozdíl od absence receptoru 5-HT_{2B}, která způsobila hypoplazii levé srdeční komory s následkem smrti novorozeného jedince (61). O účincích 5-HT na srdce je dále známo, že inhibuje uvolňování NA ze sympatických nervových zakončení prostřednictvím 5-HT_{1B/1D} receptorů a stimuluje uvolňování ACh z parasympatických nervových zakončení prostřednictvím 5-HT₃ receptorů (83).

NEUROPEPTID Y

NPY je mediátor tvořený 36 aminokyselinami, který vzniká odštěpením z prekurzoru označovaného jako preproNPY. Tento proces probíhá během axonálního transportu. V srdci savců je NPY nejvíce zastoupeným neuropeptidem, je přítomen v buňkách srdečních ganglií (76) a sympatických nervových zakončeních, odkud se uvolňuje společně s NA (55). Tato vlákna jsou přítomna především v blízkosti pracovních kardiomyocytů, buněk SA a AV uzlu a v koronárním řečišti (38). V poslední době se ukazuje, že zdrojem NPY v srdci není výhradně nervová tkáň, ale také endotelové buňky endokardu (37) a u potkana rovněž kardiomyocyty. Množství NPY v jednotlivých srdečních oddílech se liší, sině obsahují tohoto neuropeptidu více než komory (59). Uvolňování NPY z nervových zakončení nastává až při vyšších frekvencích vzruchové aktivity, což naznačuje jeho funkční význam za mimořádných situací (43). Zásadní úloha NPY byla popsána v adaptaci organismu na různé typy stresu (46).

Účinek NPY na cílové tkáni je zprostředkován specifickými receptory Y1–Y6 spřaženými s G proteinem, z nichž nejméně prozkoumány jsou Y3 a Y6 receptory. Farmakologické i funkční studie prokázaly přítomnost Y1 receptorů v hladké svalovině cév koronární cirkulace a endotelových buňkách endokardu. Funkční studie potvrdily přítomnost Y1 receptorů i v kardiomyocytech. NPY vazbou na tyto receptory vede k vazokonstrikci koronárních cév, zvyšuje proliferaci buněk hladké svaloviny cév i endotelu a kontrakci kardiomyocytů (35, 59). Popsán byl i pozitivně chronotropní účinek NPY na srdce kuřete (36).

Y2 receptory jsou lokalizovány zejména v membránách parasympatických nervových zakončení. Vazba NPY na tyto receptory snižuje uvolňování ACh, čímž inhibuje vagovou bradykardii. Pokles uvolňování ACh je důsledkem poklesu proudu vápníku do nervových zakončení blokadou vápníkových kanálů (43, 77). V srdci člověka, myši a potkana byly Y2 receptory dále prokázány i v pracovních kardiomyocytech, u člověka i v buňkách převodního systému a v koronárních cévách (40, 59). Jejich aktivace vede u potkana k poklesu kontrakce vyvolané isoprenalinem (59).

V lidském srdci byla prokázána i přítomnost Y4 receptoru (87), ale jeho význam v regulaci srdečních funkcí zůstává zatím nejasný. Výsledky nedávné studie naznačují, že vazba NPY na Y2 a Y4 receptory by se mohla uplatňovat v regulaci uvolňování atriálního natriuretického peptidu (67).

Y5 receptory jsou v srdci ze všech Y receptorů nejpočetnější (59). Jejich prostřednictvím NPY zvyšuje v kardiomyocytech proteosyntézu a zároveň inhibuje degradaci proteinů, což má za následek srdeční hypertrofii (2). Aktivita NPY je modulována pomocí enzymu dipeptidylpeptidázy IV, která odštěpuje první dva aminokyselinové zbytky z N konce NPY, čímž vzniká další biologicky aktivní peptid, NPY_{3–36}. Tento fragment NPY nevykazuje afinitu k Y1 receptoru, ale je schopen se vázat na ostatní typy Y receptorů (68).

VASOAKTIVNÍ INTESTINÁLNÍ POLYPEPTID

VIP, lineární peptid obsahující 28 aminokyselin, patří do skupiny peptidů, která zahrnuje např. PACAP, glukagon, sekretin, peptid histidin isoleucin a peptide histidin methionin.

VIP vzniká z prekurzorové molekuly označované preproVIP, která je tvořena 170 aminokyselinami. Funkce VIP je většinou popisována společně s funkcí PACAP, protože oba tyto peptidy mají velmi podobnou strukturu a působí na stejné receptory. PACAP se vyskytuje ve dvou formách: celý peptid obsahující 38 aminokyselin (PACAP38) a PACAP27, fragment PACAP38 s odštěpeným C-koncem. Obě formy vznikají ze stejného prekurzoru, preproPACAP, a mají shodné účinky na cílové tkáně. PACAP27 a PACAP38 byl v srdci identifikován v tělech neuronů intrakardiálních ganglií i v jejich vláknech a v nervových vláknech spojujících jednotlivá ganglia. Kromě toho byl PACAP38 také prokázán v hladké svalovině koronárních arterií (13).

VIP byl v srdci identifikován společně s ACh v intrakardiálních gangliích a v parasympatických nervových zakončeních. V srdečních síních jsou nervová vlákna obsahující VIP lokalizována zejména podél koronárních cév a v okolí buněk převodního systému s největší hustotou v blízkosti SA uzlu. V srdečních komorách se tato vlákna vyskytují ve velmi malém množství, více v pravé než v levé komoře a jsou lokalizována hlavně v blízkosti cév (64, 85). Podobně jako NPY je VIP uvolňován z nervových zakončení při vyšších frekvencích stimulace (18).

Účinek těchto peptidů na srdce je zprostředkován specifickými receptory označovanými VPAC1 a VPAC2, které vykazují stejnou afinitu k oběma ligandům. PACAP může působit na cílové tkáně ještě prostřednictvím receptoru PAC1, který má k VIP 1000× nižší afinitu (26). Všechny tyto receptory jsou spřažené zejména s G_s proteinem, jejichž aktivace stimuluje aktivitu AC. Kromě toho bylo zjištěno, že v některých případech mohou být PAC1 receptory spojeny s G_q nebo G_i proteinem a jejich prostřednictvím stimulovat aktivitu PLC (48).

VIP i PACAP vykazují pozitivní inotropní a chronotropní účinky přímým působením na kardiomyocyty. Avšak pouze PACAP vyazuje zřetelný negativně chronotropní a inotropní efekt vyvolaný uvolněním ACh ze srdečních neuronů. V membráně těchto neuronů se nachází VPAC2 i PAC1 receptory. Současná aktivace obou receptorů vede k vzestupu excitability gangliových buněk způsobené uvolněním Ca^{2+} z intracelulárních zásobáren. Popsané změny nebyly pozorovány při aktivaci pouze jednoho typu těchto receptorů. VIP aktivující pouze VPAC receptory nezpůsobí vzestup excitability a vyvolá pouze nižší stupeň depolarizace, který není dostatečný ke zvýšení frekvence produkce vzruchů (16, 30). Kromě toho VIP i PACAP způsobují vasodilataci koronárního řečiště, kde VIP ovlivňuje zejména arteriální část této cirkulace, která vyazuje větší množství vazebných míst pro VIP (56).

SUBSTANCE P A NEUROKININ A

SP spolu s neurokininem A (NKA), neurokininem B, neuropeptidem K a neuropeptidem γ patří do skupiny tachykininů. SP a NKA jsou kódovány stejným genem a jejich syntéza probíhá v řadě tkání společně (66). V srdci byly oba tyto peptidy nalezeny společně se CGRP v senzoričných vláknech neuronů spinálních a nodálních ganglií. Vlákna těchto neuronů vytvářejí pleteně v okolí srdečních gangliových buněk, v blízkosti SA a AV uzlů a rovněž ve stěně cév koronárního řečiště (51, 79, 84). V tělech intrakardiálních neuronů

se přítomnost SP podařilo prokázat u morčete (80), avšak nikoliv u potkana (71). Zdrojem těchto neuropeptidů v organismu by mohly být i další typy buněk, např. fibroblasty a endotel (66).

Na cílové tkáni působí tachykininy prostřednictvím NK receptorů. Dosud byly popsány tři typy těchto receptorů NK_1 , NK_2 a NK_3 , které jsou spřaženy s G proteinem, přičemž SP vykazuje nejvyšší afinitu k NK_1 receptoru, zatímco NKA k NK_2 receptoru (28). SP reguluje srdeční funkce nepřímo prostřednictvím intrakardiálních neuronů. Za její přítomnosti byl vyvolán akční potenciál i podprahovým množstvím ACh a množství ACh dostatečné pro iniciaci jednoho akčního potenciálu v přítomnosti SP vyvolalo větší frekvenci akčních potenciálů. Kromě toho SP zesilovala odpověď intrakardiálních neuronů na stimulaci ACh zprostředkovanou N receptory (28, 90). V srdečních gangliích tak plní SP zejména modulační úlohu, vykazuje však také přímou vazodilataci cév koronárního řečiště (70). Z výsledků nových pozorování vlivu SP na izolované srdeční fibroblasty potkana vyplývá, že tento efekt by mohl významný v procesu remodelace myokardu při chronickém přetížení (58).

Působení NKA v srdci vede k bradykardii, kterou nelze zablokovat atropinem. Je tedy zřejmé, že tento pokles srdeční frekvence není zprostředkovan cholinergními neurony. NKA vykazuje také vazodilatační účinek na koronární cirkulaci vazbou na NK_1 receptory, jehož intenzita je nižší, než intenzita vazodilatace vyvolaná SP. V izolovaných srdečních komorách morčete byl však prokázán i vazokonstrikční účinek NKA na odporové cévy koronárního řečiště zprostředkovaný NK_2 receptory. Tento efekt se *in vivo* neuplatňuje, protože převládá vazodilatační účinek zprostředkovaný NK_1 receptory (28).

PEPTID ODVOZENÝ OD GENU PRO KALCITONIN

CGRP a intermedin (IMD) jsou neuropeptidy patřící do velké skupiny peptidů s podobnou strukturou, které působí na cílové tkáni prostřednictvím stejných receptorů. Z tohoto důvodu se obvykle popisuje jejich funkce společně. CGRP je polypeptid tvořený 37 aminokyselinami, který se v organismu vyskytuje ve dvou formách, α CGRP a β CGRP, lišících se od sebe pouze jednou aminokyselinou. Forma α je tvořena alternativním přepisem genu pro kalcitonin, zatímco forma β vzniká přepisem zcela odlišného genu. Obě formy působí na cílovou tkáň prostřednictvím stejných receptorů a mají tedy velmi podobné účinky (41). Význam této genové duplicity nebyl dosud objasněn.

Neuropeptid IMD je v některých publikacích nazýván adrenomedulin-2. Z prekurzorové molekuly preproIMD vznikají proteolytickým štěpením různé fragmenty označované IMD_{1-47} , IMD_{8-47} a IMD_{1-53} , přičemž největší biologickou aktivitu vykazuje nejdelší fragment (4). Vzhledem k tomu, že od jeho objevení uplynulo teprve šest let, nebyla zatím distribuce ani funkce těchto peptidů zcela prozkoumána. V srdci potkana byla jeho přítomnost prokázána v gangliových buňkách, v kardiomyocytech a endotelu (62), u člověka jenom v kardiomyocytech (81).

Na cílovou tkáň působí oba peptidy prostřednictvím specifických receptorů, které vykazují podobnost s receptorem pro kalcitonin, a proto byly nazvány receptory podobné kalcitoninovému receptoru (CRLR). Jedná se vlastně o receptorový komplex složený

z CRLR a doprovodného proteinu označovaného *Receptor Activity Modifying Protein* (RAMP), který určuje afinitu komplexu k jednotlivým peptidům. Zatím byly popsány tři typy těchto proteinů a byly označeny RAMP1, RAMP2 a RAMP3. Komplex RAMP1-CRLR vytváří receptory s vysokou afinitou k CGRP a nízkou afinitou k IMD, který se také někdy označuje CGRP₁ receptor. Komplex RAMP2-CRLR a RAMP3-CRLR tvoří receptory vykazující vyšší afinitu k IMD než k CGRP. Komplex RAMP2-CRLR je také nazýván adrenomedulin (AM)₁ a komplex RAMP3-CRLR jako AM₂ receptor (4). Koncentrace mRNA odpovědná za tvorbu RAMP3 je v srdci laboratorního potkana velmi nízká (31). V membránách kardiomyocytů byla pomocí autoradiografických studií prokázána přítomnost vazebných míst s vysokou afinitou k CGRP (88). Jejich prostřednictvím CGRP zvyšuje srdeční stažlivost i frekvenci a zároveň působí na kardiomyocyty jako růstový faktor (19, 20, 89). Kromě toho způsobuje významnou dilataci koronárního řečiště, která je více vyjádřena v arteriolách než v arteriích (72, 74, 89). Přímý vliv IMD na srdeční funkce byl studován zatím pouze u potkana a myši. Dosavadní výsledky naznačují, že IMD vykazuje pozitivní inotropní efekt zprostředkovaný receptorovým komplexem RAMP1-CRLR. Má také vasodilatační účinky na koronární řečiště (4).

SOUHRN

Činnost savčího srdce, která je primárně automatická, je pod vlivem autonomního nervového systému, který zahrnuje sympatickou (adrenergní) a parasympatickou (cholinergní) komponentu. Eferentní část každé komponenty se skládá ze dvou neuronů – pregangliového a postgangliového. Přenos na synapsích v gangliích i mezi vlákny postgangliových neuronů a cílovou tkání je realizován chemicky. Klasickým přenašečem vzruchu z nervových zakončení sympatických vláken na cílovou tkáň je noradrenalin a u parasympatických vláken acetylcholin. Kromě klasických přenašečů mohou neurony syntetizovat a uvolňovat i jiné látky, které se rovněž uplatňují jako přenašeče. Souhrnně se tato inervace označuje jako neadrenergní necholinergní (NANC) a zahrnuje např. adenosintrifosfát, serotonin, neuropeptid Y, vasoaktivní intestinální polypeptid, substance P a peptidy patřící do skupiny souhrnně označované PACAP. V tomto souhrnném článku jsou shrnuty poznatky funkce NANC inervace v srdci.

Nervous regulation of the heart. Functional impact of nonadrenergic noncholinergic innervation.

SUMMARY

The heart is well supplied with sympathetic and parasympathetic nerves. Efferent part of each component comprises the two neurons – preganglionic and postganglionic. Synaptic transmission within the ganglia and between nerve endings and target tissues is chemical. Classical neurotransmitter of sympathetic nerve terminals is norepinephrine

and that of parasympathetic nerve endings is acetylcholine. Additionally, other substances coexist within single nerve terminals and upon release may act as neuromodulators. These substances include adenosine triphosphate, serotonin, neuropeptide Y, vasoactive intestinal polypeptide, substance P and peptides of the PACAP group. This review article summarizes recent knowledge about the role of nonadrenergic noncholinergic innervation in the heart.

Vznik této publikace byl možný díky finanční podpoře z Programu rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (projekt P36) a projektem ED2.1.00/03.0076 Evropského fondu pro regionální rozvoj.

LITERATURA:

1. Armour J. A., Murphy D. A., Yuan B. W. et al.: Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat. Rec.* 247, 1997: 289–298. – 2. Balasubramaniam A.: Clinical potentials of neuropeptide Y family of hormones. *Am. J. Surg.* 183, 2002: 430–434. – 3. Banfi C., Ferrario S., De Vincenti O. et al.: P2 receptors in human heart: upregulation of P2X6 in patients undergoing heart transplantation, interaction with TNF alpha and potential role in myocardial cell death. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 39, 2005: 929–939. – 4. Bell D., McDermott B. J.: Intermedin (adrenomedullin-2): a novel counter-regulatory peptide in the cardiovascular and renal systems. *Br. J. Pharmacol.* 153, 2008: S247–S262. – 5. Borea P. A., Gessi S., Bar-Yehuda S. et al.: A3 adenosine receptor: pharmacology and role in disease. *Handb. Exp. Pharmacol.* 193, 2009: 297–327. – 6. Burn J. H., Rand M. J.: Acetylcholine in adrenergic transmission. *Ann. Rev. Pharmacol.* 5, 1965: 163–182. – 7. Burnstock G.: Do some nerve cells release more than one transmitter? *Neuroscience* 1, 1976: 239–248. – 8. Burnstock G.: Purinergic contransmission. *Exp. Physiol.* 94, 2008: 20–24. – 9. Burnstock G.: Purinergic signalling: past, present and future. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 42, 2009: 3–8. – 10. Burnstock G., Campbell G., Bennet M. et al.: Innervation of the guinea-pig taenia coli: are there intrinsic inhibitory nerves which are distinct from sympathetic nerves? *Int. J. Neuropharmacol.* 3, 1964: 163–166. – 11. Burnstock G., Meghji P.: Distribution of P1- and P2-purinoreceptors in the guinea-pig and frog heart. *Br. J. Pharmacol.* 73, 1981: 879–885. – 12. Cuevas J., Berg D. K.: Mammalian nicotinic receptors with α 7 subunits that slowly desensitize and rapidly recover from α -bungarotoxin blockade. *J. Neurosci.* 18, 1998: 10335–10344. – 13. Dalsgaard T., Hannibal J., Fahrenkrug J. et al.: VIP and PACAP display different vasodilatory effects in rabbit coronary and cerebral arteries. *Regulatory Peptides* 110, 2003: 179–188. – 14. De Biasi M.: Nicotinic mechanisms in the autonomic control of organ systems. *J. Neurobiol.* 53, 2002: 568–579. – 15. Deck J., Bibevski S., Gneccchi-Ruscione T. et al.: Alpha7-nicotinic acetylcholine receptor subunit is not required for parasympathetic control of the heart in the mouse. *Physiol. Genomics* 22, 2005: 86–92. – 16. DeHaven W. I., Cuevas J.: VPAC receptor modulation of neuroexcitability in intracardiac neurons. *J. Biol. Chem.* 279, 2004: 40609–40621. – 17. Euler U. S.: A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibres (sympathin) and its relation to adrenaline and nor-adrenaline. *Acta Physiol. Scand.* 12, 1946: 73–97. – 18. Fahrenkrug J., Hannibal J.: Neurotransmitters co-existing with VIP or PACAP. *Peptides* 25, 2004: 393–401. – 19. Franco-Cereda A., Bengtsson L., Lundberg J. M.: Inotropic effects of calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal peptide and somatostatin on the human right atrium in vitro. *Eur. J. Pharmacol.* 134, 1987: 69–79. – 20. Franco-Cereceda A., Lundberg J. M.: Actions of calcitonin gene-related peptide and tachykinins in relation to the contractile effects of capsaicin in the guinea-pig and rat heart in vitro. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 337, 1988: 649–655. – 21. Froldi G., Pandolfo L., Chinellato A. et al.: Dual effect of ATP and UTP on rat atria: which types of receptors are involved? *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 349, 1994: 381–386. – 22. Furness J. B.: The organisation of the autonomic nervous system: peripheral connections. *Auton. Neurosci.* 130, 2006: 1–5. – 23. Gergs U., Boknik P., Schmitz W. et al.: A positive inotropic effect of ATP in the human cardiac atrium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 294, 2008: 1716–1723. – 24. Gray A. L., Johnson T. A., Ardell J. L., Massari V. J.: Parasympathetic control of the heart. II. A novel interganglionic intrinsic cardiac circuit mediates neural control of heart rate. *J. Appl. Physiol.* 96, 2004: 2273–2278. – 25. Griffith S. G., Lincoln J., Burnstock G.: Serotonin as a neurotransmitter in cerebral arteries. *Brain Res.* 247, 1982: 388–392. – 26. Harmar A. J., Arimura A., Gozes I. et al.: Nomenclature of receptors for vasoactive intestinal

peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Pharmacol. Rev.* 50, 1998: 265–269. – 27. Hirst G. D. S., Choate J. K., Cousins H. M., Edwards F. R., Klemm M. F.: Transmission by post-ganglionic axons of the autonomic nervous system: the importance of the specialized neuroeffector junction. *Neuroscience* 73, 1996: 7–23. – 28. Hoover D. B., Chang Y., Hancock J. C., Zhang L.: Actions of tachykinins within the heart and their relevance to cardiovascular disease. *Jpn. J. Pharmacol.* 84, 2000: 367–373. – 29. Hoover D. B., Shepherd A. V., Southerland E. M. et al.: Neurochemical diversity of afferent neurons that transduce sensory signals from dog ventricular myocardium. *Auton. Neurosci.* 141, 2008: 38–45. – 30. Hoover D. B., Tompkins J. D., Parsons R. L.: Differential activation of guinea pig intrinsic cardiac neurons by the PAC1 agonist maxadilan and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide 27 (PACAP27). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 331, 2009: 197–203. – 31. Chakravarty P., Suthar T. P., Coppock H. A. et al.: CGRP and adrenomedullin binding correlates with transcript levels for calcitonin receptor-like receptor (CRLR) and receptor activity modifying proteins (RAMPs) in rat tissues. *Br. J. Pharmacol.* 130, 2000: 189–195. – 32. Cheng Z., Powley T. L., Schwaber J. S., Doyle F. L. 3rd.: A laser confocal microscopic study of vagal afferent innervation of rat aortic arch: Chemoreceptors as well as baroreceptors. *J. Auton. Nerv. Syst.* 67, 1997: 1–14. – 33. Choate J. K., Edwards F. R., Hirst G. D., O'Shea J. E.: Effects of sympathetic nerve stimulation on the sinoatrial node of the guinea-pig. *J. Physiol.* 471, 1993: 707–727. – 34. Jacobowitz D.: Histochemical studies of the relationship of chromaffin cells and adrenergic nerve fibers to the cardiac ganglia of several species. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 158, 1967: 227–240. – 35. Jacques D., Abdel-Samad, D.: Neuropeptide Y (NPY) and NPY receptors in the cardiovascular system: implication in the regulation of intracellular calcium. *Can. Physiol. Pharmacol.* 85, 2007: 45–53. – 36. Jacques D., Sader S., El-Bizri N. et al.: Neuropeptide Y induced increase of cytosolic and nuclear Ca²⁺ in heart and vascular smooth muscle cells. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 78, 2000: 162–172. – 37. Jacques D., Sader S., Perreault C. et al.: Presence of neuropeptide Y and the Y1 receptor in the plasma membrane and nuclear envelope of human endocardial endothelial cells: modulation of intracellular calcium. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 81, 2003: 288–300. – 38. Jacques D., Sader S., Perreault C. et al.: Roles of nuclear NPY and endocardial endothelium and heart function. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 84, 2006: 695–705. – 39. Johnson T. A., Gray A. L., Lauenstein J. M. et al.: Parasympathetic control of the heart. I. An interventriculo-septal ganglion is the major source of the vagal intracardiac innervation of the ventricles. *Appl. Physiol.* 96, 2004: 2265–2272. – 40. Jönsson-Rylander A. C., Nordlander M., Svindland A. et al.: Distribution of neuropeptide Y Y1 and Y2 receptors in the postmortem human heart. *Peptides* 24, 2003: 255–262. – 41. Juaneda C., Dumont Y., Quirion R.: The molecular pharmacology of CGRP and related peptide receptor subtypes. *Trends Pharmacol. Sci.* 21, 2000: 432–438. – 42. Kawashima T.: The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. *Anat. Embryol.* 209, 2005: 425–438. – 43. Klimaschewski L., Kummer W., Heym C.: Localization, regulation and functions of neurotransmitters and neuromodulators in cervical sympathetic ganglia. *Microsc. Res. Tech.* 35, 1996: 44–68. – 44. Košta V., Guić M. M., Aljinović J. et al.: Immunohistochemical characteristics of neurons in nodose ganglia projecting to the different chambers of the rat heart. *Auton. Neurosci.* 155, 2010: 33–38. – 45. Kukanova B., Mravec B.: Complex intracardiac nervous system. *Bratisl. Lek. Listy* 107, 2006: 45–51. – 46. Kuo L. E., Zukowska Z.: Stress, NPY and vascular remodeling: Implications for stress-related diseases. *Peptides* 28, 2007: 435–440. – 47. Kuzmin A. I., Lakomkin V. L., Kapelko V. I. et al.: Interstitial ATP level and degradation in control and postmyocardial infarcted rats. *Am. J. Physiol.* 275, 1998: C766–C771. – 48. Laburthe M., Couvineau A., Tar V.: Class II protein-coupled receptors for VIP and PACAP: Structure, models of activation and pharmacology. *Peptides* 28, 2007: 1631–1639. – 49. Langley J. N.: On the origin from the spinal cord of the cervical and upper thoracic sympathetic fibers with some observations on the white and gray rami communicantes. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 183, 1892: 85–124. – 50. Legssyer A., Poggioli J., Renard D., Vassort G.: ATP and other adenine compounds increase mechanical activity and inositol trisphosphate production in rat heart. *J. Physiol.* 401, 1988: 185–199. – 51. Li L., Hatcher J. T., Hoover D. B., Gu H. et al.: Distribution and morphology of calcitonin gene-related peptide and substance P immunoreactive axons in the whole-mount atria of mice. *Auton. Neurosci.* 181, 2014: 37–48. – 52. Li Y. F., Lacroix C., Freeling J.: Specific subtypes of nicotinic cholinergic receptors involved in sympathetic and parasympathetic cardiovascular response. *Neurosci. Lett.* 462, 2009: 20–23. – 53. Loewi O.: Über humorale übertragbarkeit des herznervenwirkung. *Pflüg. Arch. Europ. J. Physiol.* 189, 1921: 239–242. – 54. Lundberg J. M.: Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: Integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacol.*

Rev. 48, 1996: 113–178. – 55. Lundberg J. M., Terenius L., Hökfelt T. et al.: Neuropeptide Y (NPY) – like immunoreactivity in peripheral noradrenergic neurons and effects of NPY on sympathetic function. *Acta Physiol. Scand.* 116, 1982: 477–480. – 56. Luu T. N., Dashwood M. R., Chester A. H. et al.: Action of vasoactive intestinal peptide and distribution of its binding sites in vessels used for coronary artery bypass grafts. *Am. J. Cardiol.* 71, 1993: 1278–1282. – 57. Martinson J., Muren A.: Excitatory and inhibitory effects of vagus stimulation on gastric motility in the cat. *Acta Physiol.* 37, 1963: 309–316. – 58. Meléndez G. C., Li J., Law B. A. et al.: Substance P induces adverse myocardial remodelling via a mechanism involving cardiac mast cells. *Cardiovasc. Res.* 92, 2011: 420–429. – 59. McDermott B. J., Bell D.: NPY and cardiac diseases. *Curr. Top. Med. Chem.* 7, 2007: 1692–1703. – 60. Miyauchi T., Ishikawa T., Sugishita Z. et al.: Effects of capsaicin on nonadrenergic noncholinergic nerves in the guinea pig atria: role of calcitonin gene-related peptide as cardiac neurotransmitter. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 10, 1987: 675–682. – 61. Nebigil C. G., Maroteaux L.: A novel role for serotonin in heart. *Trends Cardiovasc. Med.* 11, 2001: 329–335. – 62. Nosek J., Pfafl U., Chottová-Dvořáková M., Slavíková J., Kummer W.: Intermedin v srdci laboratorního potkana a myši. *Plzeň. Léč. Sborn.* 72, 2006: 23–26. – 63. Pardini B. J., Patel K. P., Schmid P. G. et al.: Location, distribution and projection of intracardiac ganglion cells in the rat. *J. Auton. Nerv. Syst.* 20, 1987: 91–101. – 64. Parsons R. L., Locknar S. A., Young B. A. et al.: Presence and co-localization of vasoactive intestinal polypeptide with neuronal nitric oxide synthase in cells and nerve fibers within guinea pig intrinsic cardiac ganglia and cardiac tissue. *Cell Tissue Res.* 323, 2006: 197–209. – 65. Pelleg A., Katchanov G., Xu J.: Autonomic neural control of cardiac function: Modulation by adenosine and adenosine 5'-triphosphate. *Am. J. Cardiol.* 79, 1997: 11–14. – 66. Pennefather J. N., Lecci A., Candenas M. L. et al.: Tachykinins and tachykinin receptors: a growing family. *Life Sci.* 74, 2004: 1445–1463. – 67. Piao F. L., Yuan K., Bai G. Y. et al.: Different regulation of atrial ANP release through neuropeptide Y2 and Y4 receptors. *J. Korean Med. Sci.* 23, 2008: 1027–1032. – 68. Pons J., Lee E. W., Li L. et al.: Neuropeptide Y: Multiple receptors and multiple roles in cardiovascular diseases. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 5, 2004: 957–962. – 69. Poth K., Nutter T. J., Cuevas J. et al.: Heterogeneity of nicotinic receptor class and subunit mRNA expression among individual parasympathetic neurones from rat intracardiac ganglia. *J. Neurosci.* 17, 1997: 586–596. – 70. Qu L., Stuesse S. L.: Influence of substance P on carotid sinus nerve baro- and chemoreceptor activity in rabbits. *Peptides* 11, 1990: 955–961. – 71. Richardson R. J., Grkovic I., Anderson C. R.: Immunohistochemical analysis of intracardiac ganglia of the rat heart. *Cell Tissue Res.* 314, 2003: 337–350. – 72. Saito A., Ishikawa T., Kimura S.: Role of calcitonin gene-related peptide as cardiostimulatory neurotransmitter in guinea-pig left atria. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 243, 1987: 731–736. – 73. Saito A., Ishikawa T., Masaki T.: Pharmacological analysis of autonomic innervation of the right atria of rats and guinea pigs: Demonstration of nonadrenergic noncholinergic nerves. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 238, 1986: 713–719. – 74. Sheykhzade M., Nyborg N. C.: Caliber dependent calcitonin gene-related peptide-induced relaxation in rat coronary arteries: effect of K⁺ on the tachyphylaxis. *Eur. J. Pharmacol.* 351, 1998: 53–59. – 75. Shryock J. C., Belardinelli L.: Adenosine and adenosine receptors in the cardiovascular system: Biochemistry, physiology, and pharmacology. *Am. J. Cardiol.* 79, 1997: 2–10. – 76. Slavíková J., Kunčová J., Reischig J., Dvořáková M.: Catecholaminergic neurons in the rat intrinsic cardiac nervous system. *Neurochem. Res.* 25, 2003: 593–698. – 77. Smith-White M. A., Iismaa T. P., Potter E. K.: Galanin and neuropeptide Y reduce cholinergic transmission in the heart of the anaesthetised mouse. *Br. J. Pharmacol.* 140, 2003: 170–178. – 78. Standish A., Enquist L. W., Schwaber J. S.: Innervation of the heart and its central medullary origin defined by viral tracing. *Science* 263, 1994: 232–234. – 79. Steele P. A., Choate J. K.: Innervation of the pacemaker in guinea-pig sinoatrial node. *J. Auton. Nerv. Syst.* 47, 1994: 177–187. – 80. Steele P. A., Gibbins I. L., Morris J. L., Mayer B.: Multiple populations of neuropeptide-containing intrinsic neurons in the guinea-pig heart. *Neuroscience* 62, 1994: 241–250. – 81. Takahashi K., Kikuchi K., Maruyama Y. et al.: Immunocytochemical localization of adrenomedullin 2/intermedin-like immunoreactivity in human hypothalamus, heart and kidney. *Peptides* 27, 2006: 1383–1389. – 82. Tillinger A., Mravec B.: Autonómny nervový systém srdca – funkčný význam intrakraniálnych neurónov. *Českosl. Fyziol.* 55, 2006: 76–82. – 83. Villalón C. M., Centurión D.: Cardiovascular responses produced by 5-hydroxytryptamine: a pharmacological update on the receptors/mechanisms involved and therapeutic implications. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 376, 2007: 45–63. – 84. Weihe E., Reinecke M.: Peptidergic innervation of the mammalian sinus nodes: Vasoactive intestinal polypeptide, neurotensin, substance P. *Neurosci. Lett.* 26, 1981: 283–288. – 85. Weihe E., Reinecke M., Forssmann W. G.: Distribution of vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactivity in the mammalian heart. *Cell Tissue Res.*

236, 1984: 527–540. – 86. Wihlborg A. K., Balogh J., Wang L. et al.: Positive inotropic effects by uridine triphosphate (UTP) and uridine diphosphate (UDP) via P2Y2 and P2Y6 receptors on cardiomyocytes and release of UTP in man during myocardial infarction. *Circ. Res.* 98, 2006: 970–976. – 87. Yan H. L., Yang J., Marasco J. et al.: Cloning and functional expression of cDNAs encoding human and rat pancreatic polypeptide receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 1996: 4661–4665. – 88. Yoshizaki H., Takamiya M., Okada T.: Characterisation of picomolar affinity binding sites for 125-I human calcitonin gene-related peptide in rat brain and heart. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 146, 1987: 443–451. – 89. Zanesco A., Costa S. K. P., Riado S. R. et al.: Modulation of coronary flow and cardiomyocyte size by sensory fibers. *Hypertension* 34, 1999: 790–794. – 90. Zhang L., Tompkins J. D., Hancock J. C. et al.: Substance P modulates nicotinic responses of intracardiac neurons to acetylcholine in the guinea pig. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 281, 2001: R1792–R1800. – 91. Zhuo H., Ichikawa H., Helke C. J.: Neurochemistry of the nodose ganglion. *Prog. Neurobiol.* 52, 1997: 79–107. – 92. Zimmermann H.: Ectonucleotidases in the nervous system. *Novartis Found. Symp.* 276, 2006: 113–128.

Adresa autora: M. Ch. D., Alej Svobody 76, 301 66 Plzeň