

ระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM

ต่อศักดิ์ อินทรไพโรจน์^{1*} และ ปัทมวรรณ เพือกผ่อง²

¹ภาควิชาชีวเภสัชศาสตร์ และ ²ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย

ศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

*ติดต่อผู้พิมพ์ : intaraphairot_t@su.ac.th

TOSAK INTARAPHAIRROT^{1*} AND PATAMAWAN PHUAGPHONG²

¹Department of Biopharmacy and ²Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace, Nakhon Pathom

*Corresponding Author: intaraphairot_t@su.ac.th

บทคัดย่อ

ระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน (renin-angiotensin system, RAS) ประกอบด้วยเอนไซม์และเปปไทด์ที่ควบคุมความดันเลือดและภาวะธำรงดุล (homeostasis) ของอิเล็กโทรไลต์และของเหลวในร่างกาย จากการศึกษาพบว่าระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินในปัจจุบันมีความซับซ้อนกว่าระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินต้นแบบ (classical RAS) ในอดีต ที่มีเฉพาะแองจิโอเทนซิน 2 (angiotensin II) เป็นสารออกฤทธิ์หลักในระบบ มีการอธิบายถึงองค์ประกอบและวิถี (pathway) ใหม่ ๆ ในระบบ เช่น เปปไทด์สับเนื่องจากแองจิโอเทนซิน (angiotensin derived peptides) เรนินและตัวรับ(โพร)เรนิน (renin/(pro)renin receptor) แองจิโอเทนซิน (1-7) และตัวรับ Mas (Angiotensin (1-7)/Mas receptor) และแองจิโอเทนซิน 4 และตัวรับ (Angiotensin IV/Angiotensin IV-receptor) นอกจากนี้ยังมีการค้นพบบทบาทและกลไกใหม่ขององค์ประกอบเหล่านั้นอย่างต่อเนื่อง ทั้งในทางสรีรวิทยาและที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติต่าง ๆ

คำสำคัญ: ระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน, ตัวรับ(โพร)เรนิน, เปปไทด์สับเนื่องจากแองจิโอเทนซิน, เรนิน-แองจิโอเทนซินเฉพาะที่, เรนิน-แองจิโอเทนซินภายในเซลล์

Abstract

The renin-angiotensin system (RAS) consists of enzymes and peptides that regulate blood pressure, and electrolyte and fluid homeostasis. Recent studies have revealed that the RAS is more complex than classical RAS in previous studies, which revealed that angiotensin II was the only main active component. Several new components and pathways of the RAS have been described including angiotensin derived peptides, the renin/(pro)renin receptor axis, the angiotensin (1-7)/Mas receptor axis, and the angiotensin IV/angiotensin IV-receptor axis. Furthermore, novel actions and underlining mechanisms for each member of the RAS in physiology and disorders are continuously revealed.

Keywords: renin-angiotensin system, (pro)renin receptor, angiotensin-derived peptide, local renin-angiotensin, intracellular renin-angiotensin

บทนำ

ระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน (renin-angiotensin system, RAS) เป็นระบบที่มีความสำคัญอย่างยิ่งเกี่ยวกับสรีรวิทยาของการควบคุมความดันและปริมาตรเลือด รวมทั้งมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดความดันเลือดสูงและโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular diseases) ในทางเภสัชวิทยา การเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินเป็นกลยุทธ์สำคัญในการควบคุมความดันเลือดในผู้ป่วยและการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด

ระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน

ระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินต้นแบบ (classical RAS หรือ conventional RAS) จัดเป็น systemic RAS โดยมีแองจิโอเทนซิน 2 (angiotensin II, Ang-II) เป็นฮอร์โมนสำคัญที่ควบคุมความดันเลือด ปัจจัยที่ทำให้เกิดแองจิโอเทนซิน 2 คือ เรนินในกระแสเลือด (circulating renin) ที่มีการสร้างส่วนใหญ่จากไต เรนินมีบทบาทในการเปลี่ยนแองจิโอเทนซิโนเจน (angiotensinogen) ที่สร้างจากตับ ใต้เป็นแองจิโอเทนซิน 1 (angiotensin I, Ang-I) ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน (amino acid) 10 ตัว จากนั้น angiotensin converting enzyme (ACE) จะตัดกรดอะมิโนทางด้านปลายคาร์บอกซี (carboxy terminus) ออก 2 ตัวได้ แองจิโอเทนซิน 2 ซึ่งเป็นเปปไทด์ที่มีฤทธิ์มากขึ้น ปัจจุบันพบว่า ACE มี 2 รูป คือรูปที่มีการคัดหลั่งจากเซลล์ (soluble secreted form) และรูปที่อยู่ติดกับเยื่อหุ้มเซลล์ (intracellular membrane-

bound form) ซึ่งเป็นรูปที่เกี่ยวข้องกับการสร้างแองจิโอเทนซิน 2 ภายในเซลล์¹ นอกจากการตัดเปปไทด์แองจิโอเทนซิน 1 แล้ว ACE ยังมีบทบาทในการสลายเบรดีไคนิน (bradykinin, BK) ซึ่งเป็นสารที่ทำให้หลอดเลือดคลายตัว (vasodilator) กลายเป็น BK-(1-7) ซึ่งไม่มีฤทธิ์ ดังนั้น ACE จึงมีผลต่อหลอดเลือด 2 ประการ คือ ยับยั้งการคลายตัวของหลอดเลือดโดยการลดเบรดีไคนินที่เป็นสารขยายหลอดเลือด และทำให้มีการหดตัวของหลอดเลือดโดยการเพิ่มแองจิโอเทนซิน 2 ที่เป็นสารบีบหลอดเลือด^{2,3} การจับของแองจิโอเทนซิน 2 กับตัวรับ (receptor) ในอวัยวะเป้าหมาย มีผลเพิ่มการคัดหลั่งอัลโดสเตอโรน (aldosterone) ที่ต่อมหมวกไต (adrenal gland) ทำให้เพิ่มการดูดซึมกลับโซเดียมที่ไตทำให้หัวใจเต้นเร็วและแรงขึ้น โดยรวมทำให้ความดันเลือดเพิ่มขึ้น²

แองจิโอเทนซิน 2 มีผลต่อการทำงานของหลอดเลือด หัวใจ ไต ต่อมหมวกไต โดยการจับกับตัวรับชนิดต่าง ๆ ตัวรับของแองจิโอเทนซิน 2 เป็น G-protein coupled receptor (GPCR) แยกได้เป็นสองชนิดย่อย (subtype) ที่สำคัญได้แก่ Angiotensin II type 1 receptor (AT1R) และ Angiotensin II type 2 receptor (AT2R) การจับกับตัวรับดังกล่าวทั้งสองชนิดโดยทั่วไปแล้วมีผลตรงข้ามกัน การกระตุ้น AT1R นอกจากทำให้เกิดการอักเสบในระบบหัวใจและหลอดเลือด ยังทำให้เซลล์มีขนาดใหญ่ (hypertrophy) และส่งเสริมการเกิดพังผืด (fibrosis) ส่วนการกระตุ้น AT2R ทำให้เกิดไนตริกออกไซด์ (nitric oxide, NO) และทำให้หลอดเลือดขยายตัว เพิ่มการขับโซเดียมออกทาง

ปัสสาวะ มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ ยับยั้งการเติบโตของเซลล์และด้านการเกิดพังผืด ตัวรับ AT2R พบมากในทารกในครรภ์ (fetus) หลังคลอดจะลดจำนวนลงอย่างรวดเร็ว ในผู้ใหญ่พบการแสดงออกของ AT2R จำนวนน้อย โดยพบใน juxtaglomerular (JG) cells โกลเมอรูลัส (glomerulus) หลอดไตฝอย (renal tubule) หัวใจและหลอดเลือด ทาลามัส (thalamus) ไฮโปทาลามัส (hypothalamus) และก้านสมอง (brain stem)^{4,5} อาจพบการแสดงออกของ AT2R เพิ่มขึ้นในพยาธิสภาพบางอย่าง เช่น ความดันเลือดสูง (hypertension) กล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือด (myocardial infarction) หัวใจล้มเหลว (heart failure) สมองขาดเลือด หรือเบาหวาน ซึ่งอาจเป็นผลจากการตอบสนองหรือการปรับตัวของร่างกายที่ทำให้ AT2R ซึ่งถือเป็น fetal gene กลับมาแสดงออกอีกครั้งหนึ่ง⁶ นอกเหนือจากการพบ AT2R แล้ว ปัจจุบันยังมีการพบส่วนประกอบอื่น ๆ ที่สำคัญ ได้แก่ ตัวรับของเรนินและโปรเรนิน ((pro)renin receptor, PRR) เปปไทด์สับเนื่องจากแองจิโอเทนซิน (angiotensin-derived peptides) และตัวรับตลอดจนบทบาทต่าง ๆ ของเปปไทด์สับเนื่องจากกล่าว นอกจากนี้ยังมีการศึกษาระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินเฉพาะที่หรือในเนื้อเยื่อ (local or tissue RAS) และระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินภายในเซลล์ (intracellular RAS) อีกด้วย²

เรนินและตัวรับ(โปร)เรนิน (renin and (pro)renin receptor)

เรนินเป็นเอนไซม์ aspartyl protease ที่พบในพลาสมา มีลักษณะเป็นไกลโคโปรตีน (glycoprotein) ถูกสร้างขึ้นจากอวัยวะต่าง ๆ หลายชนิด และเป็นที่ยอมรับว่าเรนินส่วนใหญ่ใน systemic RAS มีการสร้างจาก JG cells ของ

หลอดเลือดแดงจิวาเข้า (afferent arteriole) บริเวณ JG apparatus (JGA) ในไต⁷ JG cells เป็นเซลล์ที่พัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิด mesenchymal cells ซึ่งสามารถพัฒนาต่อไปเป็นเซลล์อื่น ๆ อีกหลายชนิด เช่น angioblasts ซึ่งเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดหรือเซลล์กล้ามเนื้อเรียบรอบหลอดเลือด รวมทั้งสามารถพัฒนาเป็น renin precursor cells ซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงต่อไปเป็น JG cells ระหว่างการเจริญ renin precursor cells สามารถเปลี่ยนเป็นเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดได้ และสามารถเปลี่ยนย้อนกลับเป็น renin precursor cells ได้⁸ เรนินอาจถูกคัดหลั่งออกจาก JG cells ได้ทั้งในรูปของโปรเรนิน (prorenin) หรือเป็นเรนินที่มีฤทธิ์ (active renin) นอกจากนี้ยังพบการสร้างเรนินในบริเวณอื่น ๆ ของไตได้ โดยพบการแสดงออกของอาร์เอ็นเอเข้ารหัส (mRNA) ของเรนินที่หลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัส หลอดไตฝอยส่วนต้น (proximal tubule) หลอดไตฝอยส่วนเชื่อม (connecting tubule) และท่อรวม (collecting duct) โดยเชื่อว่าเรนินที่สร้างจากบริเวณต่าง ๆ นี้เกี่ยวข้องกับการควบคุมการดูดซึ่มกลับของแร่ธาตุต่าง ๆ และการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (cellular proliferation) ของหลอดไตฝอย⁹ นอกเหนือจากเรนินที่ถูกคัดหลั่งเข้าสู่พลาสมาแล้ว ปัจจุบันยังพบว่ามีเรนินที่อยู่ภายในเซลล์ในรูปที่มีฤทธิ์ (non-secreted intracellular active form) โดยพบว่ามีเรนินในรูปนี้อยู่ที่สมอง ต่อมหมวกไต และหัวใจ ซึ่งพบได้ทั้งในไฮโปทาลามัส ไมโทคอนเดรีย และในนิวเคลียสของเซลล์¹

การควบคุมการคัดหลั่งเรนินจาก JG cells มีทั้งการควบคุมในลักษณะที่เป็น systemic control และการควบคุมเฉพาะที่ การคัดหลั่งเรนินจากไตนั้นถูกกระตุ้นได้จากภาวะที่มี

ปริมาตรเลือดต่ำ การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกและการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงไต กลไกที่ควบคุมการคัดหลั่งเรนินเฉพาะที่ที่สำคัญได้แก่กลไกจาก renal baroreceptor และการควบคุมผ่าน macula densa (MD) ใน JGA¹⁰ โดยหากมีปริมาณโซเดียมคลอไรด์ในน้ำกรองที่ผ่านไปยัง MD ลดลง จะกระตุ้นให้ MD ส่งสัญญาณไปยัง JG cells และทำให้เพิ่มการคัดหลั่งเรนิน สารจาก MD ที่มีความสำคัญในการควบคุมการคัดหลั่งเรนินคือ prostanoids (prostacyclin/ prostaglandin E2), ไนตริกออกไซด์และ adenosine/ATP^{7,11}

ในระบบเรนินแองจิโอเทนซินต้นแบบ เรนินทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ เปลี่ยนแองจิโอเทนซินโนเจนเป็นแองจิโอเทนซิน 1 ต่อมา มีการค้นพบตัวรับ (โพร)เรนิน ((pro)renin receptor, PRR) ซึ่งสามารถจับกับเรนินและ(โพร)เรนินได้ โดยพบการแสดงออกของอาร์เอ็นเอเข้ารหัสในหัวใจ สมอง และรก และมีการแสดงออกในปริมาณต่ำๆ ที่ไตและตับ¹² ในปัจจุบันมีงานวิจัยจำนวนมากที่ให้ความสำคัญกับ PRR เนื่องจากพบว่าตัวรับนี้อาจจะมีความเชื่อมโยงกับความผิดปกติของไตและกลไกการทำงานของหัวใจ กลไกการทำงานของ PRR มีหน้าที่หลายประการ (multifunctional receptor) โดยเมื่อมีการจับกับเรนิน สามารถกระตุ้นวิถี (pathway) การส่งสัญญาณต่าง ๆ ภายในเซลล์โดยไม่ต้องอาศัยการมีส่วนร่วมของแองจิโอเทนซิน (angiotensin independent pathway, ภาพที่ 1) ที่สำคัญ ได้แก่

1. มีผลต่อ Extracellular signal regulated kinase 1/2 (ERK1/2) ทำให้มีการเติบโตของเซลล์และมีภาวะเกิดพังผืดโดยเพิ่มการแสดงออกของ pro-fibrotic gene เช่น

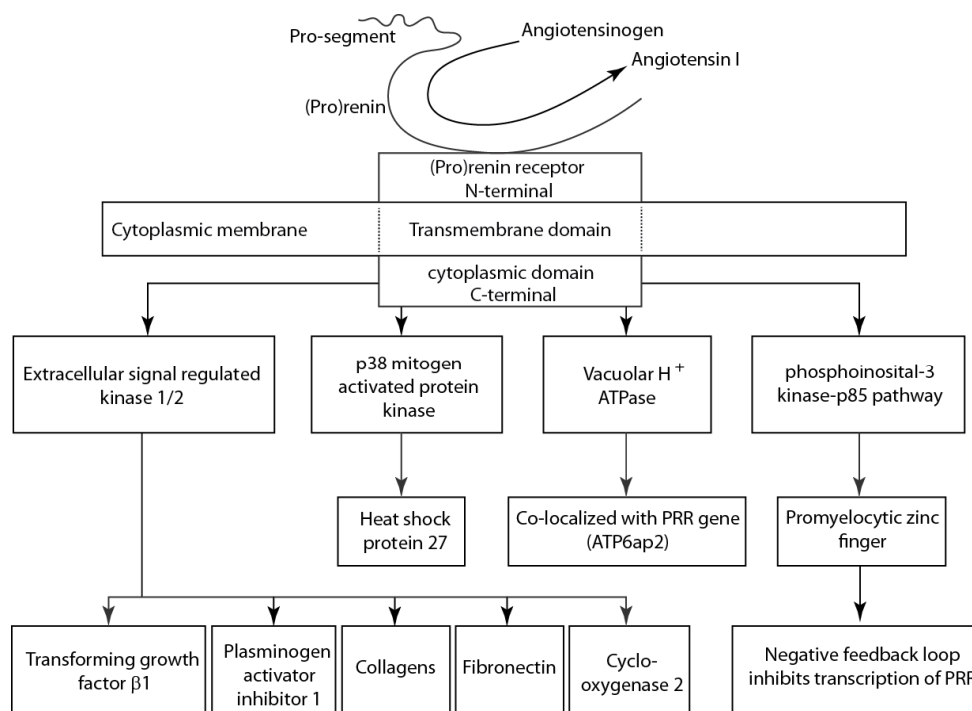
transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), collagen และ fibronectin ในเซลล์ต่าง ๆ ของระบบหัวใจและหลอดเลือดและไต เช่น เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyocytes) เซลล์มีแซงเจียล (mesangial cells) โปโดไซต์ (podocytes) เซลล์ในหลอดไตฝอยส่วนปลาย (distal tubular cells) เซลล์บุโพรงหลอดเลือด (vascular endothelial cells) และเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (vascular smooth muscle cells) นอกจากนี้ยังพบว่ามีผลทำให้ cyclooxygenase-2 (COX-2) เพิ่มขึ้น¹³

2. มีผลต่อ p38 mitogen activated protein kinase/heat shock protein 27 (p38 MAPK/Hsp27) ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่ง p38 MAPKs มีบทบาทที่หลากหลาย เช่น การเพิ่มจำนวนและการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ (cell proliferation and differentiation) การพัฒนา (development) การทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน (immune function) การตอบสนองต่อความเครียด (stress responses) และการตายของเซลล์ (cell death) ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับ Hsp27 จะมีบทบาทเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของ actin (actin cytoskeleton dynamics)¹³

3. มีผลต่อ vacuolar H⁺ ATPase (V-ATPase) ซึ่งมีบทบาทต่อการทำงานของเซลล์ เช่นการนำสารสื่อประสาทเข้าสู่เซลล์และการเก็บสารสื่อประสาท (neurotransmitter uptake and storage) การนำตัวรับเข้าเซลล์และการนำกลับมาใช้ใหม่ (endocytosis and receptor recycling)¹⁴ พบว่า ATP6AP2 ที่เป็นยีนสำหรับการสร้าง V-ATPase เป็นยีนที่อยู่บนโครโมโซม X และมีความเกี่ยวข้องกับภาวะปัญญาอ่อนที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (familial X-linked

mental retardation) และกลุ่มอาการโรคลมชัก (epilepsy syndrome) แสดงให้เห็นว่าเรนินและตัวรับมีความสัมพันธ์กับการพัฒนาของสมองและความจำ¹⁵

4. มีผลต่อ Phosphoinositol-3-kinase (PI3K) p85 และ promyelocytic zinc finger transcription factor (PLZF) ที่มีบทบาทป้อนกลับเชิงลบ (negative feedback) ให้ผลยับยั้งการแสดงออกของ PRR เอง¹⁶



ภาพที่ 1 การถ่ายทอดสัญญาณที่เกิดจาก (pro)renin receptor และผลที่เกิดขึ้น โดยมีกลไกที่สำคัญ ได้แก่ Extracellular signal regulated kinase1/2, p38 mitogen activated protein kinase, Vacuolar H⁺-ATPase และ Phosphoinositol-3-kinase-p85 pathways (ดัดแปลงจาก Alreja G & Joseph J, 2011)¹⁶

ในปัจจุบันมียาต้านการทำงานของเรนินโดยตรง (direct renin inhibitors) ได้แก่ aliskiren (Tekturna®) ใช้รักษาความผิดปกติต่าง ๆ ในระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะความดันเลือดสูง แต่มีข้อห้ามในการใช้ยานี้ในผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้น้ำในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) หรือ Angiotensin receptor blocker (ARBs) เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงในการทำให้ไตเสื่อม ต้องหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรคไต นอกจากนี้ยังต้องระวังโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) และความดันเลือดต่ำ

(hypotention)¹⁷ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้สารยับยั้งตัวรับโปรเรนิน ((pro)renin receptor blocker) ในความผิดปกติอื่น ๆ อีกด้วย¹⁸⁻²⁰

เพปไทด์สืบเนื่องจากแองจิโอเทนซิน (Angiotensin-derived peptides)

นอกจากแองจิโอเทนซิน 1 และ 2 ที่ได้จากระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินต้นแบบแล้ว ยังมีการค้นพบเพปไทด์สืบเนื่องจากแองจิโอเทนซิน (angiotensin-derived peptides) อื่น ๆ อีกหลายชนิด (ภาพที่ 2) โดยการเขียนตัวเลขระบุลำดับ

กรดอะมิโนในสายเปปไทด์ไว้ในวงเล็บ เช่น แองจิโอเทนซิน 3 (Angiotensin III) อาจเขียนเป็น แองจิโอเทนซิน (2-8) (Angiotensin (2-8)) หมายถึงเปปไทด์ประกอบด้วยกรดอะมิโนลำดับที่ 2 ทางด้านปลายอะมิโน (amino terminus) ถึงลำดับที่ 8 ทางด้านปลายคาร์บอกซี (carboxy terminus) โดยตัวเลขลำดับของกรดอะมิโนสามารถเทียบกับการดะมิโนบนสายแองจิโอเทนซิน 1 (1-10)

แองจิโอเทนซิน (1-7) (Angiotensin (1-7), Ang-(1-7))

แองจิโอเทนซิน (1-7) เป็นเปปไทด์สลับเนื่องที่ถูกร่างขึ้นได้จากหลายวิถี เช่น จากแองจิโอเทนซิน 1 ถูกเปลี่ยนเป็น แองจิโอเทนซิน (1-9) โดย ACE2 และเปลี่ยนเป็นแองจิโอเทนซิน (1-7) โดย ACE หรือถูกเปลี่ยนโดยตรงจากแองจิโอเทนซิน 1 โดยเอนไซม์เอนโดเพพทิเดส (endopeptidase) หรือจากแองจิโอเทนซิน 2 โดยเอนไซม์ ACE2 แองจิโอเทนซิน (1-7) จัดเป็นสารต้าน (antagonist) ของแองจิโอเทนซิน 2 มีตัวรับเฉพาะคือตัวรับ Mas (Mas receptor) ซึ่งเป็น GPCR การกระตุ้นตัวรับ Mas ให้ผลตรงข้ามกับการกระตุ้น AT1R มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัวด้านการเกิดภาวะมีพังผืด ยับยั้งการเจริญของเซลล์ และยับยั้งการเกิดลิ่มเลือด (antithrombotic effect) เพิ่มการทำงานของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด (promote endothelial function) แองจิโอเทนซิน (1-7) พบได้ในกระแสเลือดและในเนื้อเยื่อต่าง ๆ เช่น สมอง หัวใจ ไต หลอดเลือดตับ รังไข่ แองจิโอเทนซิน (1-7) สามารถถูกสลายต่อได้อีกโดย ACE เป็น แองจิโอเทนซิน (1-5) ซึ่งไม่มีฤทธิ์ทางสรีรวิทยา²¹⁻²³ จะเห็นได้ว่า ACE2 เป็นเอนไซม์ที่มีความสำคัญในการควบคุม RAS เนื่องจากเป็นเอนไซม์ที่ทำให้แองจิโอเทนซิน 2 ที่

เป็นสารบีบหลอดเลือดและกระตุ้นการเพิ่มจำนวนเซลล์ลดลง และทำให้แองจิโอเทนซิน (1-7) ที่เป็นสารขยายหลอดเลือดและต้านการเพิ่มจำนวนเซลล์เพิ่มขึ้น²⁴

ปัจจุบันพบว่าแองจิโอเทนซิน (1-7) อาจเกิด decarboxylation ที่ aspartic acid (ตำแหน่งแรก) ของสายเปปไทด์ทำให้ได้ alanine แทนที่ aspartic acid เกิดเป็น Ala¹-Ang (1-7) หรืออะลามันดีน (alamandine) ซึ่งจัดเป็น endogenous analog ของแองจิโอเทนซิน (1-7) นอกจากนี้อะลามันดีนยังอาจเกิดได้จากการเปลี่ยนแองจิโอเทนซิน A โดย ACE2 ฤทธิ์ของ Ala¹-Ang (1-7) คล้ายแองจิโอเทนซิน (1-7) แต่มีตัวรับแตกต่างกัน โดยพบว่า Ala¹-Ang (1-7) จับกับตัวรับ Mas-related G protein-coupled receptor D (MrgDR)²⁵

แองจิโอเทนซิน A (Angiotensin A, Ang A)

แองจิโอเทนซิน A เป็นเปปไทด์ที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของแองจิโอเทนซิน 2 โดยเกิดกระบวนการ decarboxylation ของกรดอะมิโน aspartic acid ที่ตำแหน่งแรกของสายเปปไทด์ได้เป็น alanine โดยเอนไซม์ดีคาร์บอกซีเลส (decarboxylase) ได้เปปไทด์ Ala¹-Ang II หรือ แองจิโอเทนซิน A เปปไทด์นี้มีฤทธิ์คล้ายแองจิโอเทนซิน 2 แต่มีฤทธิ์ต่ำกว่า โดยจับกับตัวรับชนิด AT1R เช่นเดียวกับแองจิโอเทนซิน 2 และพบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้าย (end-stage renal failure) มีสัดส่วนของระดับแองจิโอเทนซิน A เทียบกับแองจิโอเทนซิน 2 เพิ่มขึ้น^{26,27}

แองจิโอเทนซิน 3 (Angiotensin III, Ang-(2-8))

แองจิโอเทนซิน 3 ได้จากการสลายแองจิโอเทนซิน 2 โดยเอนไซม์อะมิโนเพพทิเดส-เอ²⁸ (aminopeptidase A) แองจิโอเทนซิน 3 สามารถ

จับกับตัวรับได้ทั้ง AT1R และ AT2R จากการศึกษาพบว่า การให้แองจิโอเทนซิน 3 ในคนมีฤทธิ์คล้ายแองจิโอเทนซิน 2 ซึ่งเป็นผลส่วนใหญ่จากการกระตุ้น AT1R คือส่งผลให้หลอดเลือดหดตัว มี vasopressin หลังจากต่อมใต้สมองเพิ่มขึ้น ความดันเลือดเพิ่มขึ้น กระตุ้นให้มีการหลั่งอัลโดสเตอโรนจากต่อมหมวกไต²⁹ เพิ่มความต้องการโซเดียมและความกระหายน้ำ และเพิ่มอัตราการกรองที่ไตและลดการดูดซึมกลับที่หลอดไตฝอย³⁰ แต่มีผลเพิ่มการคัดหลั่ง atrial natriuretic peptide (ANP) จากหัวใจ ซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้น AT2R³¹ จากการศึกษาแบบนอกร่างกาย (*in vitro*) พบว่ากระตุ้นให้เกิดการเติบโตของเซลล์และเพิ่มการสร้างสารสื่อที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (proinflammatory mediators) และโปรตีนในเมทริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix proteins)^{32,33}

แองจิโอเทนซิน 4 (Angiotensin IV, Ang-(3-8))

แองจิโอเทนซิน 4 ได้จากการสลายแองจิโอเทนซิน 3 โดยเอนไซม์อะมีโนเพพทิเดส-เอ็น ออกฤทธิ์โดยการจับกับตัวรับแองจิโอเทนซิน 4 (angiotensin IV receptor, AT4R) ซึ่งเป็นตัวรับที่เยื่อหุ้มเซลล์ที่มีคุณสมบัติเป็นเอนไซม์อะมีโนเพพทิเดสที่ถูกควบคุมโดยอินซูลิน (insulin-regulated aminopeptidase, IRAP) แองจิโอเทนซิน 4 จัดเป็น inhibitor ของ IRAP มีผลเพิ่มการไหลของเลือดผ่านไต (renal blood flow) ทำให้หลอดเลือดคลายตัว และพบว่าทำให้การทำงานของหัวใจดีขึ้น (improve cardiac function) นอกจากนี้ยังพบว่าแองจิโอเทนซิน 4 มีผลต่อระบบประสาทหลายประการ เช่น มีผลต่อความสามารถในการเรียนรู้และความจำ มีฤทธิ์ต้านการชัก และมีส่วนในการป้องกันสมองขาด

เลือด (cerebral ischemia) ทำให้มีแนวคิดในการพัฒนารักษาโรคต่าง ๆ ในระบบประสาทที่มีความเกี่ยวข้องกับแองจิโอเทนซิน 4^{28,34,35}

แองจิโอเทนซิน (1-9) (Angiotensin (1-9), Ang-(1-9))

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) เป็นเอนไซม์คาร์บอกซีเพพทิเดส (carboxypeptidase) ที่ติดกับเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane-bound carboxypeptidase) มีบทบาทในการตัดกรดอะมิโนจากแองจิโอเทนซินทางด้านปลายคาร์บอกซีออก 1 ตัว พบได้มากในหัวใจ ไต ปอด ลำไส้เล็ก และอวัยวะ³⁶ สามารถเปลี่ยนเพปไทด์แองจิโอเทนซิน 1 (1-10) เป็นแองจิโอเทนซิน (1-9) และเปลี่ยนแองจิโอเทนซิน 2 (1-8) เป็นแองจิโอเทนซิน (1-7) แองจิโอเทนซิน (1-9) จัดเป็น competitive inhibitor ของ ACE เนื่องจากมีผลเพิ่มฤทธิ์ของแบริคโคนิน ทำให้ในตริกออกไซด์เพิ่มขึ้น นอกจากนี้แองจิโอเทนซิน (1-9) ยังสามารถจับกับ AT2R และมีบทบาททำให้หลอดเลือดคลายตัว³⁷

แองจิโอโปรเทคติน (Angioprotectin)

แองจิโอโปรเทคติน เป็นเพปไทด์ที่พบได้ในน้ำเลือด มีความแตกต่างจากแองจิโอเทนซิน 2 ในกรดอะมิโนสองตำแหน่งแรก โดยมี proline และ glutamine แทนที่ asparagine และ arginine ในสายเพปไทด์ แองจิโอโปรเทคตินเกิดจากการเปลี่ยนแปลงแองจิโอเทนซิน 2 โดยเอนไซม์ และมีฤทธิ์ตรงข้ามกับแองจิโอเทนซิน 2 โดยทำให้มีการขยายตัวของหลอดเลือดผ่านการจับกับตัวรับ Mas และมีฤทธิ์สูงกว่าแองจิโอเทนซิน (1-7)³⁸

ระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินเฉพาะที่ (local or tissue RAS)

แองจิโอเทนซิน 2 ไม่เพียงเกิดขึ้นได้ในกระแสเลือดโดยอาศัยเรนินและ ACE เท่านั้น แต่ยังพบได้ในเนื้อเยื่อหลายชนิดชนิด เช่น หัวใจ หลอดเลือด ตับ ไชกระดูก ไต ต่อมหมวกไต ตับอ่อน กล้ามเนื้อ ตา อวัยวะ เนื้อเยื่อไขมัน และสมอง^{39,40} โดยเนื้อเยื่อเหล่านี้มีเอนไซม์ที่สังเคราะห์ขึ้นเฉพาะที่ภายในเนื้อเยื่อ ไม่ขึ้นกับเรนินในกระแสเลือด เอนไซม์ดังกล่าวจัดเป็นวิถีทางเลือกของการสร้างแองจิโอเทนซิน 2 ตัวอย่างเอนไซม์ดังกล่าวได้แก่ tonin, cathepsin D, cathepsin G และ chymase เป็นต้น ซึ่งพบว่า chymase เป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการเปลี่ยนแองจิโอเทนซิน 1 เป็นแองจิโอเทนซิน 2 ในกล้ามเนื้อหัวใจ⁴¹ และอาจมีผลต่อการเกิดพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อหัวใจได้

ระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินภายในเซลล์ (intracellular RAS, iRAS)

ในปัจจุบันระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินมีความเกี่ยวข้องเชื่อมโยงกับกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาในเนื้อเยื่อหลายชนิด เซลล์ในอวัยวะเหล่านั้นมีส่วนประกอบต่าง ๆ ของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินอยู่ภายในเซลล์ ทำให้สามารถสร้างแองจิโอเทนซิน 2 และเพปไทด์สืบเนื่องจากแองจิโอเทนซินบางชนิดภายในเซลล์ เพปไทด์ต่าง ๆ ที่สร้างขึ้นนั้นสามารถจับตัวรับภายในเซลล์ และทำให้เกิดผลภายในเซลล์ได้ส่วนประกอบต่าง ๆ ของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินที่พบภายในเซลล์ได้แก่

1) เอนไซม์ต่าง ๆ ในกระบวนการ (processing enzyme) เช่น intracellular renin,

intracellular ACE และ intracellular aminopeptidase A and N⁴²⁻⁴⁵

2) เพปไทด์สืบเนื่องจากแองจิโอเทนซินต่าง ๆ เช่น intracellular angiotensinogen, intracellular Ang I และ intracellular Ang II^{45,46}

3) ตัวรับต่าง ๆ ในระบบเรนินแองจิโอเทนซิน เช่น intracellular rennin receptor, intracellular AT1R, intracellular AT2R และ intracellular Mas oncogene receptor โดยตัวรับเหล่านี้พบได้บริเวณนิวเคลียสและไมโทคอนเดรีย^{44,47,48}

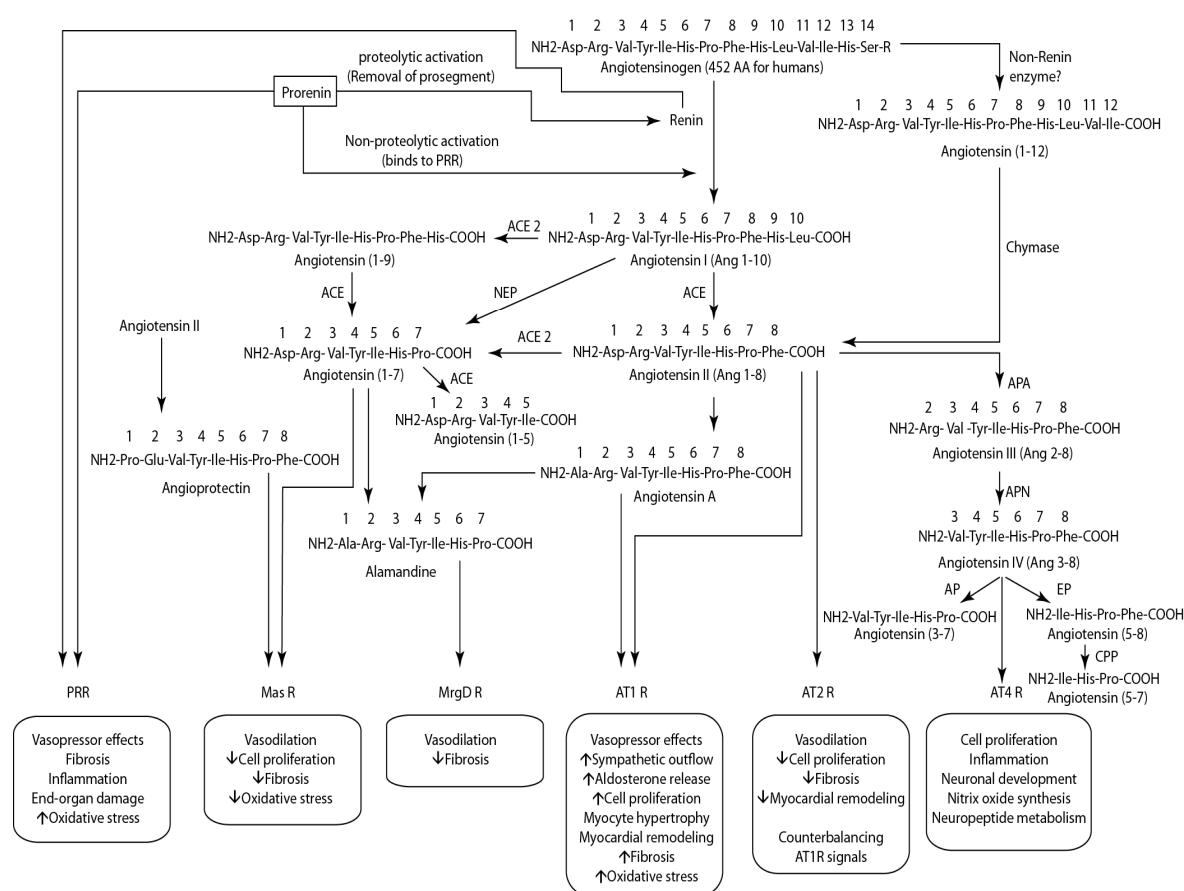
4) หน่วยทำงานของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินภายในเซลล์ (functional intracellular RAS unit) ได้แก่ หน่วยทำงานที่พบในนิวเคลียส (functional nuclear unit) และหน่วยทำงานในไมโทคอนเดรีย (functional mitochondrial unit)⁴⁹ ซึ่งบทบาทต่าง ๆ ของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินภายในเซลล์ขึ้นกับหน่วยทำงานเหล่านี้ โดยพบว่าหน่วยทำงานที่มีการกระตุ้น AT1R ในนิวเคลียสจะเกี่ยวข้องกับการสร้าง reactive oxygen species ส่วนการกระตุ้น AT2R และตัวรับ Mas จะเกี่ยวข้องกับการสร้างไนตริกออกไซด์ สำหรับหน่วยทำงานในไมโทคอนเดรียที่ถูกกระตุ้นจะเกี่ยวข้องกับการสร้างไนตริกออกไซด์และการหายใจระดับไมโทคอนเดรีย^{1,50}

ความผิดปกติของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินภายในเซลล์พบว่ามีผลเกี่ยวข้องกับการเกิดพยาธิสภาพของอวัยวะต่าง ๆ เช่น ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจของผู้ป่วยเบาหวานพบว่ามีแองจิโอเทนซิน 2 ภายในเซลล์เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินภายในเซลล์ยังอาจเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของไตหรือระบบประสาทส่วนกลางได้อีกด้วย

ผลของการกระตุ้นตัวรับในระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน

ในระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน การจับของเพปไทด์กับตัวรับแต่ละชนิดให้ผลที่แตกต่างกัน ในที่นี้จะสรุปให้เห็นบทบาทต่าง ๆ ของตัวรับแต่ละชนิดและเพปไทด์ที่จับกับตัวรับตามภาพที่ 2 แองจิโอเทนซิน 2 เป็นโมเลกุลสำคัญ ออกฤทธิ์โดยจับกับ AT1R ทำให้เพิ่มความดันเลือดและควบคุมสมดุลของน้ำและเกลือแร่ นอกจากนี้ยัง

มีเรซินกับตัวรับ PRR ที่มีผลทำให้เกิดการอักเสบ และการเสื่อมของอวัยวะต่าง ๆ อย่างไรก็ ตามในระบบยังมีองค์ประกอบอื่น ๆ ที่มีบทบาททางสรีรวิทยาที่ตรงข้ามกับแองจิโอเทนซิน 2 เช่น แองจิโอเทนซิน (1-7) และแองจิโอโปรเทคติน กับตัวรับ Mas อะลาแมนตินกับตัวรับ MrgD นอกจากนี้ยังมีแองจิโอเทนซิน 4 กับตัวรับ AT4R ที่พบว่ามีบทบาทเกี่ยวข้องกับระบบประสาทด้วย



ภาพที่ 2 แผนภาพของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน แสดง alternative pathways ในการเปลี่ยนแปลงของแองจิโอเทนซินในแกน
แองจิโอเทนซิน 1 และแองจิโอเทนซิน 2 ได้พบไทม์สืบเนื่องจากแองจิโอเทนซินชนิดต่าง ๆ และผลทางสรีรวิทยาที่เกิดขึ้น
การจับตัวรับที่แตกต่างกัน (ดูรายละเอียดในบทความ) คำย่อ: ACE, angiotensin converting enzyme; ATXR, angiotensin
receptor; AP, aminopeptidase; APA, aminopeptidase A; APN, aminopeptidase N; CPP, carboxypeptidase P; EP,
endopeptidase; MasR, Mas receptor; MrgDR, Mas-related G protein-coupled receptor D; NEP, neutral endopeptidase;
PRR, (pro)renin receptor (ดัดแปลงจาก Roland E Schmieder et al, 2007, Montecucco F et al, 2009 และ Balakumar P
and Jagadeesh G, 2014)^{38,51,52}

สรุป

นอกเหนือจากยาต้าน ACE (ACE inhibitor, ACEI) และสารยับยั้ง AT1R (AT1R blockers, ARBs) ที่มีการใช้อย่างกว้างขวางในการรักษาความดันเลือดสูงแล้ว ปัจจุบันมีการศึกษาและพัฒนายาโดยอาศัยองค์ประกอบส่วนอื่นๆ ในระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินเป็นเป้าหมายอย่างต่อเนื่อง เช่น การพัฒนาสารต้านเรนินโดยตรง สำหรับใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยากลุ่มอื่น ๆ โดยหวังผลการลดความดันเลือดหรือป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่เกิดจากโรคเบาหวานหรือความดันเลือดสูงได้ดีขึ้น เช่น โรคของจอตา โรคไต หรือโรคหัวใจ มีการศึกษาสารกระตุ้น AT4R (AT4 agonist) สำหรับการรักษา Alzheimer's disease⁵³ หรือสารกระตุ้นตัวรับ Mas (Mas receptor agonist) สำหรับภาวะ atherosclerosis⁵⁴ อย่างไรก็ตาม ความรู้ความเข้าใจบางส่วนจากระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินยังขาดความสมบูรณ์และมีการค้นพบใหม่ ๆ เกิดขึ้นเสมอ บุคลากรที่เกี่ยวข้องควรติดตามความก้าวหน้าเกี่ยวกับกลไกต่าง ๆ ของระบบนี้ เพื่อให้ทราบถึงข้อดีและข้อเสียของสารต่าง ๆ ที่อาจถูกนำมาพัฒนาและใช้เป็นยาเพื่อให้เกิดประโยชน์และความปลอดภัยกับผู้ป่วยในการเลือกใช้ยาแต่ละชนิดต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Abadir PM, Walston JD, Carey RM. Subcellular characteristics of functional intracellular renin-angiotensin systems. *Peptides*. 2012;38(2):437-45.
2. Nguyen Dinh Cat A, Touyz RM. A new look at the renin-angiotensin system--focusing on the vascular system. *Peptides*. 2011;32(10):2141-50.
3. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006;86(3):747-803.
4. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev*. 2003;24(3):261-71.
5. Horiuchi M, Mogi M. Role of angiotensin II receptor subtype activation in cognitive function and ischaemic brain damage. *Br J Pharmacol*. 2011;163(6):1122-30.
6. Carey RM, Park J. Role of angiotensin type 2 receptors in vasodilation of resistance and capacitance vessels. *Hypertension*. 2006;48:824-5.
7. Castrop H, Hocheil K, Kurtz A, Schweda F, Todorov V, Wagner C. Physiology of kidney renin. *Physiol Rev*. 2010;90(2):607-73.
8. Persson PB. Renin: origin, secretion and synthesis. *J Physiol*. 2003;552(Pt 3):667-71.
9. Rosivall L. Intrarenal renin-angiotensin system. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;302:185-92.
10. Peti-Peterdi J, Harris RC. Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(7):1093-6.
11. Schweda F, Friis U, Wagner C, Skott O, Kurtz A. Renin release. *Physiology (Bethesda)*. 2007;22(5):310-9.

12. Nguyen G, Burckle CA, Sraer JD. Renin/prorenin-receptor biochemistry and functional significance. *Curr Hypertens Rep.* 2004;6(2):129-32.
13. Krop M, Lu X, Danser AH, Meima ME. The (pro)renin receptor. A decade of research: what have we learned? *Pflugers Arch.* 2013;465(1):87-97.
14. Campbell DJ. Critical review of prorenin and (pro)renin receptor research. *Hypertension.* 2008;51(5):1259-64.
15. Ramser J, Abidi FE, Burckle CA, Lenski C, Toriello H, Wen G, Lubs HA, Engert S, Stevenson RE, Meindl A, Schwartz CE, Nguyen G. A unique exonic splice enhancer mutation in a family with X-linked mental retardation and epilepsy points to a novel role of the renin receptor. *Hum Mol Genet.* 2005;14(8):1019-27.
16. Alreja G, Joseph J. Renin and cardiovascular disease: Worn-out path, or new direction. *World J Cardiol.* 2011;3(3):72-83.
17. Riccioni G. The role of direct renin inhibitors in the treatment of the hypertensive diabetic patient. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013;4(5):139-45.
18. Takahashi H, Ichihara A, Kaneshiro Y, Inomata K, Sakoda M, Takemitsu T, Nishiyama A, Itoh H. Regression of nephropathy developed in diabetes by (Pro)renin receptor blockade. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(7):2054-61.
19. Batenburg WW, van den Heuvel M, van Esch JH, van Veghel R, Garrelds IM, Leijten F, Danser AH. The (pro)renin receptor blocker handle region peptide upregulates endothelium-derived contractile factors in aliskiren-treated diabetic transgenic (mREN2)27 rats. *J Hypertens.* 2013; 31(2):292-302.
20. Hirano Y, Takeuchi H, Suda K, Hagiwara T, Miyasho T, Kawamura Y, Yamada S, Oyama T, Takahashi T, Wada N, Saikawa Y, Ichihara A, Kitagawa Y. (Pro)renin receptor blocker improves survival of rats with sepsis. *J Surg Res.* 2014;186(1):269-77.
21. Zhuo JL, Li XC. New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin system: focus on intracrine/intracellular angiotensin II. *Peptides.* 2011;32(7):1551-65.
22. Ferrario CM, Varagic J. The ANG-(1-7)/ACE2/mas axis in the regulation of nephron function. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;298(6):F1297-305.
23. Schindler C, Bramlage P, Kirch W, Ferrario CM. Role of the vasodilator peptide angiotensin-(1-7) in cardiovascular drug therapy. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(1):125-37.
24. Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T, Bader M. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *J Endocrinol.* 2013;216:R1-R17.

25. Chappell MC, Marshall AC, Alzayadneh EM, Shaltout HA, Diz DI. Update on the Angiotensin Converting Enzyme 2-Angiotensin (1-7)-Mas Receptor Axis: Fetal Programming, Sex Differences, and Intracellular Pathways. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;4:201.
26. Coutinho DC, Foureaux G, Rodrigues KD, Salles RL, Moraes PL, Murca TM, De Maria ML, Gomes ER, Santos RA, Guatimosim S, Ferreira AJ. Cardiovascular effects of angiotensin A: A novel peptide of the renin-angiotensin system. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013;15:480-6.
27. Jankowski V, Vanholder R, van der Giet M, Tolle M, Karadogan S, Gobom J, Furkert J, Oksche A, Krause E, Tran TN, Tepel M, Schuchardt M, Schluter H, Wiedon A, Beyermann M, Bader M, Todiras M, Zidek W, Jankowski J. Mass-spectrometric identification of a novel angiotensin peptide in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(2):297-302.
28. Mitsui T, Nomura S, Itakura A, Mizutani S. Role of aminopeptidases in the blood pressure regulation. *Biol Pharm Bull*. 2004;27(6):768-71.
29. Suzuki S, Doi Y, Aoi W, Kuramochi M, Hashiba K. Effect of angiotensin III on blood pressure, renin-angiotensin-aldosterone system in normal and hypertensive subjects. *Jpn Heart J*. 1984 Jan;25(1):75-85.
30. Chen CY, Huang WC. Pressor and renal effects of intracerebroventricularly administered angiotensins II and III in rats. *Kidney Blood Press Res*. 2000;23(2):95-105.
31. Yugandhar VG, Clark MA. Angiotensin III: a physiological relevant peptide of the renin angiotensin system. *Peptides*. 2013;46:26-32.
32. Kramkowski K, Mogielnicki A, Buczek W. The physiological significance of the alternative pathways of angiotensin II production. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(4):529-39.
33. Wang HX, Zhang QF, Zeng XJ, Wang W, Tang CS, Zhang LK. Effects of angiotensin III on protein, DNA, and collagen synthesis of neonatal cardiomyocytes and cardiac fibroblasts in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010;15(4):393-402.
34. Gard PR. Cognitive-enhancing effects of angiotensin IV. *BMC Neurosci*. 2008;9 Suppl 2:S15.
35. Faure S, Chapot R, Tallet D, Javellaud J, Achard JM, Oudart N. Cerebroprotective effect of angiotensin IV in experimental ischemic stroke in the rat mediated by AT(4) receptors *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(3):329-42.
36. Gembardt F, Sterner-Kock A, Imboden H, Spalteholz M, Reibitz F, Schultheiss

- HP, Siems WE, Walther T. Organ-specific distribution of ACE2 mRNA and correlating peptidase activity in rodents. *Peptides*. 2005;26(7):1270-7.
37. Ocaranza MP, Jalil JE. Protective Role of the ACE2/Ang-(1-9) Axis in Cardiovascular Remodeling. *Int J Hypertens*. 2012;2012: Article ID 594361, 12 pages.
 38. Balakumar P, Jagadeesh G. A century old renin-angiotensin system still grows with endless possibilities: AT receptor signaling cascades in cardiovascular physiopathology. *Cell Signal*. 2014;26(10):2147-60.
 39. Frigolet ME, Torres N, Tovar AR. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. *J Nutr Biochem*. 2013;24(12):2003-15.
 40. Bader M, Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(6):615-21.
 41. Uehara Y, Miura S, Yahiro E, Saku K. Non-ACE pathway-induced angiotensin II production. *Curr Pharm Des*. 2013;19(17):3054-9.
 42. Peters J. Cytosolic (pro)renin and the matter of intracellular renin actions. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2013;5:198-205.
 43. Singh VP, Baker KM, Kumar R. Activation of the intracellular renin-angiotensin system in cardiac fibroblasts by high glucose: role in extracellular matrix production. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(4):H1675-84.
 44. Gwathmey TM, Westwood BM, Pirro NT, Tang L, Rose JC, Diz DI, Chappell MC. Nuclear angiotensin-(1-7) receptor is functionally coupled to the formation of nitric oxide. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;299(5):F983-90.
 45. Garrido-Gil P, Valenzuela R, Villar-Cheda B, Lanciego JL, Labandeira-Garcia JL. Expression of angiotensinogen and receptors for angiotensin and prorenin in the monkey and human substantia nigra: an intracellular renin-angiotensin system in the nigra. *Brain Struct Funct*. 2013;218(2):373-88.
 46. De Mello WC. Intracellular angiotensin II increases the total potassium current and the resting potential of arterial myocytes from vascular resistance vessels of the rat. *Physiological and pathological implications*. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(3):192-7.
 47. De Mello WC. On the pathophysiological implications of an intracellular renin receptor. *Circ Res*. 2006;99:1285-6.
 48. Pulakat L, Rahman S, Gray A, Knowle D, Gavini N. Roles of the intracellular regions of angiotensin II receptor AT2 in mediating reduction of intracellular cGMP levels. *Cell Signal*. 2005;17(3):395-404.

49. Gwathmey TM, Alzayadneh EM, Pendergrass KD, Chappell MC. Novel roles of nuclear angiotensin receptors and signaling mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302(5):R518-30.
50. Kumar R, Singh VP, Baker KM. The intracellular renin-angiotensin system: a new paradigm. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18(5):208-14.
51. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007;369(9568):1208-19.
52. Montecucco F, Pende A, Mach F. The renin-angiotensin system modulates inflammatory processes in atherosclerosis: evidence from basic research and clinical studies. *Mediators Inflamm*. 2009;2009: Article ID 752406, 13 pages.
53. Davis CJ, Kramar EA, De A, Meighan PC, Simasko SM, Wright JW, Harding JW. AT4 receptor activation increases intracellular calcium influx and induces a non-N-methyl-D-aspartate dependent form of long-term potentiation. *Neuroscience*. 2006;137(4):1369-79.
54. Jawien J, Toton-Zuranska J, Gajda M, Niepsuj A, Gebska A, Kus K, Suski M, Pyka-Fosciak G, Nowak B, Guzik TJ, Marcinkiewicz J, Olszanecki R, Korbut R. Angiotensin-(1-7) receptor Mas agonist ameliorates progress of atherosclerosis in apoE-knockout mice. *J Physiol Pharmacol*. 2012;63(1):77-85.