

تأثیر بیماریها بر پاسخدهی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک

چکیده

دکتر مصطفی شفیعی^۱

ابداع روشهای مطالعاتی متعدد درباره اتصال لیگاند پرتوزا اطلاعات درباره فارماکولوژی مولکولی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک توسعه داده است. با استفاده از این فن آوری، برای اولین بار امکان تعیین مستقیم غلظت بافتی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک در نتیجه پاسخدهی بافتها به تحریک بتا - آدرنرژیک فراهم شد. نکته مهمی که در مورد فارماکولوژی مولکولی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک به کمک این مطالعات به دست آمد میان این حقیقت بود که غلظت بافتی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک عدد ثابتی نبوده، به شکل پویایی به وسیله انواع مختلفی از داروها، هormونها، شرایط متفاوت فیزیولوژیک و پاتولوژیک تنظیم می‌گردد. علاوه بر وقوع تغییراتی در مشخصات گیرنده، حوادث پس از گیرنده (Post-receptor) نیز ممکن است تحت تأثیر حالت‌های پاتولوژیک قرار گیرد و بر پاسخدهی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک اثر گذارد.

کلید واژه‌ها: ۱- گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک ۲- لنفوسيتها ۳- آدنیلیل سیکلаз

مقدمه

در اینجا با نگاهی کوتاه به انبوه پرسیهایی که در این زمینه صورت گرفته است، به تأثیر بیماریهای مختلف در پاسخدهی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک اشاره می‌گردد:

بیماریهای قلبی عروقی
نارسایی قلبی - در بیماران مبتلا به نارسایی قلب، تعداد گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک لنفوسيتها کاهش پیدا می‌کند اما کاهش حساسیت گیرنده‌های مذکور به شدت بیماری وابسته است^(۱,۲). بررسیها نشان داده‌اند که کاهش تعداد گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک غشا، لنفوسيتها در بیماران دسته

اگر چه دسترسی به بافت‌هایی نظری قلب در انسان به آسانی امکان‌پذیر نیست، خوشبختانه مطالعات مختلف نشان داده‌اند که تغییرات گیرنده‌های بتا - ۲ آدرنرژیک موجود در غشاء لنفوسيتها با تغییرات گیرنده‌های بتا - ۲ آدرنرژیک حاضر در میوکارد به طور معنی‌داری در ارتباط است^(۳). به این ترتیب گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک لنفوسيتها موجود در گردش خون انسان، همچون آئینه‌ای، تغییرات تراکم (density) و پاسخدهی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک قلب را منعکس می‌کنند و بعنوان ابزاری قابل دسترس برای مطالعه تأثیر عوامل مختلف در عملکرد گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک در انسان به کار رفته‌اند^(۴).

(۱) استادبار گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران

برخی گزارشها به کاهش تراکم این گیرنده‌ها در SHR اشاره شده است، لیکن برخی گزارش‌های دیگر به افزایش یا عدم تغییر تعداد گیرنده‌ها اشاره نموده‌اند^(۱۷,۱۵). بنابراین بروز تغییراتی در مسیر انتقال پیام نیز باید در نظر گرفته شود^(۱۸,۱۵). در بیماران مبتلا به پرفساری خون اولیه (essential hypertension)، تراکم علی‌رغم کاهش پاسخدهی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک، تراکم این گیرنده‌ها در غشاء لنفوسيتها، افزایش نشان می‌دهد^(۱۹,۱۸,۲۰). دیابت - کاهش پاسخدهی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک بافت قلب، آئورت سالم و فاقد آندوتلیوم و ژرۇنوم به ایزوپروترنول در موشهای صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین (Streptozotocin)، گزارش شده است^(۱۱). همچنین به کاهش پاسخ اتساعی به ایزوپروترنول در آئورت موشهای صحرایی که مبتلا به دیابت ژنتیکی هستند اشاره شده است. چون فعالیت آدنیلیل سیکلاز تغییری در این شرایط نشان نمی‌دهد، احتمالاً کاهش تراکم یا تمایل اتصال گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک مسؤول کاهش پاسخدهی است^(۲۸,۲۷). گزارشی وجود دارد مبنی بر این که در موشهای صحرایی تازه دیابتی شده (سه هفته پس از دیابتی شدن) پاسخدهی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک قلبی و تراکم این گیرنده‌ها بطور معنی‌داری افزایش پیدا می‌کند^(۲۹).

بیماریهای اعصاب و روان

بیماریهای خلقی (Mood disorders) - در غیاب روشاهی مستقیم مطالعه عمل گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک در سیستم اعصاب مرکزی، این نکته مورد تایید قرار گرفته است که لوکوسیتها یک الگوی بافتی مفید و قابل دسترس برای مطالعه گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک در افسردگی هستند^(۳۰). کاهش پاسخدهی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک در لوکوسیتها بیماران افسرده با استفاده از تولید cAMP ناشی از تحريك آگونیست نشان داده شده است^(۳۰,۳۵,۳۶,۳۳). مطالعاتی نیز که به منظور تحقیق پیرامون تغییرات تراکم گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک در بیماران افسرده انجام گرفته، کاهش در تعداد این گیرنده‌ها را در غشاء لنفوسيتها، در بیماران دچار افسردگی درمان نشده،

III و IV (براساس تقسیم‌بندی انجمن قلب نیویورک، New York Heart Association, "NYHA" احتقانی قلب، همراه با افزایش نوراپی نفرین پلاسمای اتفاق می‌افتد. اما در بیماران دسته I و II که سطح نوراپی نفرین بالا نیست، تغییری در تراکم گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک مشاهده نمی‌شود^(۳۰). تمایل اتصال گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک نیز با نارسایی احتقانی قلب، تغییری نشان نداده است^(۵). تغییرات در تراکم زیر گونه‌های گیرنده بتا - آدرنرژیک میوکارد، در نارسایی قلب بسته به منشأ بیماری فرق می‌کند. در بیماران با کاردیوسیمیوپاتی اتساعی ایدیوباتیک (Idiopathic dilated cardiomyopathy) تعداد گیرنده‌های بتا - ۱ بطور انتخابی کاهش می‌یابد ولی تراکم گیرنده‌های بتا - ۲ تغییر معنی‌داری پیدا نمی‌کند^(۱۰,۴۸,۷). در بیماران مبتلا به کاردیوسیمیوپاتی ایسکمیک (Ischemic cardiomyopathy) بیماریهای دریچه میترال و ترالوژی فالوت، کاهش تواام تعداد گیرنده‌های بتا - ۱ و بتا - ۲ آدرنرژیک مشاهده می‌گردد^(۱۱,۷). افزایش پروتئین Gi در میوکارد نارسای انسان و کاهش پروتئین Gs در لنفوسيتها بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب نیز گزارش شده است^(۱۲).

آنژین صدری و انفارکتوس حاد میوکارد - در انفارکتوس حاد میوکارد در مقایسه با بیماران مبتلا به آنژین صدری و افراد سالم، تراکم گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک غشاء لنفوسيتها کاهش معنی‌داری پیدا نموده، که با افزایش سطح کاتکول آمینها در پلاسمای همراه می‌باشد. تراکم این گیرنده‌ها در بیماران دچار آنژین صدری اختلاف معنی‌داری با افراد کنترل نشان نمی‌دهد^(۱۴).

پرفساری خون - پاسخدهی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک سیستم قلب و عروق در موشهای صحرایی مبتلا به پرفساری خون خودبه‌خودی (Spontaneous Hypertension "SHR") در مقایسه با موشهای صحرایی با فشار خون طبیعی (Wistar - Kyoto rat) کاهش می‌یابد^(۱۶,۱۵). به نظر می‌رسد کاهش عملکرد قلبی عروقی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک در SHR لزوماً به دلیل تغییراتی در سطح گیرنده نباشد. اگر چه در

آسم

در بیماران مبتلا به آسم که تاکنون تحت درمان قرار نگرفته‌اند و یا تنها با داروهای غیر آدرنرژیک درمان شده‌اند، تراکم یا پاسخدهی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک لوکوسیتها، تغییری در مقایسه با افراد کنترل نشان نمی‌دهد، اگر چه تمایل اتصال کمتر می‌شود^(۴۹,۴۸,۵۰). اما در بیمارانی که شکل خوراکی یا استنشاقی آگونیستهای بتا - آدرنرژیک را مصرف کرده‌اند، کاهش معنی‌داری در تراکم و پاسخدهی این گیرنده‌ها در غشاء لوکوسیتها مشاهده می‌گردد^(۵۰,۴۹,۵۱). با این وجود، درمان طولانی مدت (افزون بر شش ماه) با سالبوتامول استنشاقی سبب مقاومت به درمان، ناشی از عدم پاسخدهی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک مجامی هوایی، در کودکان مبتلا به آسم نمی‌گردد^(۵۱).

فُئوکروموسیتوم (Phaeochromocytoma)

به علت بالا بودن مداوم کاتکول آمینهای درون‌زاد، پاسخدهی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک در لنفوسيتها این بیماران کاهش مشخصی را نشان می‌دهد^(۵۰).

فیبروزسیستیک (Cystic fibrosis)

در این بیماری که منشأ ژنتیکی دارد، پاسخهای غیر طبیعی آدرنرژیک از جمله کاهش تولید cAMP ناشی از تحریک گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک در لوکوسیتها نشان داده شده است. کاهش تراکم این گیرنده‌ها در نوتوفیلهای بیماران مبتلا به فیبروزسیستیک نیز گزارش شده است، اگرچه به نظر می‌رسد نقسان پاسخدهی ناشی از کاهش تعداد گیرنده نیست^(۵۲).

اسکلروز متعدد (Multiple Sclerosis)

در شکل پیشرفتی اسکلروز متعدد، ناهنجاریهای سیستم اعصاب خودکار شامل افزایش تراکم گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک در لنفوسيتها CD8⁺ دیده می‌شود، اما تغییری در تمایل اتصال یا پاسخدهی این گیرنده‌ها مشاهده نشده است^(۵۳).

در بیماران مبتلا به بیماری عود کننده خلقی یک قطبی یا دو قطبی که تحت درمان با لیتیم هستند و تحت شرایط روانی طبیعی قرار دارند، نشان داده است^(۴۰,۳۹,۳۷,۳۳,۳۲). همچنین در خانواده‌های مبتلا به اختلال شیدایی - افسردگی (manic - depressive) و در بیماران افسرده یک قطبی - نه دو قطبی - در مقایسه با افراد طبیعی کاهش در رده سلولی لنفوبلاستویید ثابت شده است^(۴۲,۴۱). در مقایسه با این گزارشها، مقالاتی به افزایش تراکم گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک در جمعیت ناهمگونی از بیماران افسرده، و یا عدم تغییر تعداد این گیرنده‌ها در لنفوسيت بیماران افسرده اشاره نموده‌اند^(۴۳,۴۵). این اختلاف در نتایج به تفاوت‌های موجود در روش مطالعات نسبت داده شده است.

بیماریهای اضطرابی (Anxiety disorders) - در مبتلایان به هراس (panic disorder) کاهش معنی‌دار در تعداد گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک لنفوسيتها و افزایش تمایل اتصال آنها، در مقایسه با افراد سالم، نشان داده شده است. جالب آن که حتی فشار روحی ناشی از اشتغال ذهنی، می‌تواند سبب بالا رفتن تراکم گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک لنفوسيتها گردد^(۴۵,۴۶).

بیماری آلزایمر (Alzheimer's disease) - در بررسی مغز بیماران مبتلا به آلزایمر که پس از مرگ انجام گرفته است، گسیختگی، هم در جفت شدن گیرنده‌های بتا - آادرنرژیک / پروتئین G و هم در فعالیت آدنیلیل سیکلاز ناشی از تحریک پروتئین G نشان داده شده است. کاهش فعالیت آدنیلیل سیکلاز در فیبروبلاستهای پوست این بیماران نیز گزارش شده است. مطالعه بر روی لنفوسيتها این بیماران نیز نشان از پائین آمدن فعالیت آدنیلیل سیکلاز ناشی از تحریک ایزوپروترونول دارد. این نتایج از گسیختگی وسیع در جفت شدن گیرنده بتا - آدرنرژیک / پروتئین G / آنزیم، در بافت‌های مختلف بیماران مبتلا به آلزایمر حکایت دارد^(۴۶). در گزارشی نیز به افزایش حساسیت گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک لنفوسيتها، در پاسخ به تحریک نوراپی نفرین، در زنان بیمار - نه در مردان - مبتلا به زوال عقل از نوع آلزایمر (dementia of the Alzheimer type) اشاره شده است^(۴۷).

تراکم گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک، در موارد پرکاری القایی تیرویید بوده است و احتمالاً در پرکاری خود به خودی چنین تغییری ایجاد نمی‌شود^(۶۱).

عفونتها

محصولات باکتریهایی که جزئی از فلور طبیعی دستگاه تنفس فوقانی انسان محسوب می‌شوند (مانند هموفیلوس آفلوازنا)، تغییراتی در پاسخدهی گیرنده‌های آدرنرژیک ایجاد می‌کنند که تمایل به انقباض شش‌ها را افزایش می‌دهد. یکی از این ویژگیها، افزایش رهایی میانجی‌های مسبب تنگی مجرای هوایی است. در موشهای صحرایی یا خوکچه‌های هندی واکسینه شده با هموفیلوس در آزمایش‌های برون‌تنی (in Vitro) و درون‌تنی (in Vivo)، هیستامین بیشتری آزاد می‌شود. عضلات صاف برون‌ش نیز پاسخدهی کمتری به آگونیستهای گیرنده بتا - آدرنرژیک داشته، تمایل به انقباض پیدا می‌نمایند. به دنبال این تغییرات فیزیولوژیک در موش صحرایی و خوکچه هندی واکسینه شده، اختلال در سیستم‌های بتا - آدرنرژیک همراه با کاهش تعداد گیرنده‌های بتا - ۲ آدرنرژیک نشان داده شده است. تغییرات قابل مقایسه‌ای در جمعیت گیرنده‌های آدرنرژیک ریه، در بیماران مبتلا به سرماخوردگی نیز اتفاق می‌افتد^(۶۲).

الکلیسم

در موشهای صحرایی الکلی مزمن، پاسخدهی قلب به تحريك بتا - آدرنرژیک کم می‌شود، ولی تراکم و تمایل اتصال این گیرنده‌ها در غشاء سلولهای قلبی، در مقایسه با موشهای کنترل تغییری نشان نمی‌دهد^(۶۳). در بیماران معتاد به الکل نیز ارتباط بین افزایش غلظت نوراپی‌نفرین پلاسمما و کاهش تعداد گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک لنفوسيتها، که در افراد طبیعی با افزایش سن اتفاق می‌افتد، مختلف می‌گردد، بطوری که با وجود افزایش نوراپی‌نفرین پلاسمما، تراکم گیرنده‌ها کاهش پیدا نمی‌کند^(۶۴).

نارسایی کلیوی

گزارشهایی مبنی بر کاهش پاسخهایی که با واسطه گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک صورت می‌گیرد، در بیماران مبتلا به اورمی وجود دارد^(۵۶.۵۰.۵۴). مطالعه بر روی تراکم گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک سلولهای تک هسته‌ای خون بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی، افزایش تعداد گیرنده رانشان داده است^(۶۵). همچنین، عدم تغییر تراکم گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک در مغز و قلب موشهای صحرایی مبتلا به اورمی آزمایشی و نیز عدم تغییر تمایل اتصال آنها گزارش شده است^(۵۷.۵۸). در مورد توجیه این کاهش پاسخدهی، بعضی گزارشها به نقش یک ترکیب درونزad اورمیک یا کاهش فعالیت آدنیلیل سیکلاز قلبی اشاره نموده‌اند.^(۵۶.۵۵)

بیماریهای غده تیرویید

به نظر می‌رسد هورمونهای تیروییدی در پاسخدهی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک نقش اساسی داشته باشند. خارج نمودن غده تیرویید از بدن موشهای صحرایی جوان به کاهش قدرت ایزوپروترنول، در متسع نمودن آئورت، منجر خواهد شد. در مقابل، عدم توانایی ایجاد اتساع در آئورت موشهای صحرایی ۲۲ ماهه توسط ایزوپروترنول، با تجویز هورمونهای تیروییدی برونزاد اصلاح می‌گردد، تراکم گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک آئورت در موشهای صحرایی دچار پرکاری تیرویید (hyperthyroidism) نسبت به گروه کنترل ۳/۹۱ برابر افزایش، و همین تراکم در موشهای صحرایی مبتلا به کم کاری تیرویید (hypothyroidism) نسبت به گروه کنترل ۰/۶۸، برابر کاهش نشان می‌دهد^(۶۹.۵۸). زیاد شدن حساسیت گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک عروق، در پاسخ به آگونیستها نیز، در آئورت و سرخرگهای کوچک مزانتر موشهای صحرایی دچار پرکاری تیرویید گزارش شده است^(۶۰.۵۹). با این حال، در مطالعه بر روی تعداد و تمایل اتصال گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک در لنفوسيتها بیماران مبتلا به تیروتوکسیکوز تفاوتی با افراد کنترل مشاهده نشده است. محققینی که این پژوهش را انجام داده‌اند، برای توجیه نتایج بدست آمده عنوان نموده‌اند افزایش

منابع

- 1- Brodde, O.E. Molecular pharmacology of beta-adrenoceptors. *J Cardiovasc Pharmacol*; 1986; 8: (4); PP: 16-20.
- 2- Aarons, R.D. & Molinoff, P.B.; Changes in the density of beta-adrenergic receptors in rat lymphocytes, heart and lung after chronic treatment with propranolol; *J Pharmacol Exp Ther*; 1982; 221; PP: 439-443.
- 3- Colucci, W.S.; Alexander, R.W.; Williams, G.H.; et al. Decreased lymphocyte beta - adrenergic - receptor density in patients with heart failure and tolerance to the beta-adrenergic agonist pirebuterol; *N Engl J Med*; 1988; 305; PP: 185-190.
- 4- Harding, S.E.; Jones, S.M.; O'Gara, P.; et al Isolated ventricular myocytes from failing and non-failing heart; the relation of age and clinical status of patients to isoproterenol response; *J Mol Cell Cardiol*; 1992; 24; PP: 549-564.
- 5- Ogawa, K. & Ito, T.; Pathophysiologic and prognostic considerations in circulatory insufficiency in congestive heart failure: receptor function; *Jpn Circ J*; 1989; 53; PP: 123-130
- 6- Okada, N; Ito, T. & Satake, T.; Changes in the number of beta-adrenergic receptors of lymphocytes in patients with varying degrees of congestive heart failure. *Clin. Ther*; 1989; 11; PP: 373-381.
- 7- Steinfath, M.; Lavicky, J.; Schmitz W.; et al; Regional distribution of beta 1 - and beta 2 - adrenoceptors in the failing and nonfailing human heart. *Eur J Clin Pharmacol*; 1992; 42; PP: 607-612.
- 8- Steinfath, M.; Danielsen, W.; von der Leyen, J.; et al. Reduced alpha 1 - and beta 2 - adrenoceptor - mediated positive inotropic effects in human end - stage failure. *Br J Pharmacol*; 1992; 105; PP: 463-469.
- 9- Bristow, M.R.; Hershberger, R.E.; Port, J.D.; et al. Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium; *Circulation*; 1990; 82: I; PP: 12,25.
- 10- Steinfath, M.; Geetz, B.; Schmitz, W.; A.; et al. Distinct down - regulation of cardiac beta1- and beta2- adrenoceptors in different human heart diseases; *Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*; 1991; 343; PP: 217-220.
- 11- Brodde, O.E.; Zerkowski, H.R.; Borst, H.G.; Drug and disease - induced changes of human cardiac beta1- and beta2- beta-adrenoceptors; *Eur. Heart J*; 1989, 10; PP: 38-44.
- 12- Bohm, M.; Alterations of beta-adrenoceptor G - Protein - regulated adenylyl cyclase in heart failure; *Mol. Cell. Biochem*; 1995; 147; PP: 147-160.
- 13- Horn, E.M.; Corwin, S.J.; Steinberg, S.F.; et al. Reduced lymphocyte stimulatory guanine nucleotide regulatory protein and beta - adrenergic receptors in congestive heart failure and reversal with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy; *Circulation*; 1988; 78; PP: 1373-1379.
- 14- Witkowska, M. & Halawa, B.; beta-drenergic receptors and catecholamines in acute myocardial infarction; *Mater Med Pol*; 1989; 21: 195-198.
- 15- Takata, Y. & Kato H.; Adrenoceptors in SHR; alterations in binding characteristics and intracellular signal transduction pathways; *Life Sci*; 1996; 58; PP: 91-106.
- 16- Brokowski, K.R.; Gros, R. & Schneider, H. Vascular beta - adrenoceptor - mediated responses in hypertension and aging in rats; *J Auton Pharmacol*; 1996; 21; PP: 389-401.
- 17- Witte, K.; Parsa - Parsi, R.; Vobig, M. et al. Mechanisms of circadian regulation of beta - adrenoceptor density and adenylyl cyclase activity in cardiac tissue from normotensive and spontaneously hypertensive rats; *J Mol Cell Cardiol*; 1995; 27; PP: 1195-1202.
- 18- Krasnikova, T.L.; Radiukhin, V.A.; Il'inskii, O.B.; et al. Changes in the density of human lymphocyte beta - adrenergic receptors in hypertension; *Biull Eksp Biol Med*; 1984; 98; PP: 661-663.
- 19- Middeke, M.; Remien, J.; Block, K.H.; et al. Beta2 - adrenoceptor density on membranes and on intact mononuclear cells in essential hypertension; *Res Exp Med Berl*; 1984; 183; PP: 227-232.
- 20- Brodde, D.E.; Prywarra, A.; Daul, A.; et al Correlation between lymphocyte beta 2 - adrenoceptor density and mean arterial pressure: elevated beta - adrenoceptors in essential hypertension; *J Cardiovasc Pharmacol*; 1984; 6; PP: 678-682.
- 21- Foy, J.M. & Lucas, P.D.; Effect of experimental diabetes, food deprivation and genetic on the sensitivity of pithed rats to autonomic agents; *Br J Pharmacol*; 1976; 57; PP: 229-234.
- 22- Foy, J.M. Lucas, P.D.; Comparison between spontaneously beating atria from control and streptozocin diabetic rats; *J Pharm Pharmacol*; 1975, 30; PP: 558-562.

- 23- Savarese, J.J. & Berkowitz, B.A.; Beta-adrenergic receptor decrease in diabetic rat hearts; *Life Sci*; 1979; 25; PP: 2075-2078.
- 24- Ramanadham, S. & Tenner, T.E.; Alterations in the myocardial beta - adrenoceptor system of streptozotocin - diabetic rats; *Eur. J. Pharmacol*; 1987; PP: 136: 377-389.
- 25- Kamata, K.; Miyata, N. & Kasuya, Y.; Involvement of endothelial cells in relaxation and contraction response of the aorta to isoproterenol in naive and streptozotocin - induced diabetic rats; *J Pharmacol Exp Ther*; 1989; 249; PP: 890-594.
- 26- Mathison, R. & Davison, J.S.; Modified smooth muscle responses of jejunum in streptozotocin - diabetic rats; *J Pharmacol Exp Ther*; 1988; 244; PP: 1045-1050.
- 27- Miyata, N.; Yamaura, H.; Tsuchida, K.; et al. Y.; Changes in responsiveness of the aorta to vasorelaxant agent in genetically diabetic rats: a study in WBN/Kob rats; *Life Sci*. 1992; 50; PP: 1363-1369.
- 28- Kamata,K.;Miyata,N.;Abiru,T.et al. Functional changes in vascular smooth muscle and endothelium of arteries during diabetes mellitus; *Life Sci*; 1992; 50; PP: 1379-1387.
- 29- Austin, C. E. & Chess - Williams, R.; Diabetes - induced changes in cardiac beta - adrenoceptor responsiveness: effects of aldose reductase inhibition with ponalrestat; *Br J Pharmacol*; 1991; 102; PP: 478-482.
- 30- Bunney, W.E. & Murphy, D.L.; Strategies for the systematic study of the neurotransmitter receptor function in man. In: Usdin, E. & Bunney, W.E. (eds), *Pre - and Postsynaptic Receptors*, New York: Dekker; 1975; PP: 283-312.
- 31- Landmann, R.; Burgisser, E. & Buhler, F.R.; Human lymphocytes as a model for beta-adrenergic receptors in clinical investigation. *J Recept Res*; 1983; 3; PP: 71-88.
- 32- Pandey, G.N.; Janicak, P.G. & Davis, J.M.; Decreased beta-adrenergic receptors in the leukocytes of depressed patients; *Psychiatry Res*; 1987; 22; PP: 265-573.
- 33- Extein, I.; Tallman, J.; Smith, C.C. Goodwin, F.K.; Changes in lymphocyte beta-adrenergic receptors in depression and mania; *Psychiatry Res*; 1979; 1; PP: 191-197.
- 34- Pandey, G.N.; Dysken, M.W.; Garver, D.L. & Davis, J.M.; Beta - adrenergic receptor function in affective illness; *Am J Psychiatry*; 1979; 136; PP: 675-678.
- 35- Mann, J.J.; Brown, R.P.; Halper, J.P.; et al.; Reduced sensitivity of lymphocyte beta-adrenergic receptors in patients with endogenous depression and psychomotor agitation; *N Engl J Med*; 1985; 313; PP: 715-720.
- 36- Halper, J.P.; Brown, R.P.; Sweeney, J.A.; et al. Blunted beta-adrenergic responsiveness of peripheral blood mononuclear cells in endogenous depression; *Arch Gen Psychiatry*; 1988; 45; PP: 241-244.
- 37- Pandey, G.N.; Janicak, P. & Davis, J.M.; Studies of beta - adrenergic receptors in leukocytes of patients with affective illness and effects of antidepressant drugs; *Psychopharmacol Bull*; 1985; 21; PP: 603-609.
- 38- Carstens, M.E.; Engelbercht, A.H. Russel, V.A.; et al.; Beta - adrenoceptors on lymphocytes of patients with major depressive disorder; *Psychiatry Res*; 1987; 20; PP: 239-248.
- 39- Magliozi, J.R.; Gietzen, D.; Maddock, R.J.; et al.; Lymphocyte beta - adrenergic density in patients with unipolar depression and normal controls; *Biol. Psychiatry*; 1989; 25; PP: 15-25.
- 40- Wood, K.; Whiting, K. & Coppen, A.; Lymphocyte beta - adrenergic receptor density of patients with recurrent affective illness; *J. Affective Disord*; 1986; 10; PP: 3-8.
- 41- Wright, A.F.; Crichton, D.N.; Laudon, J.B.; Beta-adrenoceptor binding defects in cell lines from families with manic - depressive disorder; *Ann Hum Genet*; 1984; 48; PP: 201-204.
- 42- Jeaningros, R.; Mazzola, P.; Azorin, J.M.; et al.; Beta-adrenoceptor density of intact mononuclear leukocytes in subgroups of depressive disorders; *Biol Psychiatry*; 1991; 29; PP: 789-798.
- 43- Healy, D.; Carney, P.A. & Leonard, B.E.; Monoamine - related markers of depression: changes following treatment; *J Psychiatr Res*; 1983; 17; PP: 251-260.
- 44- Brown, S.L.; Charney, D.S.; Woods, S.W.; et al.; 1988. Lymphocyte beta-adrenergic receptor binding in panic disorder; *Psychopharmacology Berl*; 1983; 94; PP: 24-28.
- 45- Graafsma, S.J.; van This, L.J.; van Heijst, P.; et al.; Adrenoceptors on blood cells in patients with essential hypertension before and after mental stress; *J Hypertens*; 1989; 7; PP: 519-524.

- 46- Garlind, A.; Johnston, J.A.; Algotsson, A.; et al.; Decreased beta-adrenoceptor stimulated adenylyl cyclase activity in lymphocytes from Alzheimer's disease patients; *Neurosci Lett*; 1997; 226; PP: 37-40.
- 47- Gietzen, D.W.; Fregeau, D.; Goodman, T.; et al.; Lymphocyte beta-adrenoceptor/ effector complex in aging and dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord*; 1989; 3; PP: 132-142.
- 48- Hean, E.; Hauck, R.; Emslander, H.P.; et al.; Nocturnal asthma. Beta 2-adrenoceptor on peripheral mononuclear leukocytes, cAMP- and cortisol-Plasma concentration; *Chest*; 1991; 100; PP: 1239-1245.
- 49- Otto, J.; Gunther, S.; Urbanek, R.; The effects of theophylline on beta 2 - adrenoceptors on polymorphonuclear leukocytes of asthmatic children and juveniles; *Eur J Pediatr*; 1990; 149; PP: 661-664.
- 50- Greenacre, J.K., Conolly, M.E.; Desensitization of the beta-adrenoceptor of lymphocytes from normal subjects and patients with phaeochromocytoma: studies in vivo; *Br J Clin Pharmacol*; 1978; 5; PP: 191-197.
- 51- Schuster, A.; Kozlik, R.; Reinhardt, D.; Influence of short - and long - term inhalation of salbutamol on lung function and beta₂-adrenoceptors of mononuclear blood cells in asthmatic children; *Eur J Pediatr*; 1991; 150; PP: 209-213.
- 52- Galant, S.P.; Norton, L.; Herbst, J. et al.; Impaired beta-adrenergic and function in cystic fibrosis neutrophils; *J Clin Invest*; 1981; 68; PP: 253-258.
- 53- Karaszewski, J. W.; Reder, A.T.; Maselli, R.; et al.; Sympathetic skin responses are decreased and lymphocyte beta-adrenergic receptor are increased in progressive multiple sclerosis; *Ann Neurol*; 1990; 27; PP: 366-372.
- 54- Souchet, T.; Bree, F.; Baatard, R.; et al. Impaired regulation of beta 2 - adrenergic receptor density in mononuclear cells during chronic renal failure; *Biochem Pharmacol*; 1986; 35; PP: 2513-2519.
- 55- Bree, F.; Souchet, T.; Baatard, R.; et al.; Inhibition of (-) - [125]- iodocyanopindolol binding to rat lung beta-adrenoceptors by uremic plasma ultrafiltrates; *Biochem Pharmacol*; 1987; 36; PP: 3121-3125.
- 56- Mann, J.F.; Jakobs, K.J.; Riedel, J et al; Reduced chronotropic responsiveness of heart in experimental uremia; *Am J Physiol*; 1986; 250; PP: 846-852.
- 57- Lubbeck, F.; Steudle, V.; Schutterle, G. et al.; Catecholaminergic and muscarinergic receptors in chronic experimental uremia; *Clin Physiol Biochem*; 1989; 7; PP: 149-160.
- 58- Parker, R.J.; Brekowitz, B.A.; Lee, C.H. et al.; Vascular relaxation, aging and thyroid hormones; *Mech Aging Dev*; 1978; 8; PP:397-407.
- 59- Gunasekera, R. D. & Kuriyama, H.; The Influence of thyroid states upon responses of the rat aorta to catecholamines; *Br J Pharmacol*; 1990; PP: 541-547.
- 60- Zwaveling, J.; Winkler - Prins, E.A.; Pfaffendorf, M. et al. The influence of hyperthyroidism on beta-adrenocopter-mediated relaxation of isolated small mesenteric arteries. *Naunyn Schmiedeber's; Arch Pharmacol*; 1996; 353; PP: 438-444.
- 61- Hui, K.K.; Wolfe, R.N. & Conolly, M.E.; Lymphocyte beta-adrenergic receptors are not altered in hyperthyroidism; *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32; PP: 161-195.
- 62- Terpstra, G.K.; Kreukniet, J. & Raaijmakers, J.A.; Changes in beta-adrenergic responses as a consequence of infection with micro-organisms. *Eur J Respir Dis Suppl*; 1984; 135; PP: 34-46.
- 63- Segel, L.D. & Mason, D.T.; Beta-adrenergic receptors in chronic alcoholic rat hearts; *Cardiovasc Res*; 1982; 16; PP: 34-39.
- 64- Padovani, A.; Govoni, S.; Baattaini, F.; et al.; Alcohol impairs age - dependent adaptation of human lymphocyte beta - adrenergic receptors; *Eur J Clin Invest*; 1987; 17; PP: 511-514.

THE EFFECTS OF DISEASES ON BETA- ADRENOCEPTOR RESPONSIVENESS

M. Shafiei Ph.D¹

ABSTRACT

The development of radioligand - binding studies has greatly advanced our knowledge of the molecular pharmacology of beta - adrenoceptors. Using this technique it became possible for the first time to directly determine the tissue concentration of beta - adrenoceptors, and by this, the responsiveness of tissues to beta - adrenergic stimulation. One major insight into the molecular pharmacology of beta - adrenoceptors to come from radioligand - binding studies was that the tissue concentration of beta - adrenergic is not a fixed number, but is rather dynamically regulated by a variety of drugs, hormones, physiological and pathologic conditions.

In addition to the changes that occur in receptor characteristics, post - receptor events may be influenced by different pathologic states which in turn affect beta - adrenoceptor responsiveness.

Key Words: 1) Beta - adrenoceptors 2) Lymphocytes 3) adenylyl cyclase

¹⁾ Ph.D, Assistant Professor of Department of Pharmacology, Faculty of medicine, Niayesh st. Sattar Khan Ave. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.