

Klasyfikacja i transdukcja wewnątrzkomórkowego sygnału metabotropowych receptorów amin biogennych

Classification and intracellular signaling transduction
of metabotropic biogenic amine receptors

Agnieszka Więclawek¹, Sławomira Kyrz-Krzemień¹, Urszula Mazurek²,
Sławska Helena³, Anna Oslizło³

STRESZCZENIE

Aminy biogenne stanowią niezwykle ważną grupę związków o wysokiej aktywności biologicznej. Wywołanie efektu biologicznego wymaga współdziałania amin z błonowymi receptorami, w większości należącymi do receptorów metabotropowych. Receptory te uaktywniają określony rodzaj białek G, które z kolei uczestniczą w wewnątrzkomórkowej sygnalizacji prowadząc do pobudzenia zróżnicowanych procesów metabolicznych i biologicznych, m. in: glikolizy, glikogenolizy, transkrypcji, translacji, skurczu mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Znajomość sygnalizacji wewnątrzkomórkowej oraz jej regulacji może być pomocna w opracowaniu specyficznych rozwiązań terapeutycznych patologii, w których znaczący jest udział amin biogennych.

SŁOWA KLUCZOWE

aminy biogenne, receptory metabotropowe, transdukcja sygnału, białka G

ABSTRACT

Biogenic amines are very important biologically high- active compounds. Biological effect requires their cooperation with membrane receptors, belonging mainly to metabotropic receptors. These receptors activate specific type of G proteins, which subsequently take part in intracellular signaling pathways and therefore lead to activation of metabolic and biological processes such as: glycolysis, glycogenesis, transcription, translation, contraction of smooth muscle of blood vessels. Knowledge of intracellular signaling and its regulation may be helpful in preparing specific therapeutic solutions to pathologies, where biogenic amines play a significant role.

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Agnieszka Więclawek
Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji
Szpiku SUM w Katowicach
40-032 Katowice, ul. Dąbrowskiego 25
tel. 692 764 523
fax. 32 255 49 85
e-mail: awieclawek@op.pl

Ann.Acad.Med.Siles. 2009, 63, 4, 80-87
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

KEY WORDS:

biogenic amines, metabotropic receptors, signaling transduction, G proteins

WSTĘP

Aminy biogenne stanowią niezwykle ważną grupę związków biologicznie czynnych warunkujących wewnątrzustrojową homeostazę, których efekt biologiczny uzależniony jest od współdziałania z receptorami błonowymi.

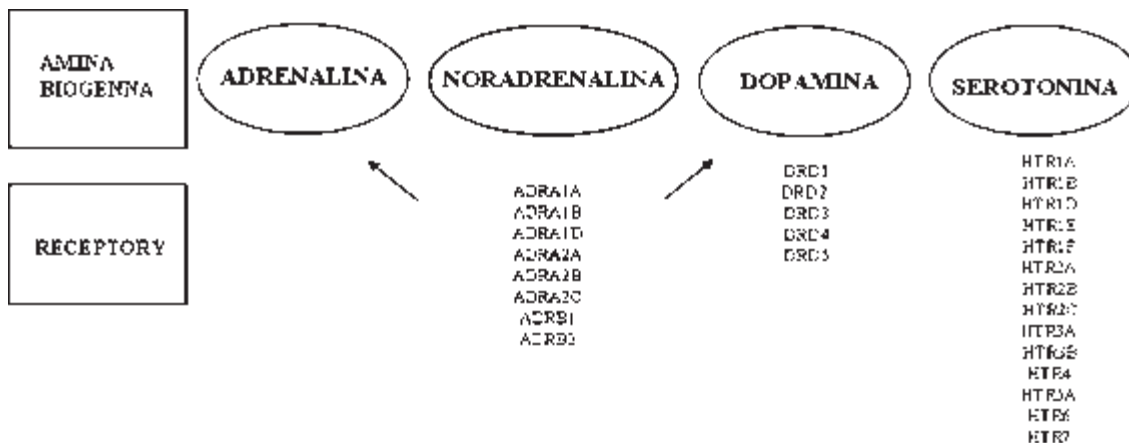
Katecholowe aminy biogenne: adrenalina, noradrenalina i dopamina, a także indolowa, heterocykliczna amina biogenna, jaką jest serotonina, oddziałują z różnymi receptorami w głównej mierze należącymi do receptorów metabotropowych, aktywując zróżnicowane szlaki transdukcji sygnału. Adrenalina i noradrenalina wywierają efekt biologiczny w wyniku interakcji z receptorami adrenergicznymi, dopamina – w głównej mierze z receptorami dopaminowymi, a serotonina oddziałuje z receptorami serotoninowymi [1.. Poznane dotąd receptory amin biogennych przedstawia rycina 1.

RECEPTORY ADRENERGICZNE

Receptory adrenergiczne z uwagi na zróżnicowaną swoistość substratów oraz wpływ na transdukcję wewnątrzkomórkowego sygnału

stanowią niejednorodną grupę receptorów. Pomimo to, wszystkie z nich współdziałają z białkami G, należą, więc do receptorów metabotropowych.

Pierwsze próby klasyfikacji receptorów adrenergicznych, oparte na właściwościach farmakologicznych, sięgają 1948 roku, kiedy to *Ahquist* dokonał podziału na receptory α -adrenergiczne, o większym powinowactwie do noradrenaliny i β -adrenergiczne, głównie wykazujące powinowactwo do adrenaliny. Bardziej precyzyjnych podziałów receptorów adrenergicznych dokonał *Lands* w 1967 roku, który scharakteryzował, na podstawie różnic wiązania adrenaliny i noradrenaliny receptory β_1 (ADRB1) i β_2 (ADRB2) adrenergiczne. W połowie lat 80 – tych ubiegłego stulecia wykazano także obecność receptorów adrenergicznych β_3 (ADRB3) odpowiedzialnych głównie za nasilenie lipolizy. Również wśród receptorów α -adrenergicznych występuje znaczna heterogenność. *Berthelsen* i *Pettinger* w oparciu o właściwości farmakologiczne dokonali podziału receptorów α -adrenergicznych na receptory α_1 i α_2 adrenergiczne. Właściwie dopiero rozwój metod biologii molekularnej wyjaśnił wiele spornych



Rycina 1. Receptory amin biogennych

Figure 1. Biogenic amine receptors

ADR–receptory adrenergiczne: ADRA1A– α 1A, ADRA1B– α 1B, ADRA1D– α 1D, ADRA2A– α 2A, ADRA2B– α 2B, ADRA2C– α 2C, ADRB1– β 1, ADRB3– β 3, DRD– receptory dopaminowe: DRD1–D₁, DRD2–D₂, DRD3–D₃, DRD4–D₄, DRD5–D₅, HTR–receptory serotoninowe: HTR1A–1A, HTR1B–1B, HTR1D–1D, HTR1E–1E, HTR1F–1F, HTR2A–2A, HTR2B–2B, HTR2C–2C, HTR3A–3A, HTR3B–3B, HTR4–4, HTR5A–5A, HTR6–6, HTR7–7

kwestii dotyczących klasyfikacji receptorów adrenergicznych. I tak istnieją trzy główne podrodziny receptorów adrenergicznych tj. receptory: α_1 (ADRA1), α_2 (ADRA2) i β (ADRB) adrenergiczne, wśród których daje się wyróżnić jeszcze określone typy. Międzynarodowa Unia Farmakologiczna wyróżnia 9 klas receptorów adrenergicznych, (Tabela I) [1..

Tabela I. Międzynarodowa klasyfikacja receptorów adrenergicznych wg Unii Farmakologicznej [1].

Table I. International classification of adrenergic receptors according to Pharmacology Union [1].

Receptory adrenergiczne			
Podrodzina	Klasa		
ADRA1 α_1	ADRA1A (α_1A)	ADRA1B (α_1B)	ADRA1D (α_1D)
ADRA2 α_2	ADRA2A (α_2A)	ADRA2B (α_2B)	ADRA2C (α_2C)
ADRB β	ADRB ₁ (β_1)	ADRB ₂ (β_2)	ADRB ₃ (β_3)

Tak jak wszystkie receptory metabotropowe, receptory adrenergiczne są zbudowane z siedmiu hydrofobowych, zakotwiczonych w błonie komórkowej domen, tworzących strukturę α -heliakalną, otoczonych odcinkami o właściwościach hydrofilowych. W budowie receptora można wyróżnić trzy, istotne z regulacyjnego punktu widzenia, odcinki: zewnątrzkomórkowy, aminowy koniec (N–koniec), cytoplazmatyczny karboksylowy koniec (C–koniec) oraz fragment transbłonowy. Fragment N–końcowy ulokowany na zewnątrz komórki stanowi miejsce glikozylacji, z kolei C–końcowa część cytoplazmatyczna stanowi miejsce podlegające fosforylacji. Środkowa część receptora jest miejscem oddziaływania z białkami G, które modulują biologiczny efekt mający miejsce po aktywacji tych receptorów [1..

Wśród agonistów receptorów adrenergicznych z grupy katecholowych amin biogennych szczególne miejsce zajmują adrenalina i noradrenalina. Także dopamina ma zdolność pobudzania receptorów adrenergicznych. Powinowactwo do amin biogennych różni się w zależności od podrodziny i klasy receptorów adrenergicznych, co zostało przedstawione w Tabeli II [1., [2..

KASKADY SYGNAŁOWE

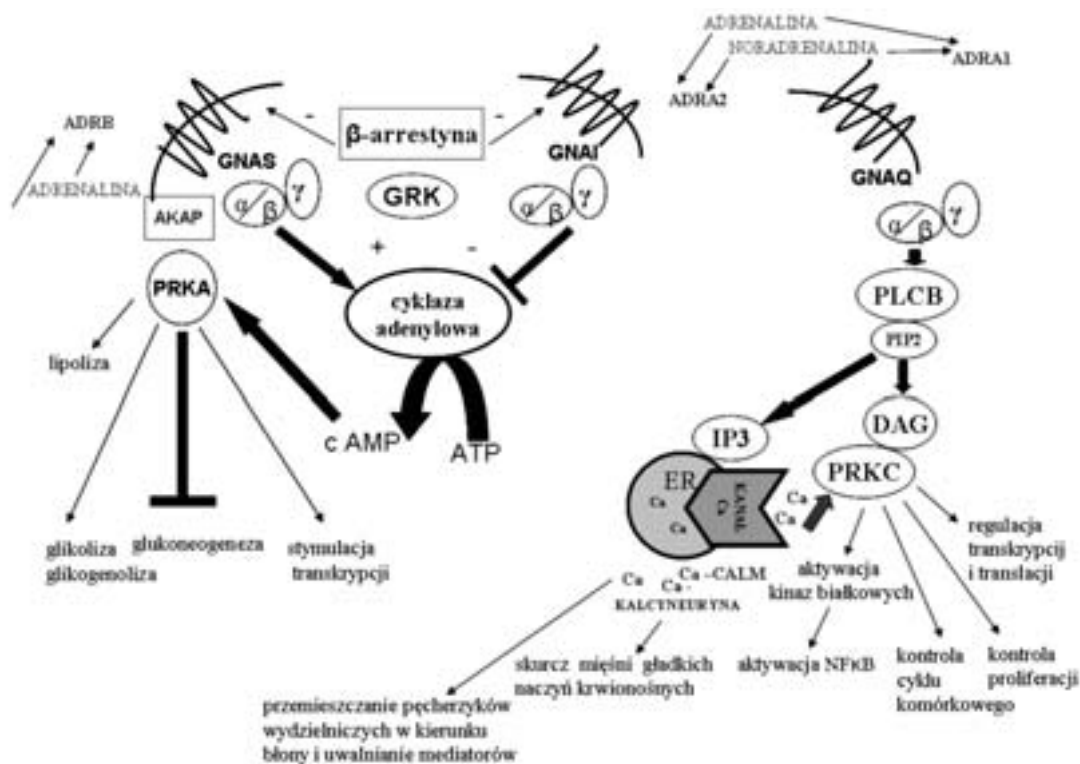
Chociaż wszystkie receptory adrenergiczne należą do receptorów metabotropowych, to aktywowane przez nie szlaki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej są zróżnicowane, co wynika z pobudzania różnych rodzajów białek G. W przypadku receptorów β -adrenergicznych aktywacji podlegają białka GNAS (białka G_s) stymulujące aktywność cykazy adenylowej. Przy współdziałaniu GNAI (białka G_i) z receptorem α_2 -adrenergicznym dochodzi do zahamowania aktywności cykazy adenylowej, a w przypadku receptora α_1 -adrenergicznego i stymulacji GNAQ (białka G_q) aktywowana jest fosfolipaza C (Rycina 2) [1..

W procesie aktywacji, w który zaangażowane są białka G, występuje zjawisko wzmocnienia sygnału. Zjawisko to wynika z faktu, iż podczas pobudzenia pojedynczego receptora przez jedną cząsteczkę agonisty, aktywacji podlegają setki cząsteczek białek G. W sytuacji, gdy receptor nie jest pobudzany przez agonistę, białko G jest heterotrimerem składającym się z podjednostki α będącej miejscem bezpośredniego oddziaływania z receptorem, podjednostki β i γ . Do kompleksu tego w stanie spoczynku przyłączana jest cząsteczką GDP. Moment przyłączenia agonisty zmienia konformację receptora prowadząc do odłączenia się podjednostki α od kompleksu $\beta\gamma$ i rozpadu kompleksu heterotrimerycznego białka G.

Tabela II. Powinowactwo amin biogennych do receptorów adrenergicznych [1,2].

Table II. Affinity of biogenic amines to adrenergic receptors [1,2].

Podrodzina	Agonista		
ADRA1	noradrenalina = adrenalina	>	dopamina
ADRA2	noradrenalina = adrenalina	>	dopamina
ADRB1	noradrenalina	>	adrenalina
ADRB2	adrenalina	>	noradrenalina
ADRB3	noradrenalina	=	adrenalina



Rycina 2. Wybrane szlaki transdukcji sygnału receptorów adrenergicznych [1,8].

Figure 2. Selected transduction signaling pathways of adrenergic receptors [1,8].

ADRB–receptor β adrenergiczny, AKAP–białko kotwiczące kinazę PRKA, PRKA–kinaza białkowa A zależna od cAMP, cAMP–cykliczny adenozyńmonofosforan, GNAS–białko G_s , ATP–adenozyńnotrójfosforan, GRK–kinaza receptora sprzężonego z białkiem G, GNAQ–białko G_q , ADRA2–receptor α_2 -adrenergiczny, ADRA1–receptor α_1 -adrenergiczny, PLCB–fosfolipaza C, PIP₂–dwufosforan fosfatydylinozytolu, DAG–diacyloglicerol, PRKC–kinaza białkowa C, IP₃–inozytolotrójfosforan, Ca– jony wapnia, CALM– kalmodulina, ER– retikulum endoplazmatyczne.

W czasie pobudzenia uwolniona zostaje także cząsteczka GDP, która ulega fosforylacji do GTP. GTP łącznie z podjednostką α białka G bezpośrednio moduluje aktywność cyklazy adenyłowej lub w przypadku receptora α_1 -adrenergicznego fosfolipazy C [1, 3..

Regulacja aktywności receptorów adrenergicznych wynika z ich fosforylacji przez określone białka o charakterze kinaz, np. kinazę białkową A zależną od cAMP (PRKA, PKA, *protein kinase A*). Regulacja przez fosforylację nosi nazwę desentyzacji. Desentyzację reguluje także fosforylacja z udziałem kinaz β -ARK (*β -adrenergic receptor protein kinase*) wykazujących powinowactwo głównie w stosunku do receptora β -adrenergicznego, chociaż receptor α_2 -adrenergiczny także podlega fosforylacji przez β -ARK. Desentyzacja ponadto skojarzona jest także z fosforylacją przez kinazy GRK (*G protein-coupled receptor kinase*). Okazuje się

jednak, iż sama fosforylacja nie jest wystarczająca w procesie desentyzacji. W zjawisku tym duży udział przypisuje się także białku arrestynie, które w ufosforylowanym receptorze przez kinazy wiąże („aresztuje”) miejsca będące bezpośrednim miejscem oddziaływania z białkami G [1,4.. Oddziaływaniu z arrestynami podlegają także receptory α -adrenergiczne [5,6.. W przypadku receptora β_1 -adrenergicznego w wyniku aktywacji cyklazy adenyłowej dochodzi do wzrostu cAMP, który jest sygnałem aktywacji kinazy zależnej od cAMP (kinazy PRKA). Kinaza PRKA jest tetrametrem złożonym z dwóch podjednostek regulatorowych i dwóch podjednostek katalitycznych. W momencie wzrostu cAMP przekaznik ten łączy się z podjednostkami regulatorowymi, a uwolnione przez fosforylację reszt serynowo–treoninowych wielu białek podjednostki katalityczne regulują liczne enzymatyczne procesy biolo-

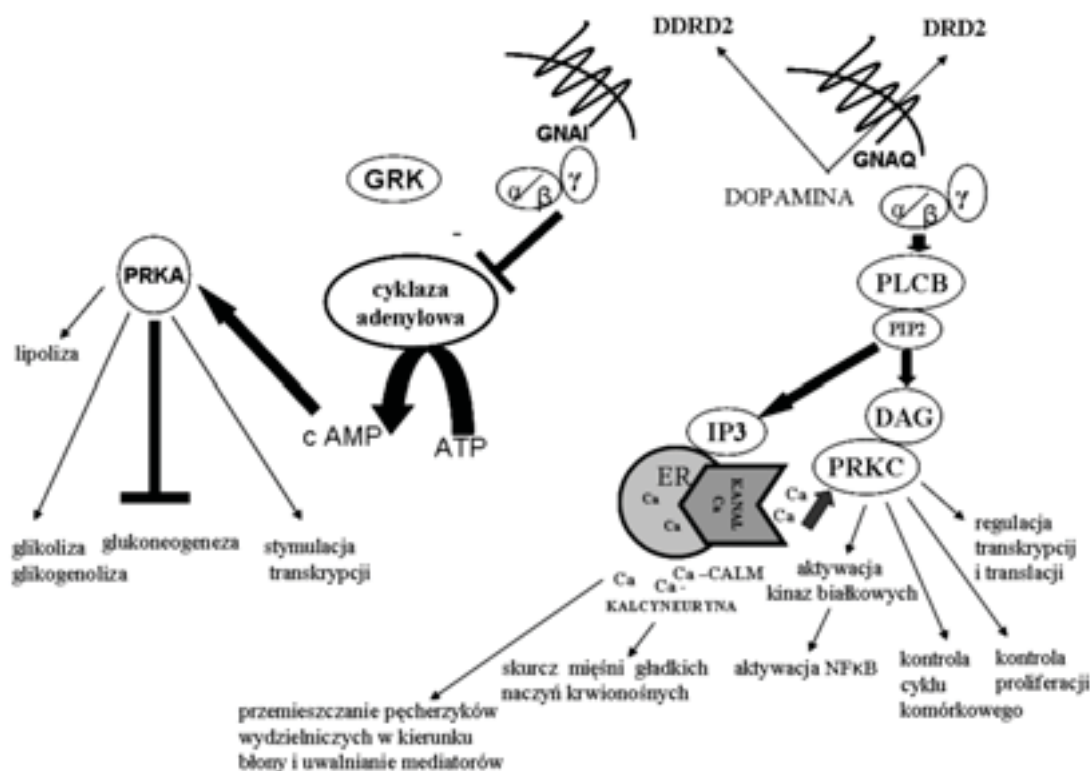
giczne między innymi nasilając glikogenolizę, glikolizę, lipolizę i hamując syntezę glikogenu i glukoneogenezę, a także prowadzą do wzrostu aktywności układu współczulnego [7,8..

Białko AKAP (*A kinase anchor protein*) stanowi rusztowanie dla kinazy PRKA i jest potrzebne do pełnej aktywności katalitycznej tej kinazy. Istotne jest także dla procesu resentyzacji (defosforylacji) [9..

Sygnalizacja receptora α_1 -adrenergicznego poprzez białka GNAQ wiąże się aktywacją fosfolipazy C (PLCB) hydrolizującej dwufosforan fosfatydyloinozytolu (PIP₂) do inozytolotrójfosforanu (IP₃) i diacyloglicerolu (DAG). IP₃ jest zdolny do otwierania kanałów wapniowych i uwalniania jonów wapnia z wnętrza retikulum endoplazmatycznego do cytozolu. Wapń za pośrednictwem białek tj. kalmodulina i kalcyneuryna (fosfataza białkowa 2B) od-

działa na liczne procesy komórkowe, m. in. prowadząc do skurczu mięśni gładkich naczyń krwionośnych, nasilenia procesów apoptotycznych, czy indukcji transkrypcji w wyniku aktywacji czynników transkrypcyjnych. Diacyloglicerol łącznie z jonami wapnia aktywuje kinazę białkową C (PRKC, PKC, *protein kinase C*) regulującą aktywność innych enzymów, między innymi enzymów zaangażowanych w sygnalizację czynnika transkrypcyjnego NFκB (*nuclear factor kappa B*) [1,8..

NFκB jest białkiem, które występuje w komórce w postaci nieaktywnej, złączonej z inhibitorami IκB, stanowiąc cytoplazmatyczną pulę. Po zadziaaniu czynników takich jak: czynnik martwicy nowotworów alfa (TNFα, *tumor necrosis factor alpha*), interleukina 1 (IL-1, *interleukin 1*), naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*), wol-



Rycina 3. Wybrane szlaki transdukcji sygnału receptora DRD2 dopaminowego [1,8].

Figure 3. Selected transduction signaling pathways of DRD2 [1,8].

PRKA–kinaza białkowa A zależna od cAMP, cAMP–cykliczny adenosynomonofosforan, ATP–adenosynotrójfosforan, GRK–kinaza receptora sprzężonego z białkiem G, GNAQ–białko G_q, DRD2 –receptor dopaminowy D₂, PLCB–fosfolipaza C, PIP₂–dwufosforan fosfatydyloinozytolu, DAG–diacyloglicerol, PRKC–kinaza białkowa C, IP₃–inozytolotrójfosforan, Ca²⁺– jony wapnia, CALM– kalmodulina, ER– retikulum endoplazmatyczne.

ne rodniki, promieniowanie ultrafioletowe czy też lipopolisacharyd następuje proces aktywacji NFκB. Aktywacja wiąże się z odłączeniem białka inhibitorowego oraz następczą translokacją czynnika transkrypcyjnego NFκB do jądra komórkowego, gdzie aktywuje on transkrypcję wielu różnych genów, kontrolując w ten sposób proliferację, odpowiedź pozapalną i immunologiczną, apoptozę oraz własną transkrypcję (autoregulacja NFκB) [10,11..

RECEPTORY DOPAMINOWE

Dopamina, podobnie jak inne katecholowe aminy biogenne, wywiera efekt biologiczny poprzez aktywację specyficznych receptorów jakimi są receptory dopaminowe. Współczesna klasyfikacja receptorów dla dopaminy uwzględniająca strukturę genów kodujących, jak i właściwości farmakologiczne tych receptorów wyróżnia dwie podrodziny: D1 (*D1-like*) i D2 (*D2-like*). Pierwsza podrodzina skupia receptory dopaminowe typu DRD1 (D_{1A}) i DRD5 (D_{1B}), których geny mają strukturę ciągłą. Podrodzina D2 zawiera receptory DRD2 (D_2), DRD3 (D_3) i DRD4 (D_4). W strukturze genów kodujących receptory podrodziny D2 stwierdza się obecność sekwencji intronowych. Geny mają więc budowę nieciągłą [1.. Tak jak dla wszystkich receptorów współdziałających z białkami G łańcuch polipeptydowy receptorów dopaminowych jest zbudowany z pętli siedmiokrotnie przebijających błonę komórkową. Każda z takich pętli o długości 20–25 aminokwasów o hydrofobowych właściwościach tworzy strukturę α -helikalną. Receptory dopaminowe pod względem chemicznym są glikoproteinami podlegającymi regulacji poprzez fosforylację oraz N-glikozylację [1..

KASKADY SYGNAŁOWE

Sygnalizacja wewnątrzkomórkowa podrodziny D1 receptorów dla dopaminy sprzężona jest białkami GNAS, które w efekcie stymulacji wpływają pobudzająco na aktywność cykazy adenylowej. Z kolei podrodzina D2 współdziała z białkami GNAL, których wpływ na aktywność cykazy jest przeciwstawny w stosunku do podrodziny D1. Tak więc szlak sygnalizacji podrodziny D1 jest adekwatny do sygnalizacji receptora β_1 -adrenergicznego, a podrodziny D2- do sygnalizacji receptora α_2 -adrenergicznego. Ponadto receptor dopaminowy typu D_2 może aktywować fosfolipazę C, podobnie jak receptor α_1 -adrenergiczny (Rycina 3) [1..

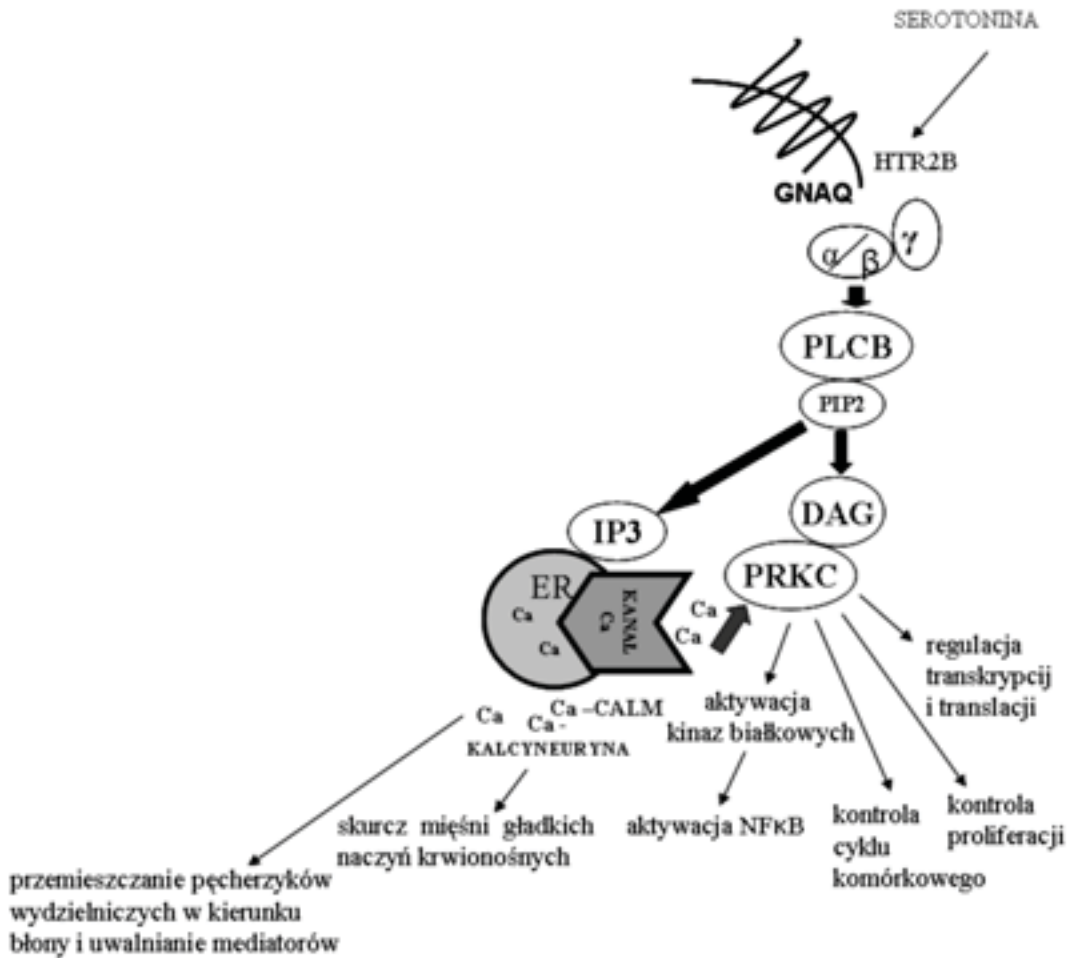
RECEPTORY SEROTONINOWE

Serotonina (5- hydroksytryptamina, 5-HT) dzięki oddziaływaniu z szeroką grupą receptorów błonowych wywołuje wiele różnych, a często nawet przeciwstawnych efektów, takich jak zwężanie lub rozszerzanie naczyń krwionośnych, hamowanie lub aktywacja cykazy adenylowej. Receptory te określa się mianem receptorów serotoninowych (serotoninerгіcznych). Korepresja wszystkich tych receptorów w obrębie jednej tkanki może wiązać się z licznymi interakcjami poprzez system wtórnych przekaźników i może wpływać na modulowanie licznych procesów biologicznych [1..

Obecnie funkcjonująca klasyfikacja receptorów serotoninerгіcznych opiera się w głównej mierze na ocenie homologii budowy, farmakologicznych właściwościach, jak i transdukcji sygnału. Komitet do spraw nomenklatury receptorów serotoninerгіcznych działający przy Międzynarodowej Unii Farmakologicznej (IUPHAR, *International Union of Pharmacology*) wyodrębnia 7 grup receptorów serotoniny: HTR1 (5-HT₁) zawierająca 5 podtypów: HTR1A (5-HT_{1A}), HTR1B (5-HT_{1B}), HTR1D (5-HT_{1D}), HTR1E (5-HT_{1E}), HTR1F (5-HT_{1F}); HTR2 (5-HT₂) zawierająca 3 podtypy: HTR2A (5-HT_{2A}), HTR2B (5-HT_{2B}), HTR2C (5-HT_{2C}); HTR3 (5-HT₃), dotychczas znane geny kodujące podjednostki HTR3A (5-HT_{3A}) i HTR3B (5-HT_{3B}); HTR4 (5-HT₄); HTR5 (5-HT₅); HTR6 (5-HT₆); HTR7 (5-HT₇) [1.. Budowa receptorów serotoninowych jest zróżnicowana. Wyróżnia się wśród nich receptory z grupy receptorów jonotropowych (HTR3), a także receptory metabotropowe (HTR1, HTR4, HTR2B). Z biologicznego punktu widzenia interesujący jest wpływ receptora HTR2B na liczne procesy biologiczne tj. proliferacja, transkrypcja, translacja. O szczególnym znaczeniu tego receptora świadczy fakt, iż pozbawienie myszy w okresie neonatalnym tego receptora prowadzi nieuchronnie do jej śmierci [1.. Poza serotoniną agonistyczny wpływ na receptor HTR2B wykazuje także johimbina, spiperon czy ritanseryna, co pozwala na ich wykorzystanie farmakologiczne [1..

KASKADY SYGNAŁOWE

Szlaki transdukcji sygnału wynikające z pobudzenia receptorów serotoninerгіcznych nie są w pełni scharakteryzowane. Jednym z lepiej poznanych szlaków transdukcji sygnału recep-



Rycina 4. Wybrane szlaki transdukcji sygnału receptora serotoninowego HTR2B.

Figure 4. Selected transduction signaling pathways of HTR2B receptor [1,8].

GNAQ–białko G_q , HTR2B–receptor serotoninergiczny $5-HT_{2B}$, PLCB–fosfolipaza C, PIP₂–dwufosforan fosfatydyloinozytolu, DAG–diacyloglicerol, PRKC–kinaza białkowa C, IP₃–inozytolotrójfosforan, Ca²⁺–jony wapnia, CALM–kalmodulina, ER–retikulum endoplazmatyczne

torów serotoninergicznych jest szlak uruchamiany po pobudzeniu receptora HTR2B związany z aktywacją fosfolipazy C, który jest więc analogiczny do szlaku sygnalizacji receptora α_1 -adrenergicznego (Rycina 4) [1,8..

PODSUMOWANIE

Udział metabotropowych receptorów amin biogennych w tak zróżnicowanych procesach biologicznych nadaje im plejotropowy charakter i wpływa na ich udział w patogenezie wielu jednostek chorobowych, które związane są między innymi z zaburzoną retrakcją, przekaz-

nictwem neuronalnym czy też metabolizmem węglowodanów i lipidów. Ostatnie dane literaturowe wskazują na użyteczność zastosowania receptorów współdziałających z białkami G w terapii celowanej schorzeń układu sercowo-naczyniowego [18.. Dlatego też badania z zakresu receptorów amin biogennych i ich szlaków sygnalizacji [19, 20. wewnątrzkomórkowej mogą być pomocne w opracowaniu specyficznych rozwiązań terapeutycznych patologii, w których kluczową rolę odgrywają aminy biogenne.

PIŚMIENNICTWO

1. Nowak J.Z, Zawilska JB, red. Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału. Warszawa: PWN; 2004.
2. Malinowska B, Kozłowska H, Zakrzewska A, Kwolek G. Receptory β -adrenergiczne w układzie krążenia. *Kardiologia Pol* 2005; 63: 399–408.
3. Medycyna Praktyczna. Układy sygnałowe komórki; <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=10564>.
4. Szymiczek M, Kurowska E, Gorczyca W.A. Role of arrestins in intracellular signaling. *Post Hig Med Dośw* 2005; 59: 324–333.
5. Wang Q, Limbird L.E. Regulated interactions of the alpha 2A adrenergic receptor with spinophilin, 14–3–3zeta, and arrestin 3. *J Biol Chem* 2002; 277: 89–96.
6. Wang Q, Lu R, Zhao J, Limbird L.E. Arrestin Serves as a Molecular Switch, Linking Endogenous α -2-Adrenergic Receptor to SRC-dependent, but not SRC-independent, ERK Activation. *J Biol Chem* 2006; 281: 25948–25955.
7. Janiec W, red. Compendium farmakologii. Warszawa: PZWL, 2005.
8. Biocarta. Charting pathways of Life. Activation of cAMP-dependent protein kinase, PKA, www.biocarta.com.
9. Tao J, Wang H-Yu, Malbon C.C. Protein kinase A regulates AKAP250 (gravin) scaffold binding to the β 2-adrenergic receptor. *EMBO J* 2003; 22: 6419–6429.
10. Wydmuch Z, Więclawek A, Besser P i wsp. Leki przeciwzapalne blokujące aktywność czynnika transkrypcyjnego NF κ B. *Por Farm* 2005; 5:1–4.
11. Kumar A, Takada Y, Boriek A.M, Aggarwal H.B. Nuclear factor- κ B: its role in health and disease. *J Mol Med* 2004; 82:434–448.
12. Borowsky B, Hoffman B.J. Neurotransmitter transporters: molecular biology, function and regulation. *Int Rev Neurobiol* 1995; 38: 139–199.
13. Gene source: genome-www5.stanford.edu/cgi-bin/source/sourceBatchSearch.
14. Eisenhofer G. The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane in the activation of peripheral catecholamines. *Pharmacol Ther* 2001; 91: 35–62.
15. Kekuda R, Prasad P.D, Wu X et al. Cloning and functional characterization of a potential-sensitive, polyspecific Organic Cation Transporter (OCT3) most abundantly expressed in placenta. *J Biol Chem* 1998; 273: 15971–15979.
16. Amara S.G. Neurotransmitter transporters. *Annu Rev Neurosci* 1993; 16: 73–93.
17. Bzorkie L, Yen J, Tseng Y.T, Blount L, Kashiwai K, Padbury J.F. Human placental norepinephrine transporter mRNA: expression and correlation with fetal condition at birth. *Placenta* 1997; 18: 205–210.
18. Rengo G, Lymperopoulos A, Koch W. J. Future g protein-coupled receptor targets for treatment of heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009; 4:328–338.
19. Carson R.P, Robertson D. Genetic manipulation of noradrenergic neurons. *J. Pharmacol Exp Ther*, 2002; 301: 410–417.
20. Yoo B, Lemaire A, Mangmool S, Wolf M. J, Curcio A, Mao L, Rockman H. A. β 1-Adrenergic Receptors Stimulate Cardiac Contractility and CaMKII Activation In Vivo and Enhance Cardiac Dysfunction Following Myocardial Infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009.