

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

**Mecanismos celulares ativados por agonistas adrenérgicos em
aorta de ratos hipertensos renais com disfunção endotelial**

Ana Carolina Campos Cotrim Bocalon

Ribeirão Preto
2014

RESUMO

BOCALON A. C. **Mecanismos celulares ativados por agonistas adrenérgicos em aorta de ratos hipertensos renais com disfunção endotelial**. 2014. 84f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

O sistema nervoso simpático (SNS) desempenha importante papel sobre o controle da pressão arterial assim como o endotélio, pela liberação de fatores de relaxamento e contração que atuam sobre a modulação do tônus vascular. A hipertensão renovascular (2R-1C) está associada à elevada produção de espécies reativas de oxigênio, hiperatividade do SNS e disfunção endotelial. A hipótese deste trabalho é de que os agonistas adrenérgicos noradrenalina (NOR) e adrenalina (ADR), catecolaminas endógenas, promovam efeito anti-contrátil devido à ativação da eNOS em aorta de ratos 2R-1C. Este estudo teve por objetivo investigar se a ativação de adrenoceptores (AR) com NOR ou ADR leva à maior ativação da eNOS em aortas de ratos 2R-1C do que em 2R e os mecanismos relacionados. Realizamos curvas concentração-efeito para NOR ou ADR, em aortas com ou sem endotélio de ratos 2R e 2R-1C em ausência (controle) ou presença dos antagonistas β -AR (propranolol), α_2 -AR (ioimbina), e inibidor não seletivo da NOS (L-NAME). Por *western blot*, verificamos a fosforilação do resíduo de ativação da enzima eNOS, Serina¹¹⁷⁷ (Ser¹¹⁷⁷), via ativação de α -AR ou β -AR, pela NOR ou ADR em aortas com endotélio, de ratos 2R e 2R-1C e se a via PI_3K/AKT e o H_2O_2 estariam envolvidos nesse processo. Avaliamos a produção de NO pelas células endoteliais isoladas de ratos 2R e 2R-1C, por citometria de fluxo. Realizamos a dosagem de NOR e ADR plasmática e tecidual (adrenais) por meio de HPLC. Nos estudos de reatividade vascular avaliamos a potência (pD_2) e eficácia (E_{max}) dos agonistas em induzir contração. O E_{max} da NOR foi menor na contração de aorta de ratos 2R-1C comparada a 2R, provavelmente devido à maior atividade da eNOS evidenciada pelo efeito do L-NAME em aorta de 2R-1C. A particularidade mais significativa da resposta da NOR é de que em aorta de ratos 2R-1C, a NOR promove a maior fosforilação de Ser¹¹⁷⁷ via α -AR, e esta envolve a participação da via PI_3K/AKT e do H_2O_2 , não havendo alteração dos níveis plasmáticos e tecidual de NOR entre 2R e 2R-1C. O estímulo com ADR, em aorta de 2R-1C, promoveu aumento da atividade da eNOS, certificada pelo efeito do L-NAME, que pode contribuir para o menor E_{max} da ADR em 2R-1C do que em 2R. Entretanto, a ADR promoveu maior fosforilação de Ser¹¹⁷⁷ via β -AR, em aorta de ratos 2R-1C, e esta não envolve participação da via PI_3K/AKT e do H_2O_2 . Os níveis teciduais de ADR foram semelhantes entre 2R e 2R-1C, mas a concentração plasmática de ADR foi menor em 2R-1C do que em 2R. Não houve diferença na produção de NO pelas células endoteliais entre 2R e 2R-1C. Os resultados obtidos sugerem que a ativação de α -AR com NOR envolve participação de H_2O_2 e da via PI_3K/AKT para maior ativação da eNOS em aortas de ratos 2R-1C, mecanismo que pode contribuir para o menor E_{max} da NOR em aorta de 2R-1C. A ADR ao ativar β -AR leva à maior ativação da eNOS, porém sem participação efetiva de H_2O_2 e da via PI_3K/AKT em aortas de ratos 2R-1C.

Palavras chave: vasoconstrição, agonistas adrenérgicos, noradrenalina, adrenalina, hipertensão renovascular, NO-Sintase

Introdução

1 INTRODUÇÃO

O sistema nervoso simpático é um dos principais sistemas envolvidos na regulação da pressão arterial (Guyenet, 2006; Vanhoutte et al., 1981). Fibras pós-ganglionares eferentes simpáticas liberam noradrenalina (NOR) nos vasos sanguíneos, inclusive arteríolas, o que aumenta a resistência vascular periférica e pressão arterial. Fibras pré-ganglionares simpáticas inervam diretamente a medula da supra-renal e o estímulo simpático de diferentes populações de células cromafins supra-renais resulta na liberação direta na circulação sanguínea das catecolaminas, adrenalina (ADR) e NOR, agonistas adrenérgicos endógenos (Morrison e Cao, 2000). A medula supra-renal é embriológica e anatomicamente similar aos gânglios simpáticos, funciona como uma glândula neuro-endócrina e a ADR é a catecolamina liberada em maior proporção.

A família dos adrenoceptores ou receptores adrenérgicos modula os efeitos das catecolaminas endógenas e são divididos em três subfamílias: α_1 , α_2 e β de acordo com suas propriedades farmacológicas, homologia estrutural e acoplamento à proteína G (Zhong e Minneman, 1999). Os adrenoceptores pertencem à classe da rodopsina, a maior classe de receptores acoplados à proteína G (GPCRs), também conhecidos como receptores de 7 domínios transmembrana (7TMRs) (Fredriksson et al., 2003). Os GPCRs são preferencialmente denominados, por muitos autores, de 7TMRs devido à sua capacidade de promover sinalização independente de proteína G, pelo recrutamento da β -arrestina (Shukla et al., 2011). As β -arrestinas foram identificadas no processo de dessensibilização de receptores, que ocorre em duas etapas sequenciais. A primeira etapa requer a fosforilação de resíduos de serina (Ser) e treonina (Thr) do receptor pelas quinases de receptores acoplados a proteína G (GRKs). De forma geral, a fosforilação aumenta a afinidade da β -arrestina pelo receptor ativo e em seguida ocorre a ligação das β -arrestina ao receptor o que impede fisicamente a ligação do receptor à proteína G. Esta é a segunda etapa da dessensibilização (Heitzler et al., 2012; Zheng et al., 2010; Barki-Harrington e Rockman, 2008).

Dale (1905) estudou os efeitos da ADR, o princípio ativo isolado de extratos da glândula supra-renal, que permitiu a descoberta dos adrenoceptores no sistema cardiovascular. Neste estudo, o efeito hipertensor induzido pela injeção de ADR era revertido para hipotensor quando previamente era administrada ergotoxina, que

mais tarde foi identificada como antagonista α -adrenérgico (α -AR) não seletivo. Esta descoberta possibilitou interpretar os experimentos da reversão da ADR apresentados por Dale. Mais tarde, Ahlquist (1948) propôs que as catecolaminas como a ADR e a NOR, regulam processos fisiológicos pela ativação de adrenoceptores específicos localizados na membrana celular, dependendo da dose, do tecido e do agonista. O autor postulou a classificação da potência farmacológica das principais catecolaminas endógenas e a sintética, isoprenalina, em relação aos adrenoceptores (α : Noradrenalina > Adrenalina > Isoprenalina e β : Isoprenalina > Adrenalina > Noradrenalina). Já em 1955, com a descoberta de antagonistas seletivos para receptores β -adrenérgicos (β -ARs), consolidou-se a subdivisão dos receptores em α -ARs e β -ARs, assim como a classificação original sobre a potência farmacológica das principais catecolaminas.

Os α -ARs se subdividem em α_1 -ARs e α_2 -ARs e suas subclasses, que se expressam em diferentes tipos celulares, identificados por técnicas de biologia molecular (Bylund et al., 1994; Insel et al., 1996). Cada uma dessas classes de receptores está associada a vias específicas de sinalização celular e produção de segundos mensageiros (Summers et al., 1993). Os α_1 -ARs acoplados à proteína Gq ativam a enzima fosfolipase C e produzem seus efeitos pelo aumento de concentração citosólica de Ca^{+2} (Berridge, 2009; Putney et al., 1989). No músculo liso vascular (MLV), a ativação de α_1 -ARs com agonistas seletivos como a fenilefrina, induz vasoconstrição (Park e Rasmussen, 1985). Ativação de α_2 -ARs, classicamente inibe a enzima adenilil-ciclase levando também à contração do MLV (Nebigil e Malik, 1992; Limbird, 1988). Os β -ARs são classificados em β_1 , β_2 e β_3 -AR, ativam classicamente a via da proteína Gs e adenilil-ciclase o que promove relaxamento do MLV por mecanismo dependente e independente do endotélio vascular (Ferro, et al., 2004; Callera et al., 2004).

A manutenção do tônus do MLV está relacionada à mobilização de $[Ca^{+2}]_c$ nas células do músculo liso vascular (CMLV), por estímulos específicos como agonistas (endógenos ou exógenos) ou inespecíficos como substâncias que despolarizam ou hiperpolarizam a membrana (estímulos químicos, elétricos ou mecânicos). As substâncias vasoativas produzidas pelo endotélio que exercem seus efeitos nas CMLV são classificadas como fatores relaxantes derivados do endotélio (EDRFs – *Endothelium-Derived Relaxing Factors*) ou fatores contráteis derivados do endotélio (EDCFs – *Endothelium-Derived Contractile Factors*).

A contribuição do endotélio para a modulação do tônus vascular só ficou mais clara a partir da descoberta do EDRF por Furchgott e Zawadzki (1980), quando relataram que a acetilcolina causa relaxamento da aorta de coelho com endotélio íntegro. Denominou este fator endotelial como EDRF, que mais tarde foi identificado como óxido nítrico (NO) por Ignarro e cols (1986). O termo EDRF refere-se principalmente ao NO, mas a prostaciclina (PGI₂) e o EDHF (*Endothelium-Derived Hyperpolarization Factor*) também levam ao relaxamento do MLV.

Vale ressaltar que, nos últimos anos foram descobertas várias substâncias derivadas do endotélio com capacidade de hiperpolarizar a membrana de CMLV como o próprio NO (Bolotina et al., 1994), íon potássio (Edwards et al., 1998), peróxido de hidrogênio (H₂O₂) (Ellis e Triggle, 2003). O NO tem relevante importância em artérias de condutância, pois é a substância responsável pela manutenção do tônus vascular basal destas artérias (Mitchell et al., 1992).

Foi a partir das descobertas da década de 80, que os pesquisadores buscaram verificar o papel do endotélio vascular sobre as respostas mediadas por agonistas adrenérgicos. Vanhoutte e Miller (1989) sugeriram o envolvimento de α_2 -ARs em resposta de relaxamento às catecolaminas, assim como Zschauer e cols (1997) relataram que a ativação de α_1 -ARs nas células endoteliais por agonista seletivo, é capaz de produzir NO, enquanto a ativação de α_2 -ARs produz prostanóide vasodilatador. A ativação de α_2 -ARs, também está relacionado á ativação da produção de NO (Molin e Bendhack, 2000).

Dados recentes do nosso laboratório mostraram que a ativação de α_1 -ARs com fenilefrina em aorta com endotélio, de ratos hipertensos renais (2R-1C), promove resposta contrátil menor do que em aortas de ratos normotensos (2R). Entretanto, a remoção endotelial ou inibição não seletiva da NOS reverteu a diferença na resposta contrátil entre aortas de 2R-1C e 2R (Silva et al., 2013). Além disso, estudos de Silva e cols (2014) demonstraram que a fenilefrina aumenta a fosforilação do resíduo Ser¹¹⁷⁷ da eNOS, via PI₃K/AKT, o que é determinante para a maior ativação da enzima, produção de NO e guanosina monofosfatada cíclica (GMPc), em aorta com endotélio de ratos 2R-1C. Contudo, pouco se sabe sobre a importância das catecolaminas, NOR e ADR, para produção de NO em aorta de ratos hipertensos renais.

A biossíntese do NO resulta da oxidação de L-arginina a L-citrulina, reação catalisada pela enzima NO-Sintase (NOS) cuja atividade depende dos cofatores,

nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fosfato (NADPH), flavina adenosina dinucleotídeo (FAD), flavina adenosina mononucleotídeo (FMN) e tetrahydrobiopterina (BH₄) (Thomas et al., 2008; Sessa 2004; Moncada et al., 1991). Existem três isoformas da NOS, uma induzida por estímulo imunológico (iNOS ou NOS2) e duas constitutivas, a NOS endotelial (eNOS ou NOS3) e neuronal (nNOS ou NOS1). A eNOS, oxigenase que produz o NO derivado do endotélio, tem sua ativação bem definida como dependente do complexo Ca²⁺-calmodulina (Feron et al., 1998; Busse et al., 1990). Entretanto, Fleming e cols (1998) demonstraram que a fosforilação da eNOS representa um mecanismo independente de cálcio regulatório para ativação desta enzima. A fosforilação via fosfatidilinositol 3OH quinase/AKT (PI₃K-AKT) do resíduo de Ser¹¹⁷⁷ da eNOS aumenta sua atividade e altera sua sensibilidade ao Ca²⁺ (Dimmeler et al., 1999; Fulton et al., 1999). Torna-se evidente que outros estímulos além do *sheer stress*, como fator de crescimento do endotélio vascular e ativação de receptores de tirosina quinase também são capazes de ativar a eNOS. A ativação da AKT de maneira dependente de PI₃K também está associada à ativação de receptores muscarínicos M₁ e M₂ acoplados às proteínas G_q e G_i, respectivamente (Murga et al., 1998).

A ligação do complexo cálcio-calmodulina (CaM) ao seu domínio na eNOS facilita o fluxo de elétrons dependente de NADPH e demais cofatores a partir do domínio redutase para o domínio oxigenase, catalisando a produção de NO. A eNOS apresenta numerosos sítios passíveis de fosforilação, porém nos vasos de ratos, é mais conhecido o mecanismo de fosforilação do resíduo de Ser¹¹⁷⁷ no domínio redutase e Thr⁴⁹⁵ situado no do domínio de ligação CaM. Vale ressaltar que as quinases envolvidas no processo de fosforilação variam conforme os estímulos recebidos pela célula e estas quinases apresentam diferente sensibilidade ao Ca²⁺. A fosforilação da Ser¹¹⁷⁷ da eNOS induz o fluxo de elétrons do domínio redutase para o domínio oxigenase e a consequente produção de NO é aumentada cerca de duas vezes em relação ao basal. Por outro lado, o resíduo de Thr⁴⁹⁵ é um sítio regulatório negativo e quando fosforilado ocorre inibição da atividade da NOS, sendo a proteína quinase C (PKC) a provável quinase constitutiva responsável pela fosforilação deste resíduo (Fleming e Busse, 2003).

O NO é determinante para manutenção do tônus vascular e sua biodisponibilidade é diretamente afetada pelo excesso de radicais livres produzidos na hipertensão arterial. Como espécie radicalar, o NO reage de forma rápida com

outros radicais, como oxigênio (O_2) e ânion superóxido (O_2^-), que sob ação da enzima peróxido dismutase (SOD) produz H_2O_2 (Carter et al. 1994). Ao reagir com o O_2^- , o NO forma peroxinitrito ($ONOO^-$), potente agente oxidante que também reduz a biodisponibilidade de NO (Schiropoulos e Al-mehdi, 1995).

O estresse oxidativo é um estado no qual o excesso de espécies reativas de oxigênio (EROs) se sobrepõe à capacidade antioxidante endógena, presente em modelos de hipertensão humana e animal e é um fator determinante para o desenvolvimento da disfunção endotelial (Higashi et al., 2002). A disfunção endotelial, caracterizada pelo menor relaxamento vascular mediado por agonistas que induzem liberação de NO, está presente nos vasos de diferentes modelos de hipertensão como SHR, Doca-Sal (Konishi e Su, 1983; Wu et al., 1996) e em aortas de ratos hipertensos renais (2R-1C) (Callera et al., 2000). A contribuição de EROs para disfunção endotelial no modelo 2R-1C tornou-se clara com os dados de Rodrigues e cols (2008) de nosso laboratório, em que o prejuízo no relaxamento de aortas com endotélio de ratos 2R-1C foi revertido pela incubação das preparações com vitamina C. Recentemente, o termo disfunção endotelial, está associado mais amplamente ao desequilíbrio na produção de EDRFs e EDCFs junto ao aumento na disponibilidade de EROS e redução da capacidade antioxidante (Silva et al., 2012).

No modelo de hipertensão renovascular (2R-1C), descrito por Goldblatt e cols (1934), o estresse oxidativo tem papel crucial na sua patogênese (Nishi et al., 2010; Costa et al., 2009). Este modelo de hipertensão é causado por estenose da artéria renal que promove a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), aumentando a produção do seu principal peptídeo ativo, a angiotensina II (AngII). A ativação de receptores AT_1 nas células do MLV por AngII aumenta a produção de O_2^- , provenientes da ativação da enzima NAD(P)H oxidase (Pagano et al., 1995; Griendling et al., 1994). Compondo o cenário do estresse oxidativo neste modelo, os estudos de Silva e cols (2013) evidenciaram maior produção de H_2O_2 em aortas ratos 2R-1C, com endotélio, de diferentes fontes enzimáticas como NADPH oxidase, Ciclooxygenase, Xantina-oxidase e Superoxido dismutase.

É crescente o número de estudos sugerindo que o SRAA e Sistema Nervoso Simpático não operam independentemente, mas interagem realizando suas funções regulatórias cardiovasculares. Oliveria-Sales e cols (2010) demonstraram que no modelo 2R-1C, a pressão arterial sistólica aumenta significativamente a partir da segunda semana após implantação do clipe e que se estabiliza a partir da quinta

semana. Campese e cols (2005) demonstraram que a atividade simpática é em parte mediada por EROs derivadas do estímulo com AngII, cujos níveis plasmáticos estão aumentados apenas na fase inicial da hipertensão (Oliveira-Sales, 2014; Martinez-Maldonado, 1991; Caravaggi et al., 1976). O estresse oxidativo, tanto central quanto periférico, desempenha importante papel na manutenção de alta atividade simpática e hipertensão arterial neste modelo (Oliveira-Sales et al., 2008; Oliveira-Sales et al., 2009).

Com a hiperatividade simpática e conseqüente estímulo da medula da supra-renal, ocorre aumento dos níveis plasmáticos de NOR e ADR como é observado em modelos neurogênicos de hipertensão e no modelo DOCA-Sal (Dominiak et al., 1986; Bouvier e Champlain, 1986).

O modelo de hipertensão renovascular 2R-1C está associado ao aumento da atividade simpática via estresse oxidativo e disfunção endotelial. Em conjunto com dados do nosso laboratório que evidenciam hiperativação da via nitrérgica em aorta de ratos 2R-1C estimulada com fenilefrina. É provável que ocorra hiperatividade do eixo neuro-humoral, o que torna mais importante investigar os efeitos da ativação dos adrenoceptores endoteliais pelos agonistas adrenérgicos, NOR e ADR, já que estes apesar de não seletivos são os agonistas que conferem respostas mais próximas aos efeitos fisiológicos.

Conclusão

6 CONCLUSÃO

O conjunto dos nossos resultados demonstrou que tanto a NOR quanto a ADR induzem menor resposta contrátil em aorta de ratos 2R-1C comparado a 2R, o que está relacionado à maior atividade da eNOS. A NOR induz maior fosforilação de Ser¹¹⁷⁷ via ativação de α -AR e este mecanismo envolve a participação da via PI3K/AKT e H₂O₂ e a ADR induz maior fosforilação de Ser¹¹⁷⁷ em aorta de ratos hipertensos 2R-1C via ativação de β -AR e não envolve a participação da via PI3K/AKT e H₂O₂.

Referências

7 REFERÊNCIAS

- AHLQUIST, R.F. A study of the adrenotropic receptors. **Am J Physiol.** 153: 586–600, 1948.
- ANGUS, J.A.; COCKS, T.M.; SATOH, K. The adrenoceptors on endothelial cells. **Fed Proc.** 45(9), 2355-2359, 1986.
- ARTIGUES-VARIN, C.; RICHARD, V.; VARIN R.; MULDER, P.; THUILLEZ C. alpha2-Adrenoceptor ligands inhibit alpha1-adrenoceptor-mediated contraction of isolated rat arteries. **Fundam Clin Pharmacol.** 16(4), 281-287, 2002.
- BABIOR, B.M. NADPH oxidase. **Curr Opin Immunol.** 16(1), 42– 47, 2004.
- BARKI-HARRINGTON, L.; ROCKMAN, H.A. Beta-arrestins: multifunctional cellular mediators. **Physiology.** 23, 17-22, 2008.
- BENNET, M.A.; WATT, P.A.C.; THURSTON, H. Endothelium-dependent modulation of resistance vessel contraction: studies with NG-nitro-L-arginine methyl ester and NG-nitro-L-arginine. **Br J Pharmacol.** 107(2), 616–621, 1992.
- BERG, T. Increased counteracting effect of eNOS and nNOS on an α_1 -adrenergic rise in total peripheral vascular resistance in spontaneous hypertensive rats. **Cardiovasc Res.** 67(4), 736– 744, 2005.
- BERRIDGE, M.J. Inositol trisphosphate and calcium signaling mechanisms. **Biochim Biophys Acta.** 1793(6), 933-940, 2009.
- BODIGA, S; GRUENLOH, S.K.; GAO, Y.; MANTHATI, V.L.; DUBASI, N.; FALCK, J.R., MEDHORA, M.; JACOBS, E.R. 20-HETE-induced nitric oxide production in pulmonary artery endothelial cells is mediated by NADPH oxidase, H_2O_2 , and PI_3 -kinase/Akt. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.** 298, L564–L574, 2010.
- BOLOTINA, V.M.; NAJIBI, S.; PALACINO, J.J.; PAGANO, P.J.; COHEN, R.A. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. **Nature.** 368, 850–3, 1994.
- BONAVENTURA, D.; OLIVEIRA, F.S.; DA SILVA, R.S.; BENDHACK, L.M. Decreased vasodilation induced by a new nitric oxide donor in two kidney, one clip hypertensive rats is due to impaired k^+ channel activation. **Clin Exp Pharmacol Physiol.** 32(5-6), 478-481, 2005.

- BOUVIER, M.; DE CHAMPLAIN, J. Increased sympatho-adrenal tone and adrenal medulla reactivity in DOCA-salt hypertensive rats. **J Hypertens.** 4(2), 157-163, 1986.
- BOUVIER, M. Cross-talk between second messengers. **Ann N Y Acad Sci.** 594, 120-129, 1990.
- BUSSE, R.; MÜLSCH, A. Calcium-dependent nitric oxide synthesis in endothelial cytosol is mediated by calmodulin. **FEBS Lett.** 265 (1-2), 133-136, 1990.
- BYLUND, D.B.; EIKENBERG, D.C.; HIEBLE, J.P.; LANGER, S.Z.; LEFKOWITZ, R.J.; MINNEMAN, K.P.; MOLINOFF, P.B.; RUFFOLO, R.R. JR.; TRENDELENBURG, U. International Union of Pharmacology Nomenclature of Adrenoceptors. **Pharmacol Rev.** 46, 121–136, 1994.
- CAI, H.; LI, Z.; DAVIS, M.E.; KANNER, W.; HARRISON, D.G.; DUDLEY JR, S.C. Akt-Dependent Phosphorylation of Serine 1179 and Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase/Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 Cooperatively Mediate Activation of the Endothelial Nitric-Oxide Synthase by Hydrogen Peroxide. **Mol Pharmacol.** 63(2), 325–331, 2003.
- CALLERA, G.E.; VARANDA, W.A.; BENDHACK, L.M. Impaired relaxation to acetylcholine in 2K-1C hypertensive rat aortas involves changes in membrane hyperpolarization instead of an abnormal contribution of endothelial factors. **Gen Pharmacol.** 34(6), 379- 389, 2000.
- CALLERA, G.E.; YEH, E.; TOSTES, R.C.; CAPERUTO, L.C.; CARVALHO, C.R.; BENDHACK, L.M. Changes in the vascular β -adrenoceptor-activated signaling pathway in 2 Kidney-1 Clip hypertensive rats. **Br J Pharmacol.** 141(7), 1151–1158, 2004.
- CAMPESE, V.M.; SHAOHUA, Y.; HUIQUIN, Z. Oxidative stress mediates angiotensin II-dependent stimulation of sympathetic nerve activity. **Hypertension.** 46(3), 533–539, 2005.
- CARAVAGGI, A.M.; BIANCHI, G.; BROWN, J.J.; LEVER, A.F.; MORTON, J.J.; POWELL-JACKSON, J.D.; Robertson, J.I.; SEMPLE, P.F. Blood pressure and plasma angiotensin II concentration after renal artery constriction and angiotensin infusion in the dog. (5-Isoleucine) angiotensin II and its breakdown fragments in dog blood. **Circ Res.** 38(4), 315-321, 1976.

- CARRIER, G.O.; WHITE, R.E. Enhancement of alpha1- and alpha2-adrenergic agonist-induced vasoconstriction by removal of endothelium in rat aorta. **J Pharmacol Exp Ther.** 232(3), 682-687, 1985.
- CARTER, W.O.; NARAYAN, P.K.; ROBINSON, P.J. Intracellular hydrogen peroxide and superoxide anion detection in endothelial cells. **J Leukoc Biol.** 55(2), 253-8. 1994.
- COSTA, C.A.; AMARAL, T.A.S.; CARVALHO, L.C.R.M.; OGNIBENE, D.T.; DA SILVA, A.F.E.; MOSS, M.B.; VALENÇA, S.S.; DE MOURA, R.S.; RESENDE, A.C. Antioxidant Treatment With Tempol and Apocynin Prevents Endothelial Dysfunction and Development of Renovascular Hypertension. **Am J Hypertens.** 22(12), 1242-1249, 2009.
- DALE, H.H. On some physiological actions of ergot. **Am J Physiol.** 34, 163–206, 1905.
- DANGE, R.B.; AGARWAL, D.; MASSON, G.S.; VILA, J. WILSON, B.; NAIR, A.; FRANCIS, J. Central blockade of TLR4 improves cardiac function and attenuates myocardial inflammation in angiotensin II-induced hypertension. **Cardiovasc Res.** 103(1),17-27, 2014.
- DAVEL, A.P.; CERAVOLO, G.S.; WENCESLAU, C.F.; CARVALHO, M.H.; BRUM, P.C.; ROSSONI, L.V. Increased vascular contractility and oxidative stress in β_2 -adrenoceptor knockout mice: the role of NADPH oxidase. **J Vasc Res.** 49(4), 342-52, 2012.
- DELANO, F.A.; PARKS, D.A.; RUEDI, J.M.; BABIOR, B.M.; SCHMID-SCHÖNBEIN, G.W. Microvascular display of xanthine oxidase and NADPH oxidase in the spontaneously hypertensive rat. **Microcirculation.** 13(7), 551–566, 2006.
- DEUPI, X.; KOBILKA, B.K. Energy landscapes as a tool to integrate GPCR structure, dynamics, and function. **Physiology.** 25(5), 293-303, 2010.
- DIMMELER, S.; FLEMING, I.; FISSLTHALER, B.; HERMANN, C.; BUSSE, R.; ZEIHNER, A.M. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by akt-dependent phosphorylation. **Nature.** 399(6736), 601-605, 1999.
- DOMINIAK, P.; KEES, F.; GROBECKER H. Circulating and tissue catecholamines in rats with chronic neurogenic hypertension. **Basic Res Cardiol.** 81(1), 20-28, 1986.

- ECKHART, A.D.; OZAKI, T.; TEVAEARAI, H.; ROCKMAN, H.A.; KOCH, W.J. Vascular-targeted overexpression of G protein-coupled receptor kinase-2 in transgenic mice attenuates β -adrenergic receptor signaling and increases resting blood pressure. **Mol Pharmacol**. 61(4), 749-758, 2002.
- EDWARDS, G.; DORA, K.A.; GARDENER, M.J.; GARLAND, C.J.; WESTON, A.H. K^+ is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries. **Nature**. 396 (6708), 269-272, 1998.
- EGLÉME, C.; GODFRAIND, T.; MILLER, R.C. Enhanced responsiveness of rat isolated aorta to clonidine after removal of the endothelial cells. **Br J Pharmacol**. 81(1), 16-18, 1984.
- ELLIS, A.; TRIGGLE, C.R. Endothelium-derived reactive oxygen species: their relationship to endothelium-dependent hyperpolarization and vascular tone. **Can J Physiol Pharmacol**. 81 (11), 1013-28, 2003.
- FURCHGOTT, R.F.; ZAWADZKI, J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**. 288 (5789), 373-376, 1980.
- IGNARRO, L.J.; HARBISON, R.G.; WOOD, K.S.; KADOWITZ, P.J. Activation of Purified Soluble Guanylate Cyclase by Endothelium-Derived Relaxing Factor from Intrapulmonary Artery and Vein: Stimulation by Acetylcholine, Bradykinin and Arachidonic Acid. **J Pharmacol Exp Ther**. 237(3), 893-900, 1986.
- INSEL, P.A. Adrenergic receptors - evolving concepts and clinical implications. **N Engl J Med**. 334, 580-585, 1996.
- FELDMAN, R.D.; GROS, R. Defective vasodilatory mechanisms in hypertension: a G-protein-coupled receptor perspective. **Curr Opin Nephrol Hypertens**. 15(2), 135-140, 2006.
- FERGUSON, S.S.G.; DOWNEY, W.E.; COLAPIETRO, A.M.; BARAK, L.S.; MÉNARD, L.; CARON, M.G. Role of β -arrestin in mediating agonist-promoted G protein-coupled receptor internalization. **Science**. 271(5247), 363-366, 1996
- FERON, O.; SALDANA, F.; MICHEL, J.B.; MICHEL, T. The Endothelial Nitric-oxide Synthase-Caveolin Regulatory Cycle. **J Biol Chem**. 273(6), 3125-3128, 1998.

- FERRO, A.; COASH, M.; YAMAMOTO, T.; JUBLI, R.; JI, Y.; QEEN, L. Nitric Oxide-dependent beta2-adrenergic dilatation of rat aorta is mediated through activation of both protein Kinase A and AKT. **Br J Pharmacol.** 143, 397- 403, 2004.
- FLEMING, I.; BUSSE, R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** 284(1), R1-R12, 2003.
- FLEMING, I.; BAUERSACHS, J.; FISSTHALER, B.; BUSSE, R. Ca²⁺-independent activation of the endothelial nitric oxide synthase in response to tryosine phosphatase inhibitors and fluid shear stress. **Circ Res.** 82(6), 686–695, 1998.
- FLUTTERT, M.; DALM, S.; OITZL, M.S. A refined method for sequential blood sampling by tail incision in rats. **Lab Anim.** 34(4), 372-8, 2000.
- FREDRIKSSON, R.; LAGERSTROM, M.C.; LUNDIN, L.G.; SCHIOTH, H.B. The G-protein-coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogentic analysis, paralogon groups, and fingerprints. **Mol Pharmacol.** 63(6), 1256-1272, 2003.
- FULTON, D.; GRATTON, J.P.; MCCABE, T.J.; FONTANA, J.; FUJIO, Y.; WALSH, K.; FRANKE, T.F.; PAPAPETROPOULOS, A.; SESSA, W.C. Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase akt. **Nature.** 399(6736), 597-601, 1999.
- GIMBRONE JR, M.A. Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. **Am J Cardiol.** 75(6), 67B–70B, 1995.
- GOLDBLATT, H.; LYNCH, J.; HAMZAL, R.F.; SUMMERVILLE, W.W. Studies on experimental hypertension: I. the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. **J Exp Med.** 59(3), 347–379, 1934.
- GRAY, D.W.; MARSHALL, I. Novel signal transduction pathway mediating endothelium-dependent β -adrenoceptor vasorelaxation in rat thoracic aorta. **Br J Pharmacol.** 107(3), 684-690, 1992.
- GRIENDLING, K.K.; MINIERI, C.A.; OLLERENSHAW, J.D.; ALEXANDER, R.W. Angiotensin II Stimulates NADH and NADPH Oxidase Activity in Cultured Vascular Smooth Muscle Cells. **Circ Res.** 74, 1141-1148, 1994.

- GUYENET, P.G. The sympathetic control of blood pressure. **Nat Rev Neurosci.** 7(5), 335–346, 2006.
- GUYENET, P.G. The sympathetic control of blood pressure. **Nat Rev Neurosci.** 7, 335–46, 2006.
- HAEUSLER, G. Contraction, membrane potential and calcium fluxes in rabbit pulmonary arterial muscle. **Fed Proc.** 42(2): 263-268, 1983.
- HEITZLER, D.; DURAND, G.; GALLAY, N.; RIZK, A.; AHN, S.; KIM, J.; VIOLIN, J.D.; DUPUY, L.; GAUTHIER, C.; PIKETTY, V.; CRÉPIEUX, P.; POUPON, A.; CLÉMENT, F.; FAGES, F.; LEFKOWITZ, R.J.; REITER, E. Competing G protein-coupled receptor kinases balance G protein and β -arrestin signaling. **Mol Syst Biol.** 8, 590, 2012.
- HIGASHI, Y.; SASAKI, S.; NAKAGAWA, K.; MATSUURA, H.; OSHIMA, T.; CHAYAMA, K. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. **N Engl J Med.** 346 (25),1954-1962, 2002.
- HUANG, J.S.; RAMAMURTHY, S.K.; LIN, X.; LE BRETON, G.C. Cell signalling through thromboxane A₂ receptors. **Cell Signal.** 16(5), 521-533, 2004.
- HU, Z.W.; SHI X.Y.; LIN, R.Z. HOFFMAN, B.B. Alpha1 Adrenergic Receptors Activate Phosphatidylinositol 3-Kinase in Human Vascular Smooth Muscle Cells Role in mitogenesis. **J Biol Chem.** 271(15), 8977-8982, 1996.
- IWANAGA, S.; SHIBATA, O.; TSUDA, A. HASHIMOTO, S.; MAKITA, T.; CHO, S.; SUMIKAWA, K. The role of alpha1-adrenoceptors in the clonidine-induced contraction and relaxation of rat aorta. **Res Commun Mol Pathol Pharmacol.** 102(2), 137-147, 1998.
- KANEKO, K.; SUNANO, S. Involvement of alpha-adrenoceptors in the endothelium-dependent depression of noradrenaline-induced contraction in rat aorta. **Eur J Pharmacol.** 240(2-3), 195-200, 1993.
- KENAKIN, T.P. Pharmacologic analysis of drug-receptor interaction. **Lippincott-Raven Publishers (Philadelphia)**, 3rd. edition, 1997.
- KONISHI, M.; SU, C. Role of endothelium in dilator responses of spontaneously hypertensive rat arteries. **Hypertension.** 5(6), 881– 886, 1983.

- KOU, R.; MICHEL, T. Epinephrine regulation of the endothelial nitric-oxide synthase: roles of Rac1 and β 3-adrenergic receptor in the endothelial NO signaling. **J Biol Chem.** 282(45), 32719-32729, 2007.
- LEFKOWITZ, R.J.; PITCHER, J.; KRUEGER, K.M.; DAAKA, Y. Mechanisms of β -adrenergic receptor desensitization and resensitization. **Adv. Pharmacol.** 42: 416-420, 1998.
- LIMBIRD, L.E. Receptors linked to the inhibition of adenylate cyclase: additional signaling mechanisms. **FASEB J.** 2 (11) 2686-2695, 1988.
- LINDER, A.E.; BENDHACK, L.M. Endothelin-1-induced contraction is impaired in tail artery of renal hypertensive rats. **Vascul Pharmacol.** 39(1-2), 77-82, 2002.
- MARTIN, W.; FURCHGOTT, R.F.; VILLANI, G.M.; JOTHIANANDAN, D. Depression of contractile responses in rat aorta by spontaneously released endothelium-derived relaxing factor. **J Pharmacol Exp Ther.** 237(2), 529-538, 1986.
- MARTINEZ-MALDONADO, M. Pathophysiology of renovascular hypertension **Hypertension.** 17(5), 707-719, 1991.
- MATSUDA, K.; SEKIGUCHI, F.; TOJO, M.; SHIMAMURA, K.; SUNANO, S. Effects of NG-nitro-L-arginine on alpha-agonists-induced contraction of aortae from Wistar Kyoto rats and stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **J Smooth Muscle Res.** 31(2), 51-60, 1995.
- MAZZACORATTI, M.G.; AMADO, D.; CAVALHEIRO, E.A. HPLC determination of norepinephrine, 5-hydroxytyramine and 5-hydroxytryptamine in rat brain using sodium dodecyl sulphate as ion-pair. **Braz J Med Biol Res.** 23(3-4), 255-62, 1990.
- MEDDINGS, J.B.; SCOTT, R.B.; FICK, G.H. Analysis and comparison of sigmoidal curves: application to dose-response data. **Am J Physiol.** 257 (6), G982-G989, 1989.
- MICHELL, B.J.; CHEN, Z.P.; TIGANIS, T.; STAPLETON, D.; KATSIS, F.; POWER, D.A.; SIMI, A.T.; KEMP, B. E. Coordinated Control of Endothelial Nitric-oxide Synthase Phosphorylation by Protein Kinase C and the cAMP-dependent Protein Kinase. **J Biol Chem.** 276(21), 17625-17628, 2001.

- MITCHELL, J.A.; DE NUCCI, G.; WARNER, T.D.; VANE, J.R. Different patterns of release of endothelium-derived relaxing factor and prostacyclin. **Br J Pharmacol.** 105(2), 485–489, 1992.
- MOLIN, J.C.; BENDHACK, L.M. Clonidine induces rat aorta relaxation by nitric oxide-dependent and -independent mechanisms. **Vascul Pharmacol.** 42(1), 1-6, 2004.
- MONCADA, S.; PALMER, R.M.; HIGGS, E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. **Pharmacol Rev.** 43(2), 109-142, 1991.
- MORRISON, S.F.; CAO, W.H. Different adrenal sympathetic preganglionic neurons regulate epinephrine and norepinephrine secretion. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.** 279: R1763–R1775, 2000.
- MURGA, C.; LAGUINGE, L.; WETZKER, R.; CUADRADO, A.; GUTKINDI, J.S. Activation of Akt/Protein Kinase B by G Protein-coupled Receptors. A role for alpha and beta gamma subunits of heterotrimeric G proteins acting through phosphatidylinositol-3-OH kinase gamma **J Biol Chem.** 273(30), 19080–19085, 1998.
- NC-IUPHAR – International Union of Basic and Clinic Pharmacology.
<http://www.iuphar-db.org>
- NEBIGIL, C.; MALIK, K.U. Alpha adrenergic receptors subtypes involved in prostaglandin synthesis are coupled to Ca⁺⁺ channels through a pertussis toxin-sensitive guanine-nucleotide binding protein. **J Pharmacol Exp Ther.** 266, 1113-1124, 1993.
- NISHI, E.E.; OLIVEIRA-SALES, E.B.; BERGAMASHI, C.T.; OLIVEIRA, T.G.C.; BOIM, M.A.; CAMPOS, R.R. Chronic Antioxidant Treatment Improves Arterial Renovascular Hypertension and Oxidative Stress Markers in the Kidney in Wistar Rats. **Am J of Hypertens.** 23(5), 473-480, 2010.
- OLIVEIRA-SALES, E.B.; TOWARD, M.A.; CAMPOS, R.R.; PATON, J.F.R. Revealing the role of the autonomic nervous system in the development and maintenance of Goldblatt hypertension in rats. **Auton Neurosci.** 183, 23–29, 2014.
- OLIVEIRA-SALES, E.B.; COLOMBARI, D.S.A.; DAVISSON, R.L.; KASPAROV, S.; HIRATA, A.E.; CAMPOS, R.R.; PATON, J.F. Kidney-Induced Hypertension Depends on Superoxide Signaling in the Rostral Ventrolateral Medulla. **Hypertension.** 56(2), 290-296, 2010.

- OLIVEIRA-SALES, E.B.; NISHI, E.E.; CARILLO, B.A.; BOIM, M.A.; MIRIAM S. DOLNIKOFF, M.S.; BERGAMASCHI, C.T.; CAMPOS, R.R. Oxidative stress in the sympathetic premotor neurons contributes to sympathetic activation in renovascular hypertension. **Am J Hypertens**. 22(5): 484-492, 2009.
- OLIVEIRA-SALES, E.B.; DUGAICH, A.P.; CARILLO, B.A.; ABREU, N.P.; BOIM, M.A.; MARTINS, P.J.; D'ALMEIDA, V.; DOLNIKOFF, M.S.; BERGAMASCHI, C.T.; CAMPOS, R.R. Oxidative stress contributes to renovascular hypertension. **Am J Hypertens**. 21(1), 98-104, 2008.
- OLIVER, E.; MARTÍ, D.; MONTO, F.; FLACCO, N.; MORENO, L.; BARETTINO, D.; IVORRA, M. D.; D'OCÓN, P. The Impact of α_1 -Adrenoceptors Up-Regulation Accompanied by the Impairment of β_1 -Adrenergic Vasodilatation in Hypertension. **J Pharmacol Exp Ther**. 328(3), 982–990, 2009.
- PAGANO, P.J.; ITO, Y.; TORNHEIM, K.; GALLOP, P.M.; TAUBER, A.I.; COHEN, R.A. An NADPH oxidase superoxide-generating system in the rabbit aorta. **Am J Physiol**. 268, H2274–H2280, 1995.
- PARAVACINI, T.M.; TOUYZ, R.M. NADPH Oxidases, reactive Oxygen Species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. **Diabetes Care**. 31 (2), S170–S180, 2008.
- PARK, S.; RASMUSSEN, H. Activation of tracheal smooth muscle contraction: synergism between Ca^{2+} and activators of protein kinase C. **Proc Natl Acad Sci USA**. 82 (24), 8835-8839, 1985.
- PITCHER, J.A.; FREEDMAN, N.J.; LEFKOWITZ, R.J. G protein-coupled receptor kinases. **Annu Rev Biochem**. 67, 653–692, 1998.
- PUTNEY, J.W.Jr.; TAKEMURA, H.; HUGHES, A.R.; HORSTMAN, D.A.; THASTRUP, O. How do inositol phosphates regulate calcium signaling? **Faseb J**. 3, 1899-1905, 1989.
- RODRIGUES, G. J.; LUNARDI, C. N.; LIMA, R.G.; SANTOS, C. X.; LAURINDO, F.R.; DA SILVA, R. S.; BENDHACK, L. M. Vitamin C improves the effect of a new nitric oxide donor on the vascular smooth muscle from renal hypertensive rats. **Nitric Oxide**. 18(3), 176-183, 2008.
- SAPER, C.B. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. **Annual Rev Neurosci**. 25, 433–469, 2002.

- SCHIROPOULOS, H.; AL-MEHDY, A.B. Peroxynitrite-mediated oxidative protein modifications. **FEBS Lett.** 364(3), 279-282, 1995.
- SESSA, W.C. eNOS at a glance. **J Cell Sci** 117(Pt 12), 2427-2429, 2004
- SEYA, Y.; FUKUDA, T.; ISOBE, K.; KAWAKAMI, Y.; TAKEKOSHI, K. Effect of norepinephrine on RhoA, MAP kinase, proliferation and VEGF expression in human umbilical vein endothelial cells. **Eur J Pharmacol.** 553(1-3), 54-60, 2006.
- SHAFAROUDI, M.M.; MCBRIDE, M.; DEIGHAN, C.; WOKOMA, A.; MACMILLAN, J.; DALY, C.J.; MCGRATH, J.C. Two “knockout” mouse models demonstrate that aortic vasodilatation is mediated via α_{2A} -adrenoceptors located on the endothelium. **J Pharmacol Exp Ther.** 314(2), 804-810, 2005.
- SILVA, B.R.; PERNOMIAN, L.; BENDHACK, L.M. Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hypertension. **Front Physiol.** 3:441, 2012
- SILVA, B.R.; PERNOMIAN, L.; GRANDO, M.D.; AMARAL, J.H.; TANUS-SANTOS, J.E.; BENDHACK, L.M. Hydrogen peroxide modulates phenylephrine-induced contractile response in renal hypertensive rat aorta **Eur J Pharmacol.** 721(1-3), 193–200, 2013.
- SILVA, B.R. Resposta contrátil induzida pela fenilefrina é modulada pelo peróxido de hidrogênio em aortas de ratos hipertensos renais. **Tese (Doutorado)** – Departamento de Farmacologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2013.
- SILVA, B.R.; PERNOMIAN, L.; GRANDO, M.D.; BENDHACK, L.M. Phenylephrine activates eNOS Ser1177 phosphorylation and nitricoxide signaling in renal hypertensive rat aorta. **Eur J Pharmacol.** 738, 192–199, 2014.
- SHUKLA, A.K.; Xiao, K.; LEFKOWITZ, R.J. Emerging paradigms of β -arrestin-dependent seven transmembrane receptor signaling. **Trends Biochem Sci.** 36(9), 457-469, 2011.
- SUMMERS, R.J.; MCMARTIN, L.R. Adrenoceptors and their second messenger systems. **J Neurochem.** 60, 10-23, 1993.
- TANAKA, Y.; HORINOUCHE, T.; KOIKE, K. New insights into β -adrenoceptors in smooth muscle: distribution of receptor subtypes and molecular mechanisms triggering muscle relaxation. **Clin Exp Pharmacol Physiol.** 32, 503–514, 2005.

- THOMAS, D.D.; RIDNOUR, L.A.; ISENBERG, J.S.; FLORES-SANTANA, W.; SWITZER, C.H.; DONZELLI, S.; HUSSAIN, P.; VECOLI, C.; PAOLOCCI, N.; AMBS, S.; COLTON, C.A.; HARRIS, C.C.; ROBERTS, D.D.; WINK, D.A. The chemical biology of nitric oxide: implications in cellular signaling. **Free Radic Biol Med.** 45, 18–31, 2008.
- VAIDEHI, N.; KENAKIN, T. The role of conformational ensembles of seven transmembrane receptors in functional selectivity. **Curr Opin Pharmacol.** 10(6), 775-781, 2010.
- VANHOUTTE, P.M. Combined alpha-and beta-adrenergic blockade in the treatment of hypertension. Introductory remarks: alpha-and beta-adrenergic receptors and the cardiovascular system. **J Cardiovasc Pharmacol.** Suppl 1, S1-13, 1981.
- VANHOUTTE, P.M.; MILLER, V.M. Alpha 2-adrenoceptors and endothelium-derived relaxing factor. **Am J Med.** 87(3C), 1S–5S, 1989.
- VANHOUTTE, P.M. Endothelial Adrenoceptors. **J Cardiovasc Pharmacol.** 38(5), 796-808, 2001.
- VIARD, P.; MACREZ, N.; MIRONNEAU, C.; MIRONNEAU, J. Involvement of both G protein α s and $\beta\gamma$ subunits in β -adrenergic stimulation of vascular L-type Ca^{2+} channels. **Br J Pharmacol.** 132, 669-76, 2001.
- VIDRIO, H.; CARRASCO, O. F.; RODRÍGUEZ, R. Antivasoconstrictor effect of the neuroprotective agent dexrazoxane in rat aorta. **Life Sci.** 80(2), 98-104, 2006.
- WU, X.; MAKYNEN, H.; KAHONEN, M.; ARVOLA, P.; PORSTI, I. Mesenteric arterial function in vitro in three models of experimental hypertension. **J Hypertens.** 14(3), 365–372, 1996.
- YOGI, A.; CALLERA, G.E.; HIPÓLITO, U.V.; SILVA, C.R.; TOUYS, R.M.; TIRAPELLI, C.R. Ethanol-induced vasoconstriction is mediated via redoxsensitive cyclo-oxygenase-dependent mechanisms. **Cli Sci.** 118(11), 657–668, 2010.
- ZHENG, H.; LOH, H.H.; LAW, P.Y. Agonist-selective signaling of G protein-coupled receptor: mechanisms and implications. **IUBMB Life.** 62(2), 112-119, 2010.
- ZHONG, H.; MINNEMAN, K.P. Alpha 1-adrenoceptor subtypes. **Eur. J. Pharmacol.** 375(1-3), 261-276, 1999.

ZHONG, J.; HUME, J.R.; KEEF, K.D. β -Adrenergic receptor stimulation of L-type Ca^{2+} channels in rabbit portal vein myocytes involves both α s and $\beta\gamma$ G protein subunits. **J Physiol.** 531(Pt1), 105–115, 2001.

ZSCHAUER, A.O.A.; SIELCZAK, M.W.; SMITH, D.A.S.; WANNER, A. Norepinephrine-induced contraction of isolated rabbit bronchial artery: Role of α_1 - and α_2 -adrenoceptor activation. **J Appl Physiol.** 82 (6), 1918–1925, 1997.