

UDZIAŁ RECEPTORÓW ANGIOTENSYNY AT1, AT2 I AT4 W REGULACJI PROCESÓW POZNAWCZYCH

PARTICIPATION OF THE ANGIOTENSIN RECEPTORS AT1, AT2
AND AT4 IN REGULATION OF COGNITIVE PROCESSES

Przemysław WIELGAT, Jan Józef BRASZKO

Zakład Farmakologii Klinicznej, Akademia Medyczna w Białymstoku

Streszczenie: Behawioralne, anatomiczne i molekularne badania ostatnich lat przyniosły znaczny postęp w rozumieniu mechanizmów uczenia się i pamięci. Opisano regiony mózgu odpowiedzialne za uczenie się i pamięć, jak również szereg czynników, które mogą modyfikować te procesy. Badania behawioralne wykazały, że poszczególne peptydy angiotensynowe, zwłaszcza angiotensyna II i angiotensyna IV, uczestniczą w procesach uczenia się i pamięci, ale mechanizmy odpowiedzialne za te procesy są niejasne. Badania *in vitro* wykazały, że ważnym ogniwem sygnalizacji za pośrednictwem receptora AT1 jest wzrost aktywności kinaz MAP, prowadzący do aktywacji czynników transkrypcyjnych i syntezy poszczególnych białek. Prokognitywne działanie angiotensyny IV odnotowane w badaniach behawioralnych zostało potwierdzone przez jej związek z niektórymi neurotransmiterami i neuropeptydami uczestniczącymi w procesach pamięci i metabolizmie glukozy. Praca opisuje udział receptorów angiotensynowych w procesach poznawczych.

Słowa kluczowe: angiotensyny, receptory angiotensynowe, uczenie się, pamięć, mózg.

Summary: Recent behavioural, anatomical and molecular studies brought a considerable progress in understanding mechanisms of learning and memory. Several areas of brain associated with learning and memory as well as plethora of factors that can modify these processes were described. Behavioural studies revealed several angiotensin (Ang) peptides, including Ang II and Ang IV, to participate in learning and memory processes but responsible mechanisms are unclear. *In vitro* studies demonstrated that important parts of signalling from AT1 receptor are increases in activity of MAP kinases, transcriptional factors, and the synthesis of several proteins. Cognitive effects of Ang IV found in behavioural studies were subsequently confirmed by their association with several neurotransmitters and neuropeptides known to be involved in memory formation and glucose metabolism. This review discusses the participation of angiotensin receptors in the cognitive processes.

Key words: angiotensins, angiotensin receptors, learning, memory, brain.

WSTĘP

Zapamiętywanie, przechowywanie i odtwarzanie danych należą do podstawowych procesów psychicznych. Badania układu nerwowego w zakresie procesów poznawczych skupiają się na poszukiwaniu struktur i mechanizmów odpowiedzialnych za uczenie się i pamięć oraz czynników, które te procesy mogą modyfikować. Szeroki zakres tych badań wykracza również poza układ nerwowy obejmując wzajemne oddziaływania z innymi systemami i ich wpływ na czynności umysłowe. Badania anatomiczne wykazały, że konsolidacja różnych typów pamięci zależy od aktywności i sprawności specyficznych regionów mózgu, m.in. hipokampa, jądra migdałowego, prążkowie i kory przedczołowej [1]. W obrębie tych struktur opisano neurotransmitery i neuromodulatory zaangażowane w procesy poznawcze, m.in. acetylocholinę, dopaminę, glutaminian, noradrenalinę, serotoninę, kwas γ -aminomasłowy, angiotensynę IV, somatostatynę, substancję P, wazopresynę i oksytocynę. Udział w formowaniu pamięci przypisuje się również insulinie, która reguluje przemiany energetyczne w neuronach i astrocytach oraz syntezę niektórych neuroprzekaźników, głównie dopaminy, serotoniny, kwasu γ -aminomasłowego i kwasu glutaminowego [68]. Jednym z najlepiej opracowanych na poziomie molekularnym i komórkowym modeli uczenia się i pamięci jest długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (LTP – *long term potentiation*) [52]. Proces ten jest odpowiedzią komórki na kaskadę sygnałów wyzwalaną po pobudzeniu niektórych receptorów postsynaptycznych, np. receptorów glutaminianowych typu NMDA i prowadzi do utrwalenia sieci połączeń pomiędzy neuronami i modyfikacji plastyczności neuronalnej. Kodowanie informacji jest procesem zależnym od czasu i obejmuje 2 fazy: pamięć krótkotrwałą (STM – *short term memory*), która trwa kilka minut i pamięć długotrwałą (LTM – *long term memory*) utrzymującą się kilka dni [35]. Zmiana pamięci krótkotrwałej w długotrwałą wymaga biochemicznych i strukturalnych modyfikacji w obrębie neuronów. Formowanie pamięci krótkotrwałej obejmuje modyfikacje istniejących już białek i połączeń synaptycznych. Zapis danych na czas dłuższy niż kilka minut wymaga bardziej złożonych procesów, bowiem związany jest on ze wzrostem ekspresji genów, syntezą nowych białek i formowaniem nowych synaps [35]. Podstawą tych zmian w biologii komórki są specyficzne mechanizmy sygnalizacyjne opierające się na aktywności kinaz i fosfataz oraz czynników transkrypcyjnych. Badania ostatnich 15 lat z użyciem inhibitorów enzymów wykazały, że kluczowymi ogniwami mechanizmu konsolidacji pamięci są: kinaza białkowa C (PKC – *protein kinase C*), kinaza białkowa A (PKA – *protein kinase A*), kinazy MAP (MAPK – *mitogen activated protein kinase*) i czynniki transkrypcyjne, tj. AP-1 (*activator protein-1*), CREB (*cAMP – response element binding protein*) i STAT (*signal transducers and activators of transcription*) [1, 5]. Przekazywanie sygnału przez kinazy i czynniki transkrypcyjne zwiększa syntezę białek strukturalnych i receptorowych, kanałów jonowych, neuroprzekaźników i neuromodulatorów, reguluje adhezję komórkową z jednoczesnym formowaniem nowych synaps oraz czynność elektryczną i chemiczną neuronów w regionach mózgu związanych z procesami uczenia się i pamięci.

FUNKCJE UKŁADU RENINA – ANGIOTENSYNA W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM (OUN)

Układ renina – angiotensyna jest kaskadą enzymatyczną, której główny produkt – angiotensyna II reguluje podstawowe funkcje organizmu związane z czynnością systemu sercowo-naczyniowego, podtrzymywaniem ciśnienia krwi, gospodarką wodno-elektrolitową oraz aktywnością seksualną [17, 41]. Angiotensyna II jest prekursorem innych fizjologicznie występujących angiotensyn, takich jak: angiotensyna III, IV, (1-7) i (3-7), które powstają przy udziale aminopeptydazy A i N [63]. Wszystkie angiotensyny są biologicznie czynne i różnią się występowaniem w tkankach i powinowactwem do receptorów. Badania w obrębie mózgu wykazały obecność wszystkich elementów układu renina – angiotensyna oraz receptorów AT1, AT2 i AT4 w OUN [24]. Ośrodkowe działanie angiotensyny II wiąże się z regulacją pragnienia i łaknienia, stymulacją wydzielania hormonów w mózgu, głównie wazopresyny, hormonów adrenokortykotropowego i luteinizującego oraz zwiększania ciśnienia krwi przez pobudzanie neuronów adrenergicznych w polu końcowym rdzenia kręgowego. Obok klasycznych funkcji w OUN, układ renina – angiotensyna bierze udział w procesach uczenia się i pamięci. Liczne badania behawioralne wykazały, że stymulacja receptorów AT1, AT2 i AT4 może ułatwiać uczenie się i konsolidację pamięci [8, 9, 38, 42]. Z tego względu analiza molekularnych podstaw procesów poznawczych zachodzących z udziałem tych receptorów wydaje się w pełni uzasadniona. Również badania z użyciem radioligandów wykazały duże zagęszczenie receptorów angiotensynowych, zwłaszcza AT4, w strukturach mózgu ściśle związanych z pamięcią [14, 3].

Angiotensyna II reguluje podstawowe procesy fizjologiczne przez stymulację receptorów AT1 i AT2. Receptory AT zbudowane są z 3-krotnie glikozylowanego łańcucha peptydowego złożonego z 359 aminokwasów w receptorze AT1 i 363 aminokwasów w receptorze AT2. Receptor AT przenika 7-krotnie błonę komórkową tworząc po 3 zewnątrz- i 3 wewnątrzkomórkowe pętle. Pierwsza wewnątrzkomórkowa pętla łączy się z białkiem G, które reguluje proces tworzenia sygnału wewnątrzkomórkowego [54]. Mimo zbliżonej długości łańcucha białka receptorowego, receptor AT1 i AT2 u człowieka wykazują jedynie 34% podobieństwo. U gryzoni opisano 2 podtypy receptora AT1: AT_{1A} i AT_{1B} o wysokiej (94%) homologii [24].

MECHANIZM PRZEKAZYWANIA SYGNAŁU OD RECEPTORA AT1 I JEGO UDZIAŁ W PROCESACH POZNAWCZYCH

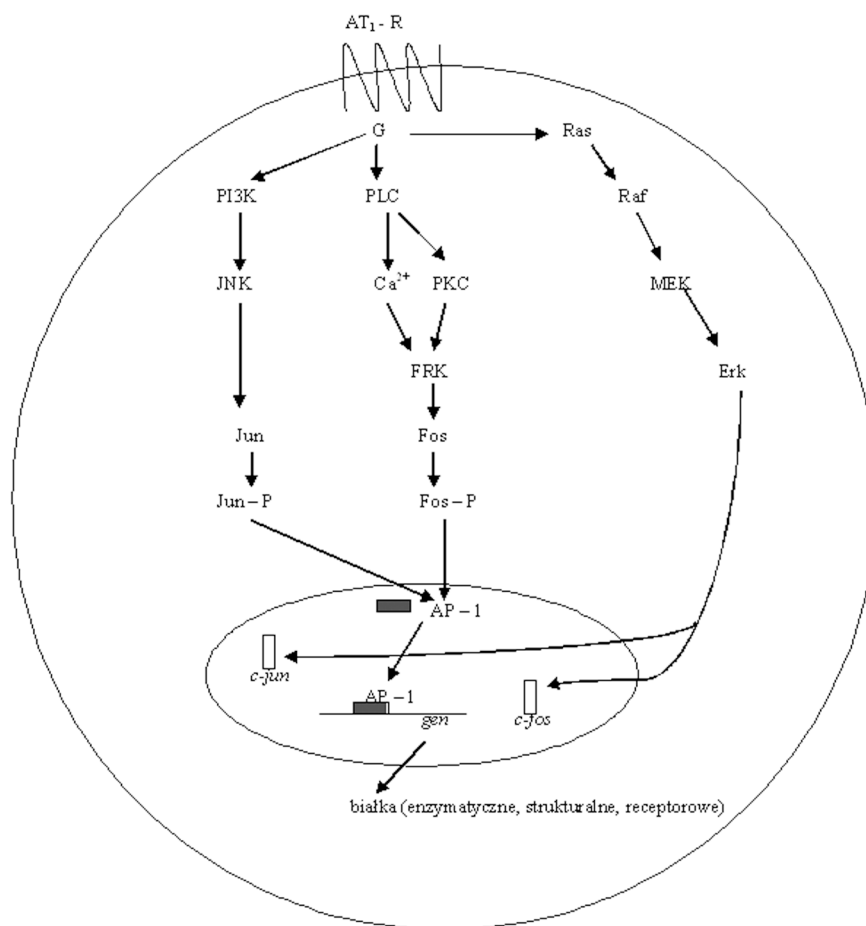
Większość efektów angiotensyny II w OUN inicjowanych jest przez pobudzenie receptora AT1 zlokalizowanego w neuronach w obrębie podwzgórza i pnia mózgu [27, 64, 4]. Poza tym działanie to obejmuje także stymulację szlaków noradrenergicznych, dopaminergicznych i glutaminianergicznych [56, 69]. Pobudzenie receptora AT1 może

uruchomić co najmniej 5 różnych mechanizmów sygnalizacyjnych, które regulują komórkowe i funkcjonalne efekty angiotensyny II w sercu, nerkach i mięśniówce naczyń. W przekazywaniu sygnału uczestniczą fosfolipaza A₂, fosfolipaza C, fosfolipaza D, cyklaza adenylanowa i kanały wapniowe [17]. Z badań *in vitro* wynika, że mechanizmy przekazywania sygnału od receptora AT1 w neuronach są podobne do tych w tkankach nieneuronalnych i wywołują podobne efekty [57]. Pobudzenie receptora AT1 w mózgu stymuluje wzrost aksonów i dendrytów, adhezję komórek oraz aktywność elektryczną i chemiczną neuronów. Procesy te mogą być kluczowe w procesach poznawczych.

Dobrze poznany mechanizm sygnalizacyjny uruchamiany w wyniku pobudzenia receptora AT1 jest stymulowany przez białko G hydroliza bisfosforanu fosfatydyloinozytolu do trifosforanu inozytolu i diacyloglicerolu przez fosfolipazę C z jednoczesnym uwolnieniem jonów wapniowych Ca²⁺ z zasobów wewnątrzkomórkowych i aktywacją kinaz zależnych od wapnia, tj. kinazy białkowej C i zależnej od kalmoduliny kinazy białkowej typu II (CaMKII) [57, 15]. Z kolei fosfolipaza A₂ i fosfolipaza D, aktywowane przez kinazę białkową C, degradowały fosfolipidy komórkowe do arachidonianów i kwasów tłuszczowych [53]. Angiotensyna II wywołuje zarówno krótkotrwałe, jak i długotrwałe zmiany w fizjologii neuronów. Zmiany krótkotrwałe dotyczą regulacji przepływu jonów potasowych i wapniowych przez specyficzne kanały potasowe i wapniowe [58] (ryc. 2). Zmiany aktywności błonowych kanałów jonowych decydują o częstoci potencjału czynnościowego i czasie jego trwania [57]. Wykazano, że angiotensyna II wiążąc się z receptorem AT1 stymuluje przepływ jonów wapniowych i hamuje aktywność kanałów potasowych typu A i kanałów potasowych o właściwościach prostujących [58]. Analizy farmakologiczne, biofizyczne i molekularne wykazały, że w indukowanym przez angiotensynę zahamowaniu przepływu jonów uczestniczą bezpośrednio podjednostki kanałów Kv2.2 i Kv1.4 [47, 25]. Powyższe zmiany nie występują po zablokowaniu receptora AT1 przez losartan [59]. Potwierdza to udział receptora AT1 w modulowaniu potencjału czynnościowego w neuronach. Stymulacja lub inhibicja przepływu jonów przez błonę komórkową oraz oddziaływanie na kanały jonowe za pośrednictwem receptorów związanych z białkiem G mogą zachodzić przez bezpośrednie sprzęgnięcie jednostki białka G z kanałem jonowym lub złożony mechanizm enzymatyczny z udziałem kinaz i fosfataz [44]. Analiza wewnątrzkomórkowych mechanizmów uczestniczących w zmianie przepływu jonów potasu i wapnia przez angiotensynę II wskazuje, że jest to proces zależny od jonów wapniowych. Stymulujący wpływ angiotensyny II na przepływ Ca²⁺ jest znoszony po zahamowaniu aktywności kinazy białkowej C przez kalfostynę C [59]. Aktywatory PKC, tj. estry forbolu, hamują przepływ jonów przez kanały potasowe typu A [47]. Podobny mechanizm reguluje przepływ jonów przez kanały potasowe o właściwościach prostujących [60]. Dodatkowo wykazano, że ruch tych jonów przez kanały potasowe jest zależny od aktywności CaMKII. Całkowite zahamowanie aktywności CaMKII znosi wpływ angiotensyny II na czynność kanałów potasowych prostujących. Opisane zmiany w przepływie jonów potasowych i wapniowych zwiększają częstotliwość powstawania potencjału czynnościowego, tym samym wzrost aktywności neuronów [57].

Poza modulacją aktywności elektrycznej neuronów, angiotensyna II wywołuje również zmiany długoterminowe, które decydują o strukturze komórek i tkanek oraz ich aktywności chemicznej. Receptor AT1 w tkankach obwodowych zwiększa aktywność kinaz białkowych, co prowadzi do wzrostu ekspresji genów i syntezy nowych białek [67, 7] (ryc. 1). Wszystkie efekty angiotensyny II w OUN, w tym wpływ na procesy poznawcze, są ściśle związane z powstawaniem nowych białek [46]. Zwiększenie ekspresji genów i syntezy białka za pośrednictwem aktywnego receptora AT1 może zachodzić za pośrednictwem mechanizmów zależnych lub niezależnych od białka G. Przykładem zmian długotrwałych w mózgu jest stymulujący wpływ angiotensyny II na neurony noradrenergiczne [51]. Duże zagęszczenie receptorów AT1 w tych neuronach wykazano w strukturach pnia mózgu. Domózgowe podanie angiotensyny II nasila neurotransmisję z udziałem noradrenaliny, czego efektem jest wzrost ciśnienia krwi. Badania behawioralne wykazały, że stymulacja neuronów noradrenergicznych i dopaminergicznych za pośrednictwem receptora AT1 poprawia funkcje poznawcze [51]. Inkubacja neuronów noradrenergicznych z angiotensyną II zwiększa aktywność hydroksylazy tyrozyny i β -hydroksylazy dopaminy [67, 22]. Zmiany te nie zachodzą w obecności blokerów receptora AT1 i inhibitorów kinaz z grupy MAP [23]. Angiotensyna II zwiększa aktywność kinazy Erk w sposób zależny od białek Ras i Raf, ekspresję genów *c-fos* i *c-jun* oraz syntezę białek Fos i Jun [65, 21]. Białka Fos i Jun dimeryzują tworząc czynnik transkrypcyjny AP-1 [34]. Aktywny czynnik transkrypcyjny AP-1 łączy się ze specyficznymi miejscami na genach promotorowych zwiększając syntezę mRNA i białek enzymatycznych. Ekspresja genów *c-fos* i *c-jun* oraz aktywacja czynnika AP-1 w mózgu jest ściśle związana z plastycznością neuronalną i procesami formowania pamięci [34, 49]. Aby wytworzyć aktywny kompleks AP-1, białka Fos i Jun ulegają fosforylacji, w której uczestniczą kinazy FRK i JNK. W badaniach *in vitro* angiotensyna II zwiększa aktywność kinaz JNK i FRK, ale mechanizm tego procesu nie jest do końca poznany [30]. Prawdopodobnie aktywacja kinazy FRK jest zależna od jonów wapnia, a więc mogą w niej uczestniczyć zależne od wapnia kinazy PKC i CaMKII. Aktywność kinazy JNK nie zależy od jonów wapniowych, a mechanizm fosforylacji tego białka opiera się na oddziaływaniu angiotensyny II na kinazę PI3K [30].

Komunikacja między neuronami, która jest podstawą aktywności umysłowej, inicjuje również ekspresję genów niezbędnych do syntezy specyficznych cząstek warunkujących stabilne połączenia między neuronami [34]. Według Wrighta i wsp. [64] cząsteczki macierzy zewnątrzkomórkowej oraz cząsteczki adhezyjne stabilizują połączenia neuronalne, regulują morfologię komórek i organizację cytoszkieletu, co wpływa na przenoszenie informacji przez błony komórkowe. W oddziaływaniach komórka – komórka i komórka – macierz uczestniczą proteoglikany, glikoproteiny oraz cząsteczki adhezyjne. W rozwijającym się i dojrzałym mózgu występują związane z macierzą glikoproteiny: laminina, tenascyna, witronektyna, trombospondyna, fibronektyna, kolagen typu IV oraz proteoglikany: chondroityno-siarczanowe (agrekana, brewikana, neurokana, fosfakana, wersikana) i heparano-siarczanowe (syndekana-3 i testikana) [63]. W świetle dotychczasowych badań ich rola w mózgu ogranicza się do stabilizacji połączeń neuronalnych, a więc wpływa na plastyczność neuronalną [1, 33]. Składnikami błon komórkowych w



RYCINA 1. Wewnątrzkomórkowe mechanizmy sygnalizacyjne w odpowiedzi na stymulację receptora AT1 (omówienie procesu i objaśnienie skrótów w tekście)

mózgu są liczne cząsteczki adhezyjne, m.in. integryny, kadheryny, selektyny i neuronalne cząsteczki adhezji komórkowej (NCAM – *neural cell adhesion molecules*) [35, 60, 37, 39]. Badania *in vitro* na neuronach hipokampu wykazały, że cząsteczki adhezyjne uczestniczą w powstawaniu i podtrzymywaniu LTP [53]. Inkubacja tych neuronów z przeciwciałami przeciwko integrynom i kadherynom uniemożliwia LTP [61].

Dotychczasowe badania nie wykazały bezpośredniego wpływu angiotensyny II na syntezę glikokoniugatów w mózgu, ale takiej możliwości nie można wykluczyć. Stymulacja receptora AT1 zwiększa znacząco syntezę *de novo* proteoglikanów w komórkach mięśniowych naczyń krwionośnych. Figueroe i wsp. wykazali, że angiotensyna II w stężeniu 1 μ M zwiększa inkorporację [3 H]glukozy do łańcucha glikozoaminoglikanowego [20]. Losartan w stężeniu 2 μ M całkowicie hamuje stymulowaną przez angiotensynę syntezę proteoglikanów, co sugeruje udział receptora AT1

w tym procesie. Zwiększenie syntezy proteoglikanów przez angiotensynę II wiąże się z jej udziałem w przemodelowaniu tkanek i przebudowie cytoszkieletu [20]. W obrębie tkanek nieneuronalnych zmiany te są podłożem procesów patologicznych [7]. Dotyczy to głównie układu krążenia, gdzie zwiększona ekspresja glikokoniugatów prowadzi do przerostu naczyń krwionośnych i wiązania lipoprotein o niskiej gęstości (LDL – *low density lipoproteins*) [20].

W mózgu zmiany te mogą mieć inny przebieg. Syntezowane przez astrocyty proteoglikany i glikoproteiny wydzielane są do przestrzeni międzykomórkowej i wchodzi w skład sieci perineuronalnej [45, 64]. Te siatkowate struktury otaczają perikariony i dendryty, regulują wzrost zakończeń nerwowych i biorą udział w procesach plastyczności neuronalnej [45, 63]. Prawdopodobnie pełnią rolę ochronną w chorobach neurodegeneracyjnych i zapalnych. Molekularne mechanizmy stymulacji syntezy proteoglikanów przez angiotensynę II nie są w pełni poznane. Badania enzymatyczne z użyciem inhibitorów wykazały, że w procesie tym uczestniczy kinaza białkowa C [20]. Poza PKC, w procesie modulacji macierzy pozakomórkowej i cytoszkieletu przez angiotensynę uczestniczą kinazy FAK (FAK – *focal adhesion kinases*) [7, 62, 64]. Angiotensyna II stymuluje aktywację FAK przez kinazy PI3K, co powoduje przeniesienie tych kinaz w okolice błony komórkowej i połączenie z integrzynami [7]. Kinazy FAK fosforylują białka paksilinę i tallinę, które uczestniczą w regulacji morfologii komórki. Według Wrighta i wsp. mechanizm ten jest kluczowy w regulacji połączeń synaptycznych w mózgu [64].

Zwiększenie ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę składników macierzy zewnątrzkomórkowej może zachodzić za pomocą dwóch mechanizmów. Pierwszy z nich, z udziałem kinaz MAP, został już opisany. Angiotensyna II, poprzez receptor AT1 prowadzi do fosforylacji kinaz z rodziny Janus, m.in. kinazy Jak2 i Tyr2 [7]. Połączenie Jak2 z receptorem AT1 zależne jest od aminokwasowej sekwencji YIPP na końcu COOH wewnątrzkomórkowej domeny receptora AT1. Kinaza Jak2 łączy się z cząsteczką STAT1 przez „dok białkowy” p59^{Fyn}, co prowadzi do jej fosforylacji i przeniesienia czynnika transkrypcyjnego do jądra komórkowego [7]. Droga przenoszenia sygnału Jak2 – STAT1 może więc wpływać na aktywność genów odpowiedzialnych za wzrost komórek, remodeling cytoszkieletu i syntezę cząsteczek macierzy zewnątrzkomórkowej [7, 17].

Pobudzenie neuronów w procesach uczenia się i pamięci stymuluje również aktywność metaboliczną astrocytów. Komórkom tym przypisuje się głównie funkcje troficzne. Sumners i wsp. wykazali, że wychwyt glukozy może zależeć od angiotensyny II w hodowli astrocytów z okolic podwzgórza i pnia mózgu [62]. Proces ten reguluje receptor AT1 i kinaza białkowa C. Inkubacja angiotensyny II z losartanem i inhibitorami PKC w hodowli astrocytów zmniejsza pobieranie 2-deoksy-[³H]glukozy, co potwierdza udział receptora AT1 i związanych z nim mechanizmów sygnalizacyjnych [62]. Angiotensyna II zwiększa syntezę mRNA dla transporterów glukozy GLUT-1, a efekt ten hamuje aktywność D i cykloheksimid. Opisane zjawisko może mieć w mózgu dvojakić znaczenie, co zależy od kierunku metabolizmu glukozy. Po pierwsze, angiotensyna reguluje troficzne właściwości astrocytów. Glukoza stanowi główne źródło energii w mózgu. Indukowana steptozotocyną hipoglikemia osłabia potencjał postsynaptyczny

(EPSP) w regionie CA1 hipokampu i hamuje powstawanie LTP [62]. Badania *in vitro* wykazały, że powstający w astrocytach pirogronian i mleczan jest źródłem energii dla neuronów podczas transmisji synaptycznej i indukcji LTP [32]. Po drugie, proces ten pośrednio wpływa na aktywność neurosekrecyjną neuronów. Powstająca w astrocytach z pirogronianu glutamina przenoszona jest przez transportery glutaminowe do sąsiadujących neuronów i jest wyjściowym substratem do syntezy glutaminianu [48]. Dotychczasowe dane o udziale angiotensyny, insuliny, glukozy i glutaminianu w procesach poznawczych tworzą ciekawy ciąg zależności, jednak prace dotyczące tych zależności są nieliczne. Stymulacja receptora AT1 związana jest z aktywacją kinaz białkowych i czynników transkrypcyjnych, czego wynikiem w różnych tkankach, również w mózgu, jest ekspresja określonych genów i synteza nowych białek.

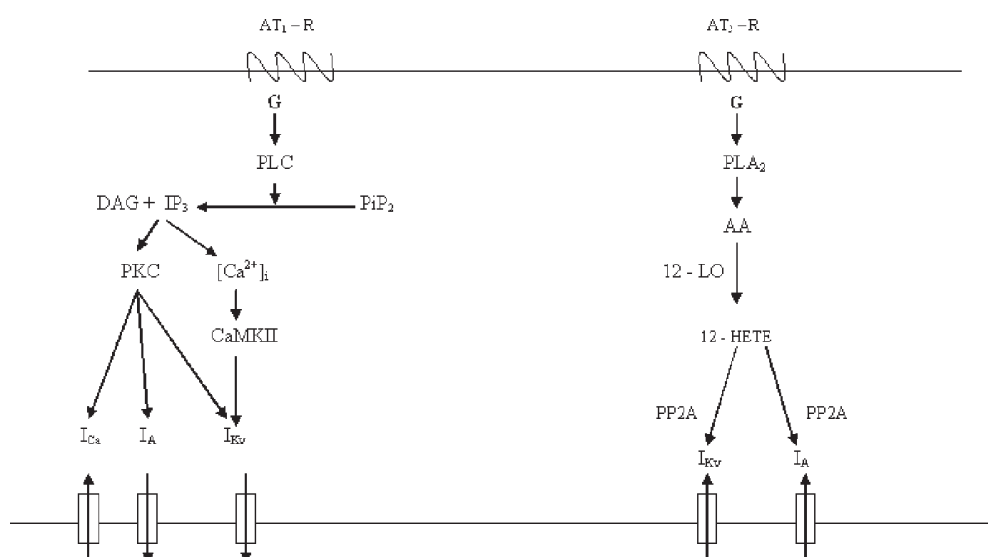
ROLA RECEPTORA AT2 W ROZWOJU I AKTYWNOŚCI NEURONÓW

Większość efektów układu renina – angiotensyna odnosi się do receptora AT1, ponieważ występuje on najliczniej w dojrzałych tkankach. Angiotensyna II wykazuje duże powinowactwo do receptora AT2, który najliczniej występuje w tkankach płodowych, a jego ekspresja w tkankach dojrzałych jest ograniczona do niektórych części mózgu, serca, mięśniówki macicy i gruczołów nadnerczy [29]. Największe zagęszczenie receptora AT2 w mózgu zanotowano w środkowo-grzbietowym jądrze wzgórza, przegrodzie bocznej i brzusznej oraz miejscu sinawym, a jego funkcja nie wydaje się być związana z regulacją ciśnienia krwi, pragnienia i sekrecją wazopresyny. Zwiększona ekspresja receptora AT2 w tkankach płodowych wiąże się z jego udziałem w procesach rozwoju i różnicowania tkanek. W wyniku pobudzenia receptora AT2, w przeciwieństwie do AT1, dochodzi do zahamowania wzrostu komórek, nasilenia ich różnicowania i apoptozy, rozkurczu naczyń krwionośnych, regulacji transportu sodu oraz przepływu jonów wapniowych i potasowych przez kanały jonowe [16].

Mimo przeciwnego wpływu angiotensyny II w tkankach obwodowych, badania behawioralne z zastosowaniem antagonistów receptorów AT1 i AT2 potwierdziły, że receptor AT2 uczestniczy w procesach poznawczych u szczurów [8]. Zjawisko to wydaje się być interesujące z uwagi na znaczną odrębność mechanizmów sygnalizacyjnych. Dotychczas poznano dosyć dobrze trzy kaskady enzymatyczne, które korelują z odpowiedzią komórkową i funkcjonalną w narządach docelowych. Wiadomo, że receptor AT2 hamuje proliferację komórek i stymuluje apoptozę [28, 29]. W mechanizmach uczestniczących w zahamowaniu wzrostu przez receptor AT2 biorą udział fosfatazy tyrozynowe i fosfatazy serynowo-treoninowe. Z receptorem AT2 związane są trzy fosfatazy, które interferują z kaskadą ERK: MAPKP-1 (MAPKP-1 – *mitogen activated protein kinase phosphatase-1*), PP2A (PP2A – *protein phosphatase 2A*) i SHP-1 (SHP-1 – *SH2 domain-containing phosphatase-1*) [6, 20, 29]. Wynikiem tego procesu jest defosforylacja i inaktywacja cząstek STAT, która prowadzi do zmniej-

szenia ekspresji genów *c-fos* i syntezy białka Fos [29]. Badania wykazały, że receptor AT2 wpływa hamująco na wszystkie komponenty kaskady związanej z ERK oraz przeszkadza w autofosforylacji kinaz tyrozynowych [6]. Z zahamowaniem aktywności kinaz białkowych wiąże się również proapoptotyczne działanie receptora AT2. Ważnym ogniwem sygnalizacji po pobudzeniu receptora AT2 jest nasilenie syntezy tlenku azotu i cGMP [55]. Tlenek azotu okazał się ważnym czynnikiem stymulującym rozwój neurytów i różnicowanie się komórek nerwowych w mózgu. Działanie to potwierdzono również na liniach komórkowych PC12W i NG108-15 [29].

Badania behawioralne wykazały także, że stymulacja receptora AT2 wpływa na zachowanie zwierząt doświadczalnych, reguluje odruch pragnienia i aktywność ruchową [24]. Prace ostatnich kilku lat potwierdziły również udział receptora AT2 w procesach poznawczych. Podstawy molekularne efektów pobudzenia receptora AT2 w OUN nie są w pełni wyjaśnione. Jaka jest więc droga przepływu sygnału z receptora AT2 do wnętrza komórki, która stymuluje aktywność poznawczą? Mechanizmy sygnalizacyjne za pośrednictwem receptora AT2 w neuronach i w tkankach nieneuronalnych są podobne. W mózgu, szlaki sygnalizacyjne związane z tym receptorem mają zasadnicze znaczenie w rozwoju tkanki mózgowej i późniejszej komunikacji neuronalnej [29]. Po pierwsze, stymulacja receptora AT2 w rozwijającym się mózgu sprzyja rozwojowi włókien nerwowych i różnicowaniu neuronów. Wykazano, że w komórkach NG108-15 angiotensyna II nasila formowanie mikrotubuli i rozwój wypustek nerwowych. Stymulowany przez receptor AT2 rozwój komórek nerwowych i ich różnicowanie zachodzi



RYCINA 2. Wewnątrzkomórkowy mechanizm regulacji przepływu jonów wapnia i potasu przez kanały jonowe za pośrednictwem receptorów AT1 i AT2, omówienie procesu i objaśnienie skrótów w tekście

prawdopodobnie przez wzrost produkcji tlenu azotu [29]. Endogenne tlenek azotu, który powstaje w odpowiedzi na pobudzenie receptora AT₂, jest ważnym ogniwem szlaku sygnalizacyjnego, który może regulować wewnątrzkomórkowy poziom jonów wapniowych oraz fosforylację białek [7]. Prawdopodobnie może on stymulować kinazę ERK. Zjawisko to obserwuje się w komórkach mięśniówki naczyniowej, nie potwierdzono tego jednak w neuronach [7]. Aktywny receptor AT₂ reguluje również czynność kanałów jonowych i ruch jonów przez błonę komórkową neuronu, dając przeciwstawne do receptora AT₁ efekty w przepływie jonów potasowych przez kanały A i kanały o działaniu prostującym (ryc. 2). W komórkach NG108-15 zanotowano również zatrzymanie przepływu jonów wapniowych przez kanały wapniowe typu T [12]. W przypadku receptora AT₂, czynność kanałów potasowych nie zależy od mechanizmu charakterystycznego dla receptora AT₁ [36]. Otwarcie tych kanałów nie wymaga więc hydrolizy fosfatydyloinozytolu, formowania IP₃ i aktywacji kinazy białkowej C. Jest to zgodne z ogólnie przyjętym założeniem, że receptor AT₂ nie stymuluje hydrolizy fosfatydyloinozytolu i aktywności PKC ani w neuronach, ani w innych tkankach [59]. Badania w hodowlach neuronalnych wskazują na udział fosfodiesterazy i fosfatazy białkowej 2 w regulacji przepływu jonów [59]. Pewny jest fakt, że regulowany przez receptor AT₂ wzrost przepływu jonów potasowych zależy od białka G. Poddanie neuronów w warunkach *in vitro* działaniu toksyny krztuśca lub przeciwciał anti-Gi całkowicie hamuje ruch jonów [36, 70, 71]. Sumners i wsp. wykazali, że pobudzenie receptora AT₂ w hodowli neuronów stymuluje aktywność fosfolipazy A₂, a w konsekwencji rozkład fosfolipidów komórkowych i zwiększenie poziomu kwasu arachidonowego [57, 58, 59]. Kwas arachidonowy i jego metabolity są znanymi modulatorami przepływu jonów potasowych przez błonę komórkową. Wyniki badań zespołu Sumnersa wskazują, że stymulujący wpływ angiotensyny II na przepływ jonów potasu przez kanały prostujące zależy od kwasu arachidonowego; 12-lipooksygenazy, która go rozkłada, oraz produktu tej reakcji – kwasu 12-(s)-hydroksy-(5Z, 8Z, 10E, 14Z)-eikozatetraenowego [59]. Mechanizm ten prawdopodobnie jest odpowiedzialny za czynność kanałów potasowych typu A.

Nie jest on jedynym mechanizmem regulującym ten proces. Zhu i wsp. oraz Kang i wsp. wykazali, że stymulowany przez angiotensynę II i receptor AT₂ przepływ jonów zależy również od fosfatazy białkowej 2A [36, 70, 71]. Inhibicja tego enzymu zatrzymuje całkowicie przepływ jonów potasowych zwiększony przez kwas arachidonowy, ale nie wpływa na syntezę tego kwasu wywołaną pobudzeniem receptora AT₂ [70]. Zhu sugeruje, że w regulacji przepływu jonów potasowych ważną funkcję pełnią kanały Kv2.2, które uczestniczą także w mechanizmach związanych z receptorem AT₁ [70, 71]. Powyższy mechanizm sygnalizacyjny może być jednym z wielu sposobów regulacji czynności kanałów jonowych w neuronach. Możliwe jest także związanie białka G z podjednostkami kanału w odpowiedzi na pobudzenie receptora AT₂. Jakie jest znaczenie opisanego procesu w fizjologii tkanki nerwowej i procesów poznawczych? Pytanie to dotyczy funkcjonalnego znaczenia stymulowanych przez receptor AT₂ zmian w przepływie jonów i aktywności neuronalnej. Zwiększony przepływ jonów potasowych przez kanały typu A i kanały o właściwościach prostujących skraca czas trwania potencjału czynnościowego i jednocześnie zwiększa aktywność komórek nerwowych [58, 59].

Dokładne poznanie funkcji receptora AT2 i mechanizmów przekazywania sygnałów za jego pośrednictwem w dojrzałym mózgu może potwierdzić udział angiotensyny II jako neuromodulatora w procesach poznawczych.

RECEPTOR AT4

Jednym z największych sukcesów w badaniach nad rolą angiotensyn w procesach poznawczych było odkrycie udziału angiotensyny IV w uczeniu się i konsolidacji pamięci. W 1989 roku jako pierwsi wykazaliśmy, że domózgowe podanie angiotensyny IV istotnie poprawia pamięć u szczurów [9]. Spostrzeżenie to zostało wielokrotnie potwierdzone m.in. przez Wrighta i wsp. [64] i Albistona i wsp. [2, 3]. W dwóch modelach amnezji u szczurów, indukowanej chemicznie i chirurgicznie, stymulacja receptora AT4 znacznie poprawia pamięć i zdolności poznawcze u zwierząt w testach behawioralnych.

Angiotensyna IV definiowana była przez szereg lat jako nieaktywny biologicznie produkt rozpadu angiotensyny II. Badania farmakologiczne i molekularne z użyciem radioligandów wykazały, że peptyd ten wiąże się z dużym powinowactwem (1–10 nM) ze specyficznym receptorem oznaczonym jako AT4 [2, 3]. Nasiloną ekspresję receptora AT4 zaobserwowano w płatach czołowych, śródmózgowiu, jądrze Meynerta, korze nowej i polach CA1 i CA3 hipokampu, co może wskazywać ścisły związek angiotensyny IV i receptora AT4 z funkcjami poznawczymi [14]. W wyniku szczegółowej analizy budowy i lokalizacji receptora AT4 odrzucono początkową tezę o jego strukturalnym podobieństwie do receptorów AT1 i AT2. Angiotensynę IV wiąże glikoproteina o m.c. 165 kDa, która ma tylko jeden region przezbłonowy. Analiza biochemiczna i farmakologiczna przeprowadzona przez Albistona i wsp. określiła receptor AT4 jako aminopeptydazę błonową, której aktywność reguluje insulina (IRAP – *insulin regulated aminopeptidase*) [3]. Komórki transfekowane cDNA dla IRAP wiążą z dużym powinowactwem angiotensynę IV [3]. Zarówno ekspresja mRNA, jak i synteza IRAP w mózgu są identyczne z rozmieszczeniem miejsc wiążących angiotensynę IV.

Jaki jest więc udział tego nietypowego receptora angiotensynowego w procesie uczenia się i pamięci? Badania z wykorzystaniem potencjalnych inhibitorów i substratów IRAP wykazały, że aktywność tego enzymu może mieć kluczowe znaczenie w procesach poznawczych. Substraty IRAP – wazopresyna, somatostatyna i cholecystokina-8 w testach behawioralnych ułatwiają uczenie się gryzoni [40]. Usprawnienie procesów poznawczych przez domózgowe podanie angiotensyny IV lub jej analogów może być przynajmniej częściowo efektem ochrony neuroaktywnych peptydów przed rozkładem enzymatycznym [3]. Agoniści receptora AT4, angiotensyna IV i LVV-hemorfina 7, łącząc się z miejscem aktywnym IRAP, całkowicie hamują jego aktywność enzymatyczną [2]. Dokładna analiza ekspresji IRAP w komórkach wrażliwych na insulinę wykazała, że enzym ten pierwotnie występuje w pęcherzykach post-endosomalnych i sieci *trans*-Golgi, które zawierają zależny od insuliny transporter glukozy GLUT4. W mózgu rozmieszczenie IRAP jest podobne do lokalizacji GLUT4 i

koncentruje się głównie w hipokampie i korze nowej [3]. W odpowiedzi na insulinę, pęcherzyki zawierające GLUT4 i IRAP przemieszczają się w kierunku błony komórkowej i łączą się z nią. Mechanizm tego zjawiska jest podobny do uwalniania neurotransmiterów w synapsie nerwowej [11]. Wspólna lokalizacja IRAP i GLUT4 w tym samym neuronie i ich podobna reakcja na insulinę może sugerować udział tych cząstek w formowaniu pamięci. Nie wiadomo, czy zahamowanie aktywności IRAP przez angiotensynę IV zwiększa czynność transporterów GLUT4, ale jest to prawdopodobne [3]. Nie ulega jednak wątpliwości, że glukoza może warunkować aktywność neuronów i syntezę neurotransmiterów uczestniczących w procesach poznawczych, np. acetylocholiny [3]. Według Lee i wsp. angiotensyna IV zwiększa wydzielanie acetylocholiny, prawdopodobnie przez swój wpływ na aktywność IRAP [43]. Podsumowując, modulacja IRAP i GLUT4 przez angiotensynę IV może poprawiać zdolności poznawcze poprzez zwiększenie okresu półtrwania endogennych neuropeptydów zwiększających pamięć oraz regulację transportu i metabolizmu glukozy [3]. Niezależnie od tego, uwagę skupia fakt, że angiotensyna IV może regulować mechanizm związany z kinazami MAP. Handa i wsp. wykazali, że w hodowli cholinergicznym komórek linii Sn56 angiotensyna IV zwiększa aktywność kinaz MAP i czynników transkrypcyjnych [26, 3]. Dokomorowe podanie angiotensyny IV stymuluje ekspresję genu *c-fos* w polach CA1 i CA3 hipokampu. Potwierdzono również, że stymulacja tego receptora w hipokampie zwiększa transmisję synaptyczną i indukuje LTP, co wiąże się z bezpośrednim udziałem w plastyczności neuronalnej [41].

PODSUMOWANIE

Badania behawioralne i biochemiczne procesów poznawczych przyniosły duży postęp wiedzy w tej dziedzinie. Poznano regiony mózgu odpowiedzialne za uczenie się i pamięć oraz szereg czynników endo- i egzogennych, które mogą modyfikować te procesy. Odkrywane są stopniowo poszczególne elementy złożonego mechanizmu molekularnego związanego z konsolidacją pamięci. Znany jest mechanizm przekazywania sygnału z receptorów związanych z czynnościami umysłowymi, od jego rozpoznania przez komórki i przetworzenia przy udziale przekaźników do zmiany ekspresji genów, syntezy białek i kodowania informacji. W szlaku prowadzącym do indukcji aktywności genów regulujących syntezę „białek pamięci” głównym ogniwem jest grupa kinaz MAP, za pośrednictwem których jest przekazywany sygnał komórkowy bezpośrednio do jądra komórkowego, aktywuje ona czynniki transkrypcji STAT, CREB i AP-1 oraz zwiększa ekspresję genów *c-fos* i *c-jun*. W ostatnich latach badania dostarczyły również dowodów na to, że angiotensyna II i IV mogą ułatwiać uczenie się i zapamiętywanie. Pomimo znacznych osiągnięć w badaniach nad rolą angiotensyn na poziomie komórki, niewiele wiadomo, w jaki dokładnie sposób peptydy te regulują procesy poznawcze *in vivo* w mózgu. Z badań *in vitro* wynika, że istotnym ogniwem łańcucha odbierania i przekazywania sygnału z receptora AT1 jest zwiększenie aktywności kinaz MAP i czynników transkrypcyjnych oraz syntezy białka. Prokognitywne działanie angiotensyny IV, potwierdzone

w licznych badaniach behawioralnych, może wiązać się z zatrzymaniem rozkładu neuroprzekazników uczestniczących w formowaniu pamięci oraz regulacją metabolizmu glukozy.

PIŚMIENNICTWO

- [1] ALBERINI CM. Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? *Trends Neurosci* 2005; **1**: 51–56.
- [2] ALBISTON AL, MCDOWALL SG, MATSACOS D, SIM P, CLUNE E, MUSTAFA T, LEE J, MENDEL-SOHN FAO, SIMPSON RJ, CONNOLLY LM, CHAI SY. Evidence that the angiotensin IV (AT₄) receptor is the enzyme insulin regulated aminopeptidase. *J Biol Chem* 2001; **276**: 48623–48626.
- [3] ALBISTON AL, MUSTAFA T, MCDOWALL SG, MENDELSON FAO, LEE J, CHAI SY. AT₄ receptor is insulin-regulated membrane aminopeptidase: potential mechanism of memory enhancement. *Trends Endocrinol Metab* 2003; **2**: 72–77.
- [4] ALLEN AM, MAC GREGOR DP, MC KINLEY MJ, MENDELSON FAO. Angiotensin II receptors in the human brain. *Regul Pept* 1999; **79**: 1–7.
- [5] ARNSTEN AFT, RAMOS BP, BIRNBAUM SG, TAYLOR JR. Protein kinase A as a therapeutic target for memory disorders: rationale and challenges. *Trends Mol Med* 2005; **11**: 121–128.
- [6] BEDECS K. Angiotensin II type 2 receptors mediate inhibition of mitogen-activated protein kinases cascade and functional activation of SHP-1 tyrosine phosphatase. *Biochem J* 1997; **325**: 449–454.
- [7] BERRY C, TOUYZ R, DOMINICZAK AF, WEBB RC, JOHNS DG. Angiotensin receptors: signaling, vascular pathophysiology, and interactions with ceramid. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; **281**: H2337–H2365.
- [8] BRASZKO JJ. AT₂, but not AT₁ receptor antagonism abolishes angiotensin II increase of the acquisition of conditioned avoidance responses in rats. *Behav Brain Res* 2002; **131**: 79–86.
- [9] BRASZKO JJ, KUPRYSZEWSKI G, WITCZUK B, WIŚNIEWSKI K. Angiotensin II (3-8)-hexapeptide affects motor activity, performance of passive avoidance and a conditioned avoidance response in rats. *Neuroscience* 1988; **27**: 777–783.
- [10] BROWN D CH, STEWARD LJ, GE J, BARNES NM. Ability of angiotensin II to modulate striatal dopamine release via AT₁ receptor *in vitro* and *in vivo*. *Br J Pharmacol* 1996; **118**: 414–420.
- [11] BRYANT NJ. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; **3**: 267–277.
- [12] BUISSON B, LAFLAMME L, BOTTARI SP, DE GASPARO M, GALLO PAYET N, PAYET MD. A G protein is involved in the angiotensin AT₂ receptor inhibition of T-type calcium currents in non-differentiated NG108-15 cells. *J Biol Chem* 1995; **270**: 1670–1674.
- [13] CHAI SY. Angiotensin AT₄ receptor distribution in mouse brain is possible role in facilitation of spatial memory. *J Neurochem* 2001; **78**: 15.
- [14] CHAI SY. Distribution of angiotensin IV binding sites (AT₄ receptor) in the human forebrain, midbrain and pons as visualized by *in vitro* receptor autoradiography. *J Chem Neuroanat* 2000; **20**: 339–348.
- [15] DE GASPARO M, CATT KJ, INAGAMI T, WRIGHT JW, UNGER T. International Union of Pharmacology XXII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000; **278**: E357–E374.
- [16] DIMMELER S, RIPPMMANN V, WIELAND U, HEANDELER J, ZEIHNER AM. Angiotensin II induces apoptosis of human endothelial cells: protective effect of nitric oxide. *Circ Res* 1997; **81**: 970–976.
- [17] DINH DT, FRAUMAN AG, JOHNSTON CI, FABIANI ME. Angiotensin receptors: distribution, signaling and function. *Clin Sci* 2001; **100**: 481–492.
- [18] DULIN NO. Phospholipase A₂-mediated activation of mitogen-activated protein kinase by angiotensin II. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; **95**: 8098–8102.
- [19] FIGUEROA JE, VIJAYAGOPAL P. Angiotensin II stimulates synthesis of vascular smooth muscle cell proteoglycans with enhanced low density lipoprotein binding properties. *Atherosclerosis* 2002; **162**: 261–268.
- [20] FISCHER TA. Role of AT₁ and AT₂ receptors in regulation of MAPK and MKP-1 by ANG II in adult cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1998; **275**: H906–H916.
- [21] FLEEGAL MA, SUMNERS C. Angiotensin II stimulates neuronal jun expression and c-Jun NH₂ terminal kinase via different intracellular signaling pathway. *Soc Neurosci Abstr* 2000; **26**: 149.18

- [22] GALLINAT S, BUSCHE S, SCHUTZE S, KRONKE M, UNGER T. AT₂ receptor stimulation induces generation of ceramides in PC12W cells. *FEBS Lett* 1999; **443**: 75–79.
- [23] GALLINAT S, BUSCHE S, YANG H, RAIZADA MK, SUMNERS C. Gene expression profiling of rat brain neurons reveals angiotensin II-induced regulation of calmodulin and synapsin I. possible role in neuromodulation. *Endocrinology* 2001; **142**: 1009–1016.
- [24] GARD PR. The role of angiotensin II in cognition and behaviour. *Eur J Pharm* 2002; **438**: 1–14.
- [25] GELBAND CH, WARTH JD, MASON H. Angiotensin II type 1 receptors mediated K⁺ channel subunit kv2.2 in brain stem and hypothalamic neurons. *Circ Res* 1999; **84**: 352–359.
- [26] HANDA RK. Characterization and signaling of the AT₄ receptor in human proximal tubule epithelial (HK-2) cells. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 440–449.
- [27] HOHLE S, BLUME A, LEBRUN C, CULMAN J, UNGER T. Angiotensin receptors in the brain. *Pharmacol Toxicol* 1995; **77**: 306–315.
- [28] HORIUCHI M, HAYASHIDA W, KAMBE T, YAMADE T, DZAU VJ. Angiotensin type 2 receptor dephosphorylates bcl-2 by activating mitogen activated protein kinase phosphatase-1 and inducing apoptosis. *J Biol Chem* 1997; **272**: 19022–19026.
- [29] HORIUCHI M, LEHTONEN JYA, DAVIET L. Signalling mechanism of the AT₂ angiotensin receptor: crosstalk between AT₁ and AT₂ receptors in cell growth. *Trends Endocrinol Met* 1999; **10**: 391–396.
- [30] HUANG XC, DENG T, SUMNERS C. Angiotensin II stimulates activation of Fos regulating kinase and c-Jun NH₂-terminal kinase in neuronal cultures from rat brain. *Endocrinology* 1998; **139**: 245–251.
- [31] HUANG XC, RICHARDS EM, SUMNERS C. Mitogen-activated protein kinases in rat brain neuronal cultures are activated by angiotensin II type 1 receptors and inhibited by angiotensin II type 2 receptors. *J Biol Chem* 1999; **443**: 75–79.
- [32] IZUMI Y, KATSUKI H, ZORUMSKI CHF. Monocarboxylates (pyruvate and lactate) as alternative energy substrates for induction of long-term potentiation in rat hippocampal slice. *Neurosci Lett* 1997; **232**: 17–20.
- [33] JONES LS. Integrins: possible function in the adult CNS. *Trends Neurosci* 1996; **19**: 68–72.
- [34] KACZMAREK L, ŁAPIŃSKA-DZWONEK J, SZYMCHAK S. Matrix metalloproteinases in the adult brain physiology: a link between c-Fos, AP-1 and remodeling of neuronal connections? *EMBO* 2002; **16**: 6643–6648.
- [35] KANDEL ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 2001; **294**: 1030–1038.
- [36] KANG J, POSNER P, SUMNERS C. Angiotensin II type 2 receptor stimulation of neuronal K⁺ currents involves an inhibitory GTP binding protein. *Am J Physiol* 1994; **267**: C1389–C1397.
- [37] KANSAS GS. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood* 1996; **88**: 3259–3287.
- [38] KARWOWSKA -POLECKA W, KUŁAKOWSKA K, WIŚNIEWSKI K, BRASZKO JJ. Losartan influences behavioural effects of angiotensin II (3-7) in rats. *Pharmacol Res* 1997; **36**: 275–283.
- [39] KENWRICK S, DOHERTY P. Neural cell adhesion molecule L1 relating disease to function. *Bioessays* 1998; **20**: 668–671.
- [40] KOVACS GL, DE WIED D. Peptideric modulation of learning and memory processes. *Pharmacol Rev* 1994; **46**: 269–291.
- [41] KRAMAR EA, ARMSTRONG DL, IKEDA S, WAYNER MJ, HARDING JW, WRIGHT JW. The effects of angiotensin IV analogs on long-term potentiation within the CA1 region of the hippocampus *in vitro*. *Brain Res* 2001; **897**: 114–121.
- [42] KUŁAKOWSKA A, KARWOWSKA W, WIŚNIEWSKI K, BRASZKO JJ. Losartan influences behavioural effects of angiotensin II in rats. *Pharmacol Res* 1996; **34**: 109–115.
- [43] LEE J, CHAI SY, MENDELSON FAO, MORRIS MJ, ALLEN AM. Potentiation of cholinergic transmission in the rat hippocampus by angiotensin IV and LVV-hemorphin-7. *Neuropharmacology* 2001; **40**: 618–623.
- [44] LEVITAN IB. Modulation of ion channels by protein phosphorylation. How the brain works. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res* 1999; **33**: 3–22.
- [45] LIGUZ-ŁĘCZNAR M. Sieci perineuronalne – zagadkowe struktury w układzie nerwowym. *Post Biol Kom* 2004; **31**: 119–128.
- [46] MOELLENHOFF E, BLUME A, CULMAN J, CHATTERJEE B, HERDEGEN T, LEBRUN CHJ, UNGER T. Effect of repetitive icv injections of ANG II on c-fos and AT receptor expression in the rat brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; **280**: R1095–R1104.
- [47] PAN SJ, SUMNERS C, GELBAND CH. Kv1.4 underlies angiotensin II-mediated inhibition of neuronal A-type K⁺ current. *Biophys J* 2000; **78**: 2655.
- [48] PELLERIN L. Lactate as a pivotal element in neuron-glia metabolic cooperation. *Neurochem Int* 2003; **43**: 331–338.

- [49] PESSIN JE. Molecular basis of insulin-stimulated GLUT4 vesicle trafficking. *J Biol Chem* 1999; **274**: 2593–2596.
- [50] RADWAŃSKA K, NIKOLAEV E, KNARSKA E, KACZMAREK L. Differential response of two subdivisions of lateral amygdala to aversive conditioning as revealed by c-Fos and P-ERK mapping. *Neuroreport* 2002; **3**: 2241–2246.
- [51] RICHARDS EM, RAIZADA MK, GELBAND CH, SUMNERS C. Angiotensin II type 1 receptor-modulated signaling pathways in neurons. *Mol Neurobiol* 1999; **19**: 25–41.
- [52] RODRIGUES SM, SCHAFF GE, LE DOUX JE. Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. *Neuron* 2004; **44**: 75–91.
- [53] RONN LC, BOCK E, LINNEMANN D, JAHNSSEN H. NCAM-antibodies modulate induction of long-term potentiation in rat hippocampal CA1. *Brain Res* 1995; **677**: 145–151.
- [54] SAAVEDRA JM, TIMMERMAN PBWM. Angiotensin receptors. Plenum Press 1994, New York and London.
- [55] SIRAGY HM, CAREY RM. The subtype 2 (AT₂) angiotensin receptor mediates renal production of nitric oxide in conscious rats. *J Clin Invest* 1997; **100**: 264–269.
- [56] STADLER T, VELTMAR A, QUADRI F, UNGER T. Angiotensin II evokes noradrenaline release from the paraventricular nucleus in conscious rats. *Brain Res* 1992; **569**: 117–122.
- [57] SUMNERS C, FLEEGAL MA, ZHU DN. Angiotensin AT₁ receptor signaling pathways in neurons. *Clin Exp Pharm Physiol* 2002; **29**: 483.
- [58] SUMNERS C, GELBAND CH. Neuronal ion channel signaling pathway: modulation by angiotensin II. *Cell Signal* 1998; **10**: 303–311.
- [59] SUMNERS C, ZHU M, GELBAND POSNER P. Angiotensin II type 1 receptor modulation of neuronal K⁺ and Ca²⁺ currents: intracellular mechanisms. *Am J Physiol* 1996; **271**: C154–C163.
- [60] TAKAICHI M. Cadherins: a molecular family important in selective cell – cell adhesion. *Annu Rev Biochem* 1990; **59**: 237–252.
- [61] TANG L, HUNG CP, SCHUMAN EM. A role for the cadherin family of cell adhesion molecules in hippocampal long-term potentiation. *Neuron* 1998; **20**: 1165–1175.
- [62] TANG W, RICHARDS EM, RAIZADA MK, SUMNERS C. Angiotensin II increases glucose uptake and glucose transporter-1 mRNA levels in astroglia. *Am J Physiol* 1995; **268**: E384–E390.
- [63] WRIGHT JW, HARDING JW. The brain angiotensin system and extracellular matrix molecules in neural plasticity, learning, and memory. *Prog Neurobiol* 2004; **72**: 263–293.
- [64] WRIGHT JW, KRAMAR EA, MEIGHAN SE, HARDING JW. Extracellular matrix molecules, long-term potentiation, memory consolidation and the brain angiotensin system. *Peptides* 2002; **23**: 221–246.
- [65] YANG H, LU D, YU K, RAIZADA MK. Regulation of neuromodulatory action of angiotensin II in the brain neurons by the Ras-dependent mitogen-activated protein kinase pathway. *J Neurosci* 1996; **16**: 4047–4058.
- [66] YANG SN, LIPPOLDT A, JANSSEN A, PHILLIPS MI, GANTEN D. Localisation of angiotensin AT₁ receptor-like immunoreactivity in catecholaminergic neurons of the rat medulla oblongata. *Neurosci* 1997; **81**: 503–515.
- [67] YU K, LU D, ROWLAND NE, RAIZADA MK. Angiotensin II regulation of tyrosine hydroxylase gene expression in the neuronal cultures of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Endocrinology* 1996; **137**: 1566–1576.
- [68] ZHAO WQ. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Mol Cell Endocrinol* 2001; **177**: 125–134.
- [69] ZHU DN, MORIGUCHI A, MIKAMI H, HIGAKI J, OGIHARA T. Central amino acids mediate cardiovascular response to angiotensin II in the rat. *Brain Res Bull* 1998; **45**: 189–197.
- [70] ZHU M, GELBAND CH, MOORE JM, POSNER P, SUMNERS C. Angiotensin II type 2 receptor stimulation of neuronal delayed – rectifier potassium current involves phospholipase A2 and arachidonic acid. *J Neurosci* 1998; **18**: 679–686.
- [71] ZHU M, GELBAND CH, POSNER P, SUMNERS C. Angiotensin II decreases neuronal delayed rectifier potassium current: role of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II. *J Neurophysiol* 1999; **82**: 1560–1568.

Redaktor prowadzący – Bożena Kamińska

Otrzymano: 22.12.2005 r.

Przyjęto: 15.03.2006.

Ul. Waszyngtona 15A, 15-274 Białystok