

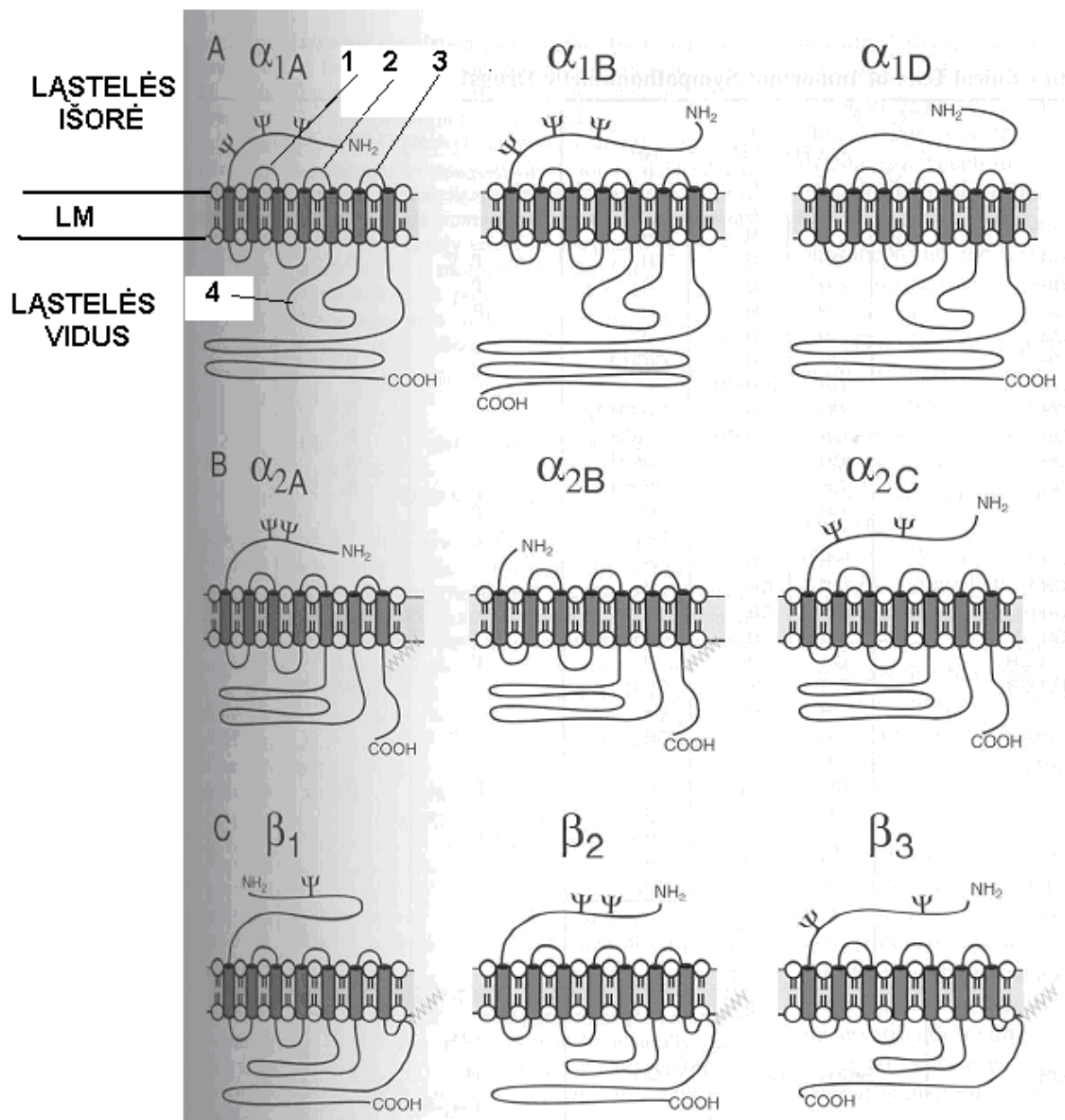
tyvumą β_1 -adrenoreceptoriams ir β_2 -adrenoreceptoriams. Nustatyta, kad egzistuoja ir β_3 -adrenoreceptoriai. β_3 -adrenoreceptoriai yra apie 10 kartų jautresni norepinefrinui negu epinefrinui ir yra reliatyviai atsparūs antagonistų (pvz., propranololio) blokadai (1).

α -adrenoreceptoriai buvo suskirstyti į posinapsinius α_1 -adrenoreceptorius ir priešsinapsinius α_2 -adrenoreceptorius, kuriuos stimuliuojant slopinamas norepinefrino išsiskyrimas iš neuronų. Vienos medžiagos (pvz., klonidinas) stipriau dirgina α_2 -receptorius nei α_1 -receptorius, o kitos (pvz., fenilefrinas, metoksa-

minas) selektyviau stimuliuoja posinapsinius α_1 -receptorius. Jau yra žinoma, kad kai kuriuose audiniuose taip pat yra posinapsiniai ir nesinapsiniai α_2 -adrenoreceptoriai, tačiau farmakologinei ir funkicinei klasifikacijai ir toliau taikoma priešsinapsinių α_2 -adrenoreceptorių ir posinapsinių α_1 -adrenoreceptorių anatinė koncepcija.

Dabar yra trys farmakologiškai apibrėžti α_1 -adrenoreceptorių potipiai: α_{1A} , α_{1B} ir α_{1D} ir trys α_2 -adrenoreceptorių potipiai: α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} (1 pav.) (3, 4).

Fiziologinis mediatorius, dirginantis adrenorecep-



1 pav. Adrenoreceptorių potipiai

A – α_1 -adrenoreceptoriai; B – α_2 -adrenoreceptoriai; C – β -adrenoreceptoriai.

1 – pirmoji ekstraląstelinė kilpa, jungianti homologinius domenus; 2 – antroji ekstraląstelinė kilpa; 3 – trečioji ekstraląstelinė kilpa; 4 – G baltymą prijungianti kilpa; LM – ląstelės membrana.

torius, yra norepinefrinas. Jis išsiskiria iš simpatinio nervo galūnės. Simpatinių nervų galūnėse norepinefrinas sintetuojamas iš dopamino. Žinoma, kad egzistuoja adrenoreceptoriams giminingi dopamininiai receptoriai (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5), o dopaminas, didinant jo dozę, dirgina β -adrenoreceptorius ir α -adrenoreceptorius.

Adrenerginių receptorių struktūra

Adrenerginius receptorius sudaro baltymų kompleksas, esantis ląstelės membranoje. Šie baltymai struktūriškai ir funkciškai yra susiję su įvairiais kitų hormonų ir neuromediatorių receptoriais, kurie prisijungia prie G baltymo (guanino nukleotidus prijungiančio baltymo) (4, 5). Ląstelės plazminės membranos paviršiuje esančios specifinės receptoriaus sritys svarbios ligando sąveikai su receptoriumi. Šios sritys sudaro ligandą prijungiančią kišenę.

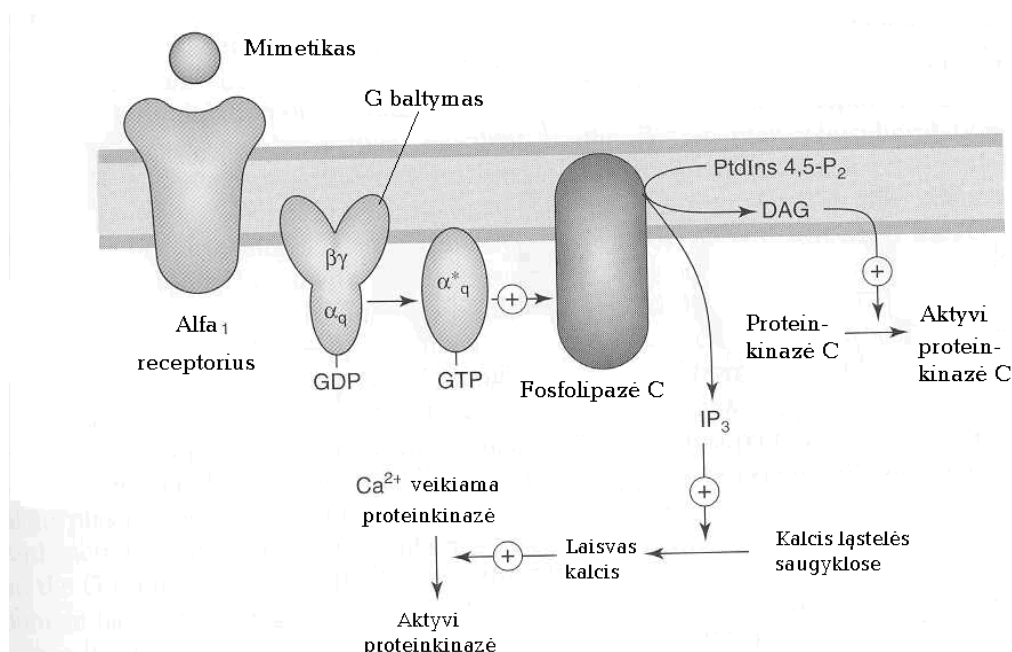
Trijų β -adrenoreceptorių struktūroje, membranos srityse, kuriose yra epinefrino ir norepinefrino ligandą prijungianti kišenė, yra maždaug 60 proc. identiškos sekos aminorūgščių. β_2 -adrenoreceptoriuose nustatytos savitos aminorūgštys, kurios sąveikauja su kiekviena iš katecholaminų molekulių funkcinių grupių.

Nustatyta šešių α -adrenoreceptorių genų aminorūgščių seka, trys α_1 genai (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) ir trys α_2 genai (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}), atitinkantys membranų G baltymo receptorius. Trijų α_1 -adrenoreceptorių ligandą prijungiančioje srityje yra maždaug 75 proc. identišku aminorūgščių. Panašūs ir α_2 -adrenoreceptorių potipiai. Tačiau α_1 ir α_2 potipiai vieni į kitus panašūs ne daugiau nei α ir β potipiai (maždaug 30–40 proc.).

Adrenoreceptorių veikimo molekulinis pagrindas

Stimuliuojant visų tipų adrenoreceptorius, pokyčių organuose ir audiniuose atsiranda dėl to, kad G baltymas kaip tarpininkas sužadina antrinius mediatorius ir jonų kanalus. Šios sistemos susideda iš trijų sąveikaujančių baltymų – receptoriaus, G baltymo ir efektorinių fermentų arba jonų kanalų (4).

Katecholaminams dirginant α_1 adrenoreceptorius (2 pav.), aktyvinamas G_q baltymas, o šis aktyvina fosfolipazę C ir susidaro inozitoltrifosfatas (IP_3) bei diacilglicerolis (DAG). Veikiant DAG ir IP_3 , aktyvinamos proteinkinazės, kurios fosforilina specifinius baltymus ir pakinta jų funkcija. Veikiant nuo Ca^{2+} priklausomoms proteinkinazėms, sukeliamas daugelio



2 pav. Molekuliniai pokyčiai, kurių randasi dirginant α_1 -adrenoreceptorius

Dirginant α_1 -adrenoreceptorius, aktyvinamas G_q baltymas, susidedantis iš trijų subvienetų: α , β ir γ . Nuo šio baltymo atskyra guanozindifosfatas (GDP), bet prisijungia guanozintrifosfatas (GTP). Trimerinis G baltymo kompleksas suyra. Baltymo GTP- α -subvieneto kompleksas aktyvina fosfolipazę C, kuriai veikiant iš fosfatidilinozitolbifosfato ($PtdIns\ 4,5-P_2$) susidaro inozitoltrifosfatas (IP_3) ir diacilglicerolis (DAG). IP_3 skatina Ca^{2+} išsiskyrimą iš ląstelės saugyklų, dėl to padidėja Ca^{2+} kiekis ląstelės citoplazmoje. Ca^{2+} gali aktyvinti nuo jo priklausomas proteinkinazes, kurios fosforilina savo substratus ir pakinta daugelio ląstelės baltymų funkcija. DAG aktyvina proteinkinazę C.

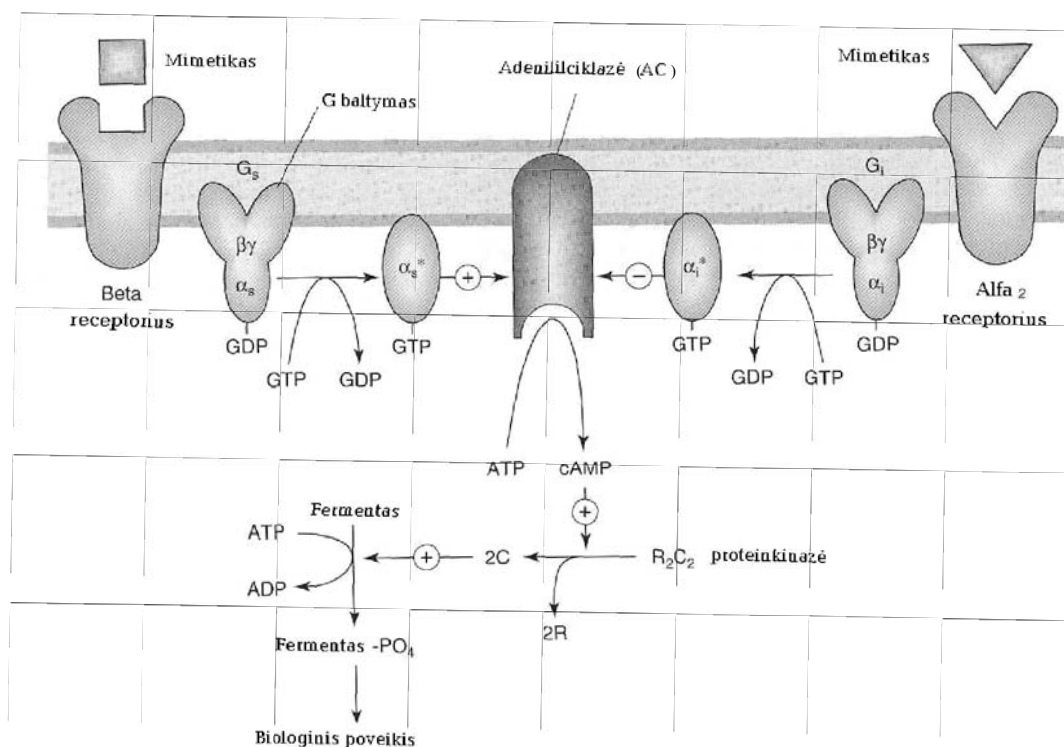
lygiųjų raumenų susitraukimas. Pavyzdžiui, aktyvi nuo Ca^{2+} kalmodulino priklausančio miozino lengvųjų grandinių kinazė fosforilina lengvųjų grandinių mioziną ir padidėja raumenų tonusas (6).

Dirginant β -adrenoreceptorius (3 pav.) aktyvinamas G stimuliuojantis baltymas (G_s baltymas), jis aktyvina adenililciklazę (anksčiau vadintą adenilatciklaze), kuriai veikiant padidėja cAMP sintezė. cAMP aktyvina proteinkinazes. Dirginant α_2 -adrenoreceptorius, G slopinantis baltymas (G_i baltymas), slopina adenililciklazę, (6). Visi β -adrenerginių receptorių potipiai susiję su adenililciklazės aktyvumu; panašiai, visi α_2 adrenerginių receptorių potipiai veikia tas pačias efektorines sistemas, pvz., slopina adenililciklazę, aktyvina K^+ kanalus ir slopina nuo potencialo priklausomus Ca^{2+} kanalus (1 lentelė), o skirtingi α_1 potipiai susiję su skirtingo poveikio sistemomis.

Priešsinapsinėje membranoje išsidėstę α_2 -adrenoreceptoriai ir β_2 -adrenoreceptoriai yra svarbūs reguluojant neuromediatorių išsiskyrimą iš sinapsinių nervų galūnių į sinapsinį tarpą. Priešsinapsiniai α_2 -ad-

renoreceptoriai gali slopinti ne tik norepinefrino, bet ir kitų neuromediatorių išsiskyrimą centrinėje ir periferinėje nervų sistemoje. α_2 -adrenoreceptoriai ir β_2 -adrenoreceptoriai yra ir posinapsinėje membranoje (pavyzdžiui, įvairiuose galvos smegenų neuronuose). Periferiniuose audiniuose posinapsinių α_2 -adrenoreceptorių randama kraujagyslių ir kitų lygiųjų raumenų ląstelėse (sukelia susitraukimą), taip pat adipocituose ir įvairiose (žarnų, inkstų, endokrininės sistemos) sekrecinėse epitelinėse ląstelėse. Posinapsinių β_2 -adrenoreceptorių randama miokarde (sukelia susitraukimą), taip pat kraujagyslių ir kitose lygiųjų raumenų ląstelėse (sukelia atsipalaidavimą). α_2 -adrenoreceptoriai ir β_2 -adrenoreceptoriai gali būti nesusiję su nervų galūnėmis, išskiriančiomis norepinefriną. Tokių nesinapsinių receptorių randama ant kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių ir ant kraujo elementų (trombocitų ir leukocitų) ir pirmiausia gali būti aktyvinami cirkuliuojančių katecholaminų, ypač epinefrino.

α_1 -adrenoreceptorių ir β_1 -adrenoreceptorių daugiausia yra periferiniuose organuose.



3 pav. α_2 - ir β -adrenoreceptorių poveikis adenililciklazei (AC)

Dirginant β -adrenoreceptorius, aktyvinamas G stimuliuojantis baltymas (G_s baltymas), susidedantis iš trijų subvienetų: α , β ir γ bei prijungto guanozindifosfato (GDP). G_s baltymas suskyla jo α subvienetui prisijungiant guanozintrifosfatą (GTP). Šis α_s subvienetas tiesiogiai aktyvina adenililciklazę, kuriai veikiant padidėja ciklinio adenosinmonofosfato (cAMP) sintezė. Dirginant α_2 adrenoreceptorius, G slopinantis baltymas (G_i baltymas) suskyla į subvienetus, o α_i subvienetas slopina adenililciklazę. cAMP yra proteinkinazės alosterinis aktyvklis, kuris jungiasi prie proteinkinazės reguliacinių subvienetų (R), dėl to atsipalaiduoja aktyvūs kataliziniai subvienetai (C), kurie fosforilina specifinius substratus ir keičia jų aktyvumą.

1 lentelė. Adrenoreceptorių veikimo mechanizmas

Receptorių tipas	Lokalizacija	G baltymas	Poreceptorinis mechanizmas	Pagrindinės funkcijos
α_1 potipiai	Lygieji raumenys, liaukos	G_q G_q G_q G_{q^2} G_i/G_o	$\uparrow IP_3$, DAG kaskada \uparrow fosfolipazė C \uparrow fosfolipazė D \uparrow fosfolipazė A_2	$\uparrow Ca^{2+} \rightarrow$ lyg. raumenų kontrakcija, sekrecija
α_2 potipiai	Aksonai, lygieji raumenys	$G_{i1,2}$ arba G_i ($\beta\gamma$ subv.) G_o	$\downarrow AC \rightarrow \downarrow cAMP$ $\uparrow K^+$ kanalai $\downarrow L$ ir N tipo Ca^{2+} kanalai	\downarrow mediatorių išsiskyrimas
β_1	Širdies raumuo, juksta-glomerulinis aparatas	G_s	$\uparrow AC \rightarrow \uparrow cAMP$ $\uparrow L$ tipo Ca^{2+} kanalai	\uparrow ŠSD, \uparrow susitraukimo jėga, \uparrow renino išsiskyrimas
β_2	Lygieji raumenys širdies raumuo	G_s	$\uparrow AC \rightarrow \uparrow cAMP$ gamyba	Atsipalaiduoja lygieji raumenys; \uparrow glikogenolizė; \uparrow ŠSD, \uparrow susitraukimo jėga
β_3	Riebalų ląstelės	G_s	$\uparrow AC \rightarrow \uparrow cAMP$ gamyba	\uparrow lipolizė

AC – adenililciklazė. \uparrow – padidėja, \downarrow – sumažėja. G_i ($\beta\gamma$ subv.) – G_i baltymo β , γ subvienetų kompleksas.

Toliau tiriama, kokiose ląstelėse pasiskirstę trys α_1 - ir trys α_2 -adrenoreceptorių potipiai. Atliekami receptorių mRNR ir receptorių potipiams specifinių antikūnų tyrimai rodo, kad α_{2A} -adrenoreceptoriai galvos smegenyse gali būti ir priešsinapsiniai ir posinapsiniai. Šis receptorių potipis atlieka priešsinapsinių autoreceptorių funkciją centriniuose noradrenerginiuose neuronuose. Be to, nustatyta, kad α_{1A} -adrenoreceptorių mRNR genetinio kodo vienetas ryškesnis prostatos lygiuosiuose raumenyse, α_{1B} – blužnyje, α_{1D} – aortoje (2 lentelė). Kuriant vaistus, į tai atsižvelgiama didinant afinitetą atskiriems adrenoreceptorių potipiams skirtingomis cheminėmis radikalų grupėmis (7).

Širdies ir kraujagyslių sistema

Kraujagyslės. Kraujagyslių lygiųjų raumenų tonusas reguliuojamas adrenoreceptorių, todėl jie svarbūs kontroliuojant periferinį kraujagyslių pasipriešinimą ir venų talpą. α -receptoriai padidina arterijų pasipriešinimą, o β_2 -receptoriai sukelia lygiųjų raumenų relaksaciją (atsipalaidavimą). Skirtingų organų kraujagyslėse yra daug skirtingų receptorių tipų:

- *odos ir vidaus organų* kraujagyslėse vyrauja α -receptoriai, jos susitraukia veikiant epinefrinui ir norepinefrinui;
- *skeleto raumenų* kraujagyslėse yra α_1 -receptoriai ir β_2 -receptoriai, jos susitraukia arba atsipalaiduoja

priklausomai, kurie α_1 -receptoriai ar β_2 -receptoriai yra dirginami;

- *inkstų kraujagyslėse* yra α -receptoriai ir β -receptoriai, taip pat jiems giminingi dopamininiai receptoriai.

Bendras atskiro vaisto poveikis kraujagyslėms priklauso nuo jo selektyvumo α -receptoriams ir β -receptoriams ir nuo anatomicinės vietos, kurioje veikiama kraujagyslė.

Nustatyta, kad, dirginant α_1 -adrenoreceptorius, susitraukia priešlimfmazginės limfagyslės (8).

Širdis. Tiesioginis poveikis širdžiai daugiausiai sąlygojamas β_1 -adrenoreceptorių. Nustatyta, kad šiame procese taip pat dalyvauja α -, β_2 - ir β_3 -receptoriai.

Dirginant β -receptorius, aktyvinama adenililciklazė, padaugėja cAMP (3 pav.). cAMP aktyvina proteinkinazę, kuri fosforilina Ca^{2+} kanalus ir padidėja Ca^{2+} patekimas į širdies ląsteles.

Tai pasireiškia elektriniais ir mechaniniais pokyčiais:

- elektrinį impulsą sukeliančių ląstelių (ir fiziologinių sinusiniame mazge ir patologinių, pvz., Purkinjė skaidulose) aktyvumas padidėja ir pasireiškia teigiamas chronotropinis poveikis;
- atriiventrikuliniame mazge laidumas padidėja, o refraktorinis periodas trumpėja;
- miokardo kontraktiškumas padidėja (teigiamas

2 lentelė. α -adrenoreceptorių potipiai ir jų lokalizacija

Farmakologinis potipis	Žmogaus chromosomos, kurioje yra receptoriaus genas, Nr.	Audiniai
α_{1A}	8	Širdis, plaučiai, kepenys, smegenėlės, smegenų žievė, prostata, sėklinis latakas
α_{1B}	5	Inkstai, blužnis, aorta, plaučiai, smegenų žievė
α_{1D}	20	Aorta, smegenų žievė, hipokampus, prostata
α_{2A}	10	Trombocitai, smegenų žievė, mėlynoji dėmė, nugaros smegenys
α_{2B}	2	Kepenys, inkstai
α_{2C}	4	Smegenų žievė

inotropinis poveikis dėl to, kad Ca^{2+} aktyvina aktino-troponino-tropomiozino kompleksą ir skatina aktino miozino sąveiką ir greičiau įvyksta atsipalaidavimas.

Dėl šių pokyčių širdis greičiau ir stipriau susitraukinėja. Spaudimas skilveliuose padidėja ir sumažėja greičiau, o kraujo išstūmimo laikas sutrumpėja. Be to, esant normaliems refleksams, širdies susitraukimų dažnis refleksiskai reguliuojamas arterinio kraujospūdžio (AKS) pokyčių. Katecholaminų fiziologinis širdies stimuliavimas padidina širdies vainikinių arterijų kraujotaką.

Nustatyta, kad, dirginant to paties potipio receptorių, poveikiai gali būti skirtingi. Taip yra dėl adrenoreceptorių potipių genetinio polimorfizmo:

- α_{1A} -adrenoreceptorių Cys/Cys (CC) genotipas susijęs su EKG PQ intervalo pailgėjimu;
- α_{2B} -adrenoreceptorių DD genotipas susijęs su širdies vainikinių arterijų (ŠVA) kraujotakos padidėjimu epinefrino infuzijos metu ir su bendru kraujagyslių susitraukimo padidėjimu (vazokonstrikcija);
- β_{1A} -adrenoreceptorių R389G polimorfizmas nesusijęs su modifikuotu epinefrino poveikiu;
- β_2 -adrenoreceptorių G16R polimorfizmo Gly/Gly (GG) genotipas susijęs su padidėjusiu diastoliniu AKS (dAKS) nuo epinefrino infuzijos, o kitose genotipų grupėse, jam veikiant, dAKS sumažėja, tai rodo, kad GG genotipui būdinga silpnė vazodilatacija (9).

Visa tai padeda suprasti, kodėl kiekvieną organizmą vaistai veikia skirtingai.

Atskirų fiziologinių ir pataloginių būklių metu gali padidėti poveikis skirtingoms adrenoreceptorių rūšims. Nustatyta, kad, išsivysčius širdies nepakan-

kamumui, miokarde padidėja β_3 -adrenoreceptorių, mRNR ir baltymų kiekis. Manoma, kad, dirginant β_3 -adrenoreceptorių, pasunkėja širdies funkcija ir stimuliuojama kardiomicitų apoptozė susilpnėjusioje širdyje. Esant per dideliu β_3 -adrenoreceptorių kiekiui, gali pablogėti širdies funkcija ir vystytis širdies nepakankamumas (10). L. Cavolo ir kt. (2004) nustatė, kad nė vienas iš dažniausiai pasitaikančių β_1 -adrenoreceptorių ir β_2 -adrenoreceptorių polimorfizmo tipų nesusijęs su padidėjusia širdies nepakankamumo rizika (11). Todėl kuriami vaistai, veikiantys β_3 -adrenoreceptorių.

Lėtojo komponento išlyginamosios kalio srovės (IKs) moduliavimas širdyje stipriai veikia širdies aritmogeninį aktyvumą. Šios srovės amplitudė reguliuojama simpatinės nervų sistemos. Iš β -adrenoreceptorių sistemos signalas perduodamas į KvLQT1/MinK (KCNQ1/KCNE1) K^+ kanalams, kurių molekulės susijusios su IKs žmogaus kardiomiocituose. IKs reguliavime dalyvauja β_1 -adrenoreceptoriai ir β_3 -adrenoreceptoriai. Ypatingas dėmesys skiriamas β_3 -adrenoreceptoriams, kadangi jie yra svarbūs širdies nepakankamumo išsivystymui. Nustatyta, kad KvLQT1/MinK K^+ kanalų reguliavimas per β_3 -adrenoreceptorių vyksta proteinkinazei C fosforilinant KvLQT1 baltymą (10).

Sergant arterine hipertenzija, esant skirtingiems kairiojo skilvelio hipertrofijos tipams, nustatyta skirtingų β -adrenoreceptorių rūšių tankio pokyčių. Koncentrinės ir ekscentrinės hipertrofijos grupių pacientams β_1 -adrenoreceptorių aktyvumas labai padidėjo lyginant su normotenzinės grupės, o β_2 -adrenoreceptorių aktyvumas labai padidėjo koncentrinės hipertrofijos pacientų grupėje ir žymiai sumažėjo ekscentrinės hipertrofijos grupėje lyginant su normotenzine

grupe. Todėl neselektyvūs β -adrenoblokatoriai geriau tinka esant normaliai kairiojo skilvelio morfologijai ir koncentrinei hipertrofijai, o selektyvūs β_1 -adrenoblokatoriai geriau tinka pacientams, kuriems yra kairiojo skilvelio ekscentrinė hipertrofija (12).

Kai kuriems pacientams, sergantiems kardiomiopatijomis ir miokarditais, nustatyta autoantikūnų prieš β_1 -adrenoreceptorių antrąją ekstraląstelinę kilpą (1 pav.). Šių antikūnų nustatyta esant įvairios kilmės (sergant išemine širdies liga, dilatacine kardiomiopatija) ir įvairaus sunkumo kraujotakos nepakankamumui. Atlikus tyrimus su gyvūnais, nustatyta, kad šie antikūnai susiję su miokardo kontraktiškumo sumažėjimu (13).

Sergant cukriniu diabetu, sumažėja β_1 -adrenoreceptorių ir β_2 -adrenoreceptorių aktyvumas širdyje (14).

Kvėpavimo takai

Viršutinių kvėpavimo takų gleivinės kraujagyslėse yra α_1 -adrenoreceptoriai, kuriuos dirginant kraujagyslės susitraukia ir gleivinės paburkimas sumažėja. Dirginant β_2 -adrenoreceptorių, galima įvairiai keisti kvėpavimo takų funkcijas, susijusias su uždegiminiais ir gijimo procesais.

Dirginant β_2 -adrenoreceptorių:

- sukeliamas bronchų lygiųjų raumenų atsipalaidavimas;
- sumažėja acetilcholino išsiskyrimas iš cholinerginių nervų galūnių (dėl to sumažėja bronchų lygiųjų raumenų tonusas);
- sumažėja neuropeptidų išsiskyrimas sensoriniuose nervuose (mažėja pažeistos gleivinės sudirginimo pojūtis);
- sumažėja bronchų kraujagyslių išsiplėtimas.

Dirginant β_2 -adrenoreceptorių, daugėja cAMP (3 pav.), jis aktyvina proteinkinazę, kuri fosforilina miozino lengvųjų grandinių kinazę (MLCK). MLCK tampa neaktyvi. Neveikiant šiai kinazei, nefosforilamos miozino lengvosios grandinės ir nevyksta jo sąveika su aktinu. Be to, dirginant β_2 -adrenoreceptorių, moduluojamas atsakas į imuninę sistemą (žr. skirsnį „Imuninė sistema“). Žmogaus bronchų epitelio ląstelės gali veikti kaip imuninio atsako ląstelės, kurias stimuliuojant interleukinais IL-4, TNF- α , perreguluojamas imuninis atsakas ir padidėja GM-CSF ir IL-8 sekrecija. Dirginant β_2 -adrenoreceptorių slopinama žmogaus bronchų epitelio ląstelių adhezija ir citokinų išsiskyrimas (15).

Akys

Vyzdžio plečiamajame raumenyje (*m. dilatator*

pupillae) yra α -adrenoreceptorių, kuriuos dirginant sukeliamas midriazė. α -adrenoreceptoriai ir β -adrenoreceptoriai taip pat dalyvauja reguliuojant akispūdį. Dirginant α -adrenoreceptorių, pagerėja akies skysčio nutekėjimas, o blokuojant β -adrenoreceptorių, sumažėja akies skysčio gamyba (16). Tai panaudojama gydant glaukomą. Dirginant β -adrenoreceptorių, atpalaiduojamas krumplyno raumuo ir nežymiai susilpnėja akomodacija.

Virškinamasis traktas

Virškinamojo trakto lygiųjų raumenų atsipalaidavimas sukeliamas dirginant ir α -adrenoreceptorių, ir β -adrenoreceptorių. Dirginant β -adrenoreceptorių, esančius ant lygiųjų raumenų ląstelių, sukeliamas jų hiperpolarizacija ir raumenys atsipalaiduoja. Padidėjusi ląstelinio Ca^{2+} koncentracija, kuri susidaro dirginant α_1 -adrenoreceptorių, virškinamojo trakto lygiuosiuose raumenyse sukelia hiperpolarizaciją ir atsipalaidavimą aktyvinant nuo Ca^{2+} priklausomus K^+ kanalus. Dirginant α_2 -adrenoreceptorių, sumažėja raumenų aktyvumas netiesiogiai mažėjant acetilcholino išsiskyrimui žarnų nervų rezginių neuronuose. Žarnų raumeninio dangalo nervinio rezginio cholinerginiuose neuronuose dirginant α_2 -adrenoreceptorių, aktyvinami nuo G baltymo priklausantys K^+ kanalai, tai sukelia ląstelės membranos hiperpolarizaciją ir sumažėja acetilcholino išsiskyrimas. Be to, α_2 -adrenoreceptoriai, veikdami per G_o baltymą, slopina nuo potencialo priklausančius Ca^{2+} kanalus (1 lentelė). β_1 -adrenoreceptoriai yra plonųjų žarnų nervinių rezginių neuronuose. Nuo jų priklauso riebalų absorbcija plonojoje žarnoje. Tai taip pat turi poveikį serotoninerginiam ir opioidiniam poveikiui žarnose (17). Be to, nustatyta, kad α -adrenoreceptorių ir β -adrenoreceptorių slopinimas mažina morfino sukeltą storosios žarnos peristaltikos slopinimą (18). Dirginant β -adrenoreceptorių, padidėja gliukozės absorbcija plonojoje žarnoje, o dirginant α -adrenoreceptorių, ji slopinama (19).

Urogenitalinė sistema

Šlapimo pūslės dugne, šlaplės sutraukiamajame raumenyje (*m. sphincter urethrae*), ir prostatėje yra α_1 -adrenoreceptoriai (manoma, kad tai yra α_{1A} -adrenoreceptorių potipis), kuriuos dirginant sukeliamas raumenų susitraukimas ir šlapimo sulaikymas. Dirginant β_2 -adrenoreceptorių, atpalaiduojami šlapimo pūslės sienelės raumenys (20).

Ejakuliacija priklauso nuo normalaus α -adrenoreceptorių dirginimo sėkliniame latake (*ductus deferens*), sėklinės pūslelės ir prostatėje. Kad normaliai

įvyktų ejakuliacija, būtinas erektilinių audinių atslūgimas, tai sukelia norepinefrinas, išsiskyręs iš simpatinių nervų galūnių (4). Todėl vyrai gydomi α -adrenoblokatoriais gali skūstis lytinės potencijos sutrikimais.

Gimdoje yra α_1 -adrenoreceptoriai ir β_2 -adrenoreceptoriai. Dirginant β -adrenoreceptorius, atpalaiduojami gimdos raumenys. Tai naudojama gimdymo veiklai slopinti (6).

Egzokrininės liaukos

Dirginant β -adrenoreceptorius, pakinta seilių kiekis bei sudėtis: padidėja seilių amilazės aktyvumas, baltymų, kalio, magnio ir chloridų kiekis (21). Veikiant α_2 -adrenoreceptorius, greičiausiai dėl centrinio anticholinerginio poveikio pasireiškia „sausos burnos“ sindromas (6).

Stimuliuojant adrenoreceptorius, apokrininėse prakaito liaukose delnuose ir kai kuriose kitose vietose padidėja prakaito gamyba. Tai yra apokrininės ne temperatūrą reguliuojančios liaukos, jų aktyvumas dažniausiai padidėja psichologinio streso metu (6).

Metaboliniai poveikiai

Dirginant β_1 -adrenoreceptorius, β_2 -adrenoreceptorius ir β_3 -adrenoreceptorius, riebalų ląstelėse padidėja lipolizė. Ji suaktyvėja, kai yra fosforilinama proteinkinazės A. Dabar šis poveikis susijęs su β_3 -adrenoreceptorių dirginimu. Todėl bandoma sukurti selektyvius β_3 -adrenomimetikus, kurie būtų veiksmingi kai kuriems metaboliniams susirgimams gydyti. Žmonėms, kurių apetitas nepadidėjęs, riebalų kaupimąsi pilvo srityje gali sukelti riebalų apykaitos sutrikimai sąlygoti β_3 -adrenoreceptorių pokyčių (22–24). Žmogaus lipocituose taip pat yra α_2 -adrenoreceptorių, kurie, mažindami ląstelės cAMP, slopina lipolizę.

Dideliais kiekiais catecholaminai gali sukelti metabolinę acidozę. Dirginant β_2 -adrenoreceptorius, padidėja kalio patekimas į ląsteles. Dėl to streso metu gali sumažėti kalio kiekis kraujyje plazmoje. Be to, šis poveikis gali būti panaudotas gydant hiperkalemiją. Dirginant α_1 -adrenoreceptorius ir β_2 -adrenoreceptorius, kepenyse padidėja glikogenolizė ir gliukozės išsiskyrimas į cirkuliuojantį kraują. Gyvūnų kepenyse didesnę įtaką turi α_1 -adrenoreceptoriai, o žmonių – β_2 -adrenoreceptoriai.

Nustatyta, kad β_3 -adrenoreceptorių polimorfizmas gali būti susijęs su nutukimu ar 2 tipo cukriniu diabetu. Atliekami tyrimai, siekiant išsiaiškinti, ar gali β_3 -receptorių selektyvūs agonistai pagerinti šių ligų gydymą (1).

Endokrininė sistema

Dirginant β_2 -adrenoreceptorius ir slopinant α_2 -adrenoreceptorius, stimuliuojama monoamino oksidazė (MAO) kasos B ląstelėse ir didėja insulino gamyba (25).

Dirginant β_1 -adrenoreceptorius ir slopinant α_2 -adrenoreceptorius, padidėja renino sekrecija ir skatinama angiotenzino sekrecija bei poveikis (26). Vienas iš β -adrenoblokatorių kraujospūdį mažinančių mechanizmų yra renino sintezės slopinimas.

Adrenoreceptoriai taip pat moduliuoja paratiroidinio hormono, kalcitonino, tiroksino, gastrino sekreciją, tačiau šie poveikiai fiziologiškai nereikšmingi.

Imuninė sistema

Katecholaminai ne tik sąlygoja bendrinę imuninės sistemos slopinimą, bet ir slopina ląstelinį imunitetą bei padidėjusį humoralinį atsaką. Katecholaminai, dirgindami β_2 -adrenoreceptorius, gali slopinti T_1 helperius, T citotoksines ląsteles, natūralias žudikes ir monocitus, bet suaktyvėja T_2 helperiai ir B limfocitai (dėl tiesioginės šių imuninių ląstelių reguliacijos). Be to, imuninėse ląstelėse, dirginant β_2 -adrenoreceptorius, didėja cAMP kiekis, po to aktyvinama proteinkinazė A ir pakinta branduolio transkripcijos faktorių aktyvumas ir taip moduluojama genų transkripcija citokinams. Dėl šių molekulinų mechanizmų sumažėja IL-2, TNF- α ir IL-12 gamyba, bet padidėja IL-6, IL-10 ir IL-4 gamyba. Be to, dirginant α -adrenoreceptorius ir β -adrenoreceptorius, slopinamas limfocitų chemotaksis (27). Dirginant β -adrenoreceptorius, slopinama makrofagų ir eozinofilų fagocitozė (28).

Sergant kai kuriomis ligomis, pakinta adrenoreceptorių tankis imuninėse ląstelėse. Pavyzdžiui, sergant pirmine progresuojančia išsėtine skleroze, padidėja β_2 -adrenoreceptorių periferiniuose morfonuklearuose. Šis padidėjimas susijęs su ligos aktyvumo padidėjimo (atkryčio) periodais (29).

Nervų sistema

CNS funkcijos daugiausia reguliuojamos veikiant glutamaterginius, dopaminerginius, serotoninerginius ir gama aminosviesto rūgšties receptorius, tačiau savo vaidmenį atlieka ir adrenoreceptoriai.

Stimuliuojant α_2 -adrenoreceptorius smegenyse, sumažėja CNS simpatinės nervų sistemos impulsų intensyvumas, o kartu ir antihipertenzinis poveikis, kuriuo pasižymi šiuos receptorius stimuliuojančios medžiagos (pvz., klonidinas).

α_{2A} -adrenoreceptoriai ir α_{2C} -adrenoreceptoriai funkcionuoja kaip priešsinapsiniai autoreceptoriai ant noradrenerginių neuronų, kur jie reguliuoja norepinefrino išsiskyrimą, ir kaip posinapsiniai heterore-

ceptoriai ant neuronų, kur jie reguliuoja kitų neuromediatorių išsiskyrimą. Dirginant priešsinapsinius α_{2A} -autoreceptorius α_{2A} -adrenomimetikais (klonidinu), galima sukelti traukulius, o dirginant posinapsinius α_{2A} -adrenoreceptorius (guanfacinu), galima sumažinti traukulinių aktyvumą. Be to, nustatyta, kad mažos α_2 -adrenomimetikų dozės veikia priešsinapsinius α_2 -autoreceptorius, o didelės – posinapsinius α_2 -adrenoreceptorius (30, 31).

Dirginant α_{2A} -adrenoreceptorius ir α_{2C} -adrenoreceptorius, galvos smegenyse gali pasireikšti analgetinis ir slopinantis poveikis (32–34). Dirginant α_2 -adrenoreceptorius, nežymiai sumažėja inhaliacinių anestetikų kiekis, kurio reikia sukelti anestezijai, bet tai nėra svarbus faktorius vertinant inhaliuojamųjų anestetikų poveikį (35).

Smegenų kamieno *nucleus tractus solitarius* srityje noradrenerginiai neuronai, veikiant α_1 -adrenoreceptoriams ir α_2 -adrenoreceptoriams, moduliuoja rijimo metu stemplės išsiplėtimo sukeltą skrandžio atsilaidavimo refleksą (36).

Griaučių raumenys

Dirginant priešsinapsinius α_1 -adrenoreceptorius (dėl padidėjusio Ca^{2+} patekimo į neuroną), pagreitėja mediatoriaus išsiskyrimas iš somatinio motorinio neurono. Šis poveikis paaiškina, kodėl pacientams, sergantiems *myasthenia gravis*, į arteriją sušvirkštas epinefrinas sukelia trumpalaikį injekuotos galūnės raumenų tonuso padidėjimą. Dirginant β_2 -adrenoreceptorius sustiprėja fiziologinis drebulys (4).

Atsparumas katecholaminams

Ilgai dirginant adrenomimetikais katecholaminams jautrias ląsteles ir audinius, sumažėja jų gebėjimas atsakyti į šių medžiagų dirginimą. Šis fenomenas vadinamas refrakteriškumu, jautrumo sumažėjimu arba tachifilaksija. Jis žymiai sumažina katecholaminų ir kitų preparatų terapinį veiksmingumą ir veikimo trukmę (37). Šis reiškinys geriausiai ištirtas ląstelėse, ku-

rios, dirginant β -adrenoreceptorius, sintezuoja cAMP.

Ląstelės atsaką į dirginimą reguliuoja daug faktorių: receptoriai, G baltymai, adenililciklazė, ciklinių nukleotidų fosfodiesterazė, todėl yra daug refrakteriškumo išsivystymo mechanizmų. Kai kuriais atvejais, ypač kai pakitę patys receptoriai, jautrumo sumažėjimas gali apsiriboti β -adrenomimetikų veikimu, – tai vadinama homologiniu jautrumo sumažėjimu. Kitais atvejais, dirginant β -adrenomimetikais, gali sumažėti ląstelės atsako galimybė į plataus veikimo stimulatorius, kurie veikia cAMP sintezę. Toks heterologinis jautrumo sumažėjimas gali būti sukeltas ir receptorių pokyčių.

Vienas svarbiausių greitojo β -adrenoreceptorių funkcijos reguliavimo mechanizmų yra toks: mimetikas skatina receptoriaus fosforilinimą ir dėl to sumažėja jo jautrumas vėlesniam katecholaminų dirginimui. Receptoriai gali būti fosforilunami keletu įvairių proteinkinazių, bet visais atvejais galutinis rezultatas yra toks pats – sumažėja G_s prijungimas ir sumažėja adenililciklazės stimuliavimas.

Apibendrinimas

Literatūros apžvalgoje norėta atkreipti dėmesį į šiuos aspektus.

Dabar nustatyta, kad egzistuoja trys α_1 -adrenoreceptorių, trys α_2 -adrenoreceptorių ir trys β -adrenoreceptorių potipiai. Kiekvieno tipo potipių receptorių struktūra panaši, o skirtingų tipų – labai skiriasi.

Genetinės receptorių ypatybės gali nulemti individo polinkį sirgti kai kuriomis ligomis. Veikiant adrenoreceptorius, gali kisti daugelio organų funkcijos. Tai panaudojama gydant širdies ir kraujagyslių sistemos, kvėpavimo takų ligas bei alergines reakcijas.

Selektyviai veikiant skirtingų potipių adrenoreceptorius, gali pasireikšti skirtingas poveikis organams. Kuriant vaistus, į tai atsižvelgiama didinant afinitetą atskiriems adrenoreceptorių potipiams skirtingomis cheminėmis radikalų grupėmis. Ilgai vartojant adrenomimetikus, gali išsivystyti refrakteriškumas.

Influence of adrenoreceptors on functions of the body

Valdas Liukaitis

Department of Theoretical and Clinical Pharmacology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: α - and β -adrenoreceptors, classification, structure and location of adrenoreceptors.

Summary. The remarkably diverse effects of the catecholamines and similar sympathomimetic agents are directly related to an understanding of the classification and different types of adrenoreceptors. Characteristics and physiological regulatory mechanisms of the receptor result in variable response of organ systems to

catecholamines stimulation. Different adrenoreceptors regulate distinct physiological processes by controlling the synthesis or release of a variety of second messengers. The goal of this review was to turn one's attention to the below mentioned aspects.

There are three known subtypes of each α_1 -, α_2 - and β -adrenoreceptor types. Structure of the adrenoreceptors, which belong to subtypes of the same receptor type, is similar and structure of the adrenoreceptors of the separate types is very different. Genetic peculiarities of the receptors may influence liability to some diseases. Acting on the adrenoreceptors may change function of many organs and may serve for the treatment of cardiovascular, respiratory tract diseases and allergic reactions. Selective acting on the adrenoreceptors of the separate subtypes may have the different effect on the organs. Great consideration is given for that property in the development of new drugs: substitution by different chemical radicals leads to increasing selectivity for the separate subtypes of the adrenoreceptors. The prolonged use of the adrenomimetics may lead to refractoriness.

Correspondence to V. Liukaitis, Department of Theoretical and Clinical Pharmacology, Kaunas University of Medicine, A. Mickevičiaus 9, 44307 Kaunas, Lithuania. E-mail: valdas_liukaitis@one.lt; valdeliuk@email.su

Literatūra

- Hoffman BB, Taylor P. Neurotransmission: The autonomic and somatic motor nervous systems. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.115-53.
- Katzung BG. Introduction to Autonomic pharmacology. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 8th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001. p.75-91.
- Eric S, Solmajer T, Zupan J, Novic M, Oblak M, Agbaba D. Quantitative structure-activity relationships of alpha(1) adrenergic antagonists. *J Mol Model (Online)* 2004 Apr;10(2): 139-50. [E-pub 2004 Mar 03.]
- Hoffman BB. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.215-67.
- Lefkowitz RJ, Rockman HA, Koch WJ. Catecholamines, cardiac beta-adrenergic receptors, and heart failure. *Circulation* 2000;101:1634-7.
- Hoffman BB. Adrenoreceptor activating and other sympathomimetic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 8th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001. p.120-37.
- Rosini M, Antonello A, Cavalli A, Bolognesi ML, Minarini A, Marucci G, et al. Prazosin-related compounds. Effect of transforming the piperazinylquinazoline moiety into an aminomethyltetrahydroacridine system on the affinity for alpha1-adrenoreceptors. *J Med Chem* 2003;46(23):4895-903.
- Dobbins DE. Receptor mechanisms of prenodal lymphatic constriction by dopamine. *Regul Pept* 2003;114(1):7-13.
- Snipir A, Koskenvuo J, Toikka J, Orho-Melander M, Hinkka S, Saraste M, et al. Effects of common polymorphisms in the alpha1A-, alpha2B-, beta1- and beta2-adrenoreceptors on haemodynamic responses to adrenaline. *Clin Sci (Lond)* 2003;104(5):509-20.
- Kathofer S, Rockl K, Zhang W, Thomas D, Katus H, Kiehn J, et al. Human beta(3)-adrenoreceptors couple to KvLQT1/MinK potassium channels in *Xenopus* oocytes via protein kinase C phosphorylation of the KvLQT1 protein. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2003;368(2):119-26.
- Covolo L, Gelatti U, Metra M, Nodari S, Picciche A, Pezzali N, et al. Role of beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study. *Eur Heart J* 2004;25(17): 1534-41.
- Yingxin P, Jiang S, Xiaoyong Q, Hao X, Chunli R, Dongmei Y, et al. Changes and significance of subtype function of beta-adrenoreceptors in left ventricular remodeling of hypertension. *Jpn Heart J* 2003;44(6):933-42.
- Tabak'ian EA, Kukharchuk VV, Naumov VG, Dzemeshevich SL, Perov PIU, Tonevitskii AG, et al. Prevalence of detection of autoantibodies to beta-1 adrenoreceptors in patients with myocarditides and cardiomyopathies [in Russian]. *Kardiologia* 2002;42(6):42-6.
- Dincer UD, Guner S, Tay A, Arioglu E, Tasdelen A, Aslamaci S, et al. Decreased expression of beta1- and beta2-adrenoreceptors in human diabetic atrial appendage. *Cardiovasc Diabetol* 2003;2(1):6.
- Sabatini F, Silvestri M, Sale R, Serpero L, Di Blasi P, Rossi GA. Cytokine release and adhesion molecule expression by stimulated human bronchial epithelial cells are downregulated by salmeterol. *Respir Med* 2003;97(9):1052-60.
- Grub M, Mielke J. Aqueous humor dynamics [in German]. *Ophthalmologie* 2004;101(4):357-65.
- Lin HC, Neevel C, Chen PS, Suh G, Chen JH. Slowing of intestinal transit by fat or peptide YY depends on beta-adrenergic pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285(6):G1310-6.
- Jiao YY, Guo SY, Umezawa T, Okada M, Hisamitsu T. The sympathetic nervous system is involved in the inhibitory effect of morphine on the colon motility in rats. *Auton Neurosci* 2002;100(1-2):27-31.
- Sheptitskii VA. Role of catecholamines in the glucose absorption regulation in the small intestine [in Russian]. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 2003;89(8):1001-9.
- Andersson KE, Pehrson R. CNS involvement in overactive bladder: pathophysiology and opportunities for pharmacological intervention. *Drugs* 2003;63(23):2595-611. [Review.]
- Beal AM. Response of the parotid gland of red kangaroos, *Macropus rufus*, to phenylephrine stimulation. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003;134(1):195-204.
- Rodriguez AM, Elabd C, Delteil F, Astier J, Vernochet C, Saint-Marc P, et al. Adipocyte differentiation of multipotent cells established from human adipose tissue. *Biochem Biophys*

- Res Commun 2004;315(2):255-63.
23. Aguilera A, Codoceo R, Bajo MA, Iglesias P, Diez JJ, Barril G, et al. Eating behavior disorders in uremia: a question of balance in appetite regulation. *Semin Dial* 2004;17(1):44-52. [Review.]
24. Festuccia WT, Guerra-Sa R, Kawashita NH, Garofalo MA, Evangelista EA, Rodrigues V, et al. Expression of glycerokinase in brown adipose tissue is stimulated by the sympathetic nervous system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284(6):R1536-41.
25. Maciag D, Filipek B, Czekaj T, Marona H, Nowak G. Evaluation of some aroxyethylamine derivatives for hypotensive properties and their affinities for adrenergic receptors. *Pharmazie* 2003;58(12):899-905.
26. Serazin V, Dieudonne MN, Morot M, de Mazancourt P, Giudicelli Y. cAMP-positive regulation of angiotensinogen gene expression and protein secretion in rat adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286(3):E434-8.
27. Garcia JJ, del Carmen Saez M, De la Fuente M, Ortega E. Noradrenaline and its end metabolite 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol inhibit lymphocyte chemotaxis: role of alpha- and beta-adrenoreceptors. *Mol Cell Biochem* 2003;254(1-2):305-9.
28. Shilov JI, Gein SV, Chereshev VA. Influence of blockade of beta-adrenoreceptors and acute stress on antibody formation, delayed type of hypersensitivity, phagocytic cell activity in local immune response. *Russ J Immunol* 2001; 6(3):301-8.
29. Zoukos Y, Thomaides TN, Kidd D, Cuzner ML, Thompson A. Expression of beta2 adrenoreceptors on peripheral blood mononuclear cells in patients with primary and secondary progressive multiple sclerosis: a longitudinal six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(2):197-202.
30. Szot P, Lester M, Laughlin ML, Palmiter RD, Liles LC, Weinshenker D. The anticonvulsant and proconvulsant effects of alpha2-adrenoreceptor agonists are mediated by distinct populations of alpha2A-adrenoreceptors. *Neuroscience* 2004; 126(3):795-803.
31. Kitchigina VF, Kuttyreva EV, Brazhnik ES. Modulation of theta rhythmicity in the medial septal neurons and the hippocampal electroencephalogram in the awake rabbit *via* actions at noradrenergic alpha2-receptors. *Neuroscience* 2003;120(2):509-21.
32. Naidu PS, Singh A, Kulkarni SK. D2-dopamine receptor and alpha2-adrenoreceptor-mediated analgesic response of quercetin. *Indian J Exp Biol* 2003;41(12):1400-4.
33. Sinclair MD. A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J* 2003;44(11):885-97.
34. Takeda M, Ikeda M, Tanimoto T, Lipski J, Matsumoto S. Changes of the excitability of rat trigeminal root ganglion neurons evoked by alpha(2)-adrenoreceptors. *Neuroscience* 2002;115(3):731-41.
35. Eger EI 2nd, Xing Y, Laster MJ, Sonner JM. Alpha-2 adrenoreceptors probably do not mediate the immobility produced by inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 2003;96(6): 1661-4.
36. Rogers RC, Travagli RA, Hermann GE. Noradrenergic neurons in the rat solitary nucleus participate in the esophageal-gastric relaxation reflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285(2):R479-89.
37. Baumann MH, Milchanowski AB, Rothman RB. Evidence for alterations in alpha2-adrenergic receptor sensitivity in rats exposed to repeated cocaine administration. *Neuroscience* 2004;125(3):683-90.

Straipsnis gautas 2005 01 03, priimtas 2005 08 22

Received 3 January 2005, accepted 22 August 2005

Gydytojų dėmesiai

Pranešimai VVKT faksu apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistą nemokami.

Nemokamas fakso numeris: 8 800 20131

Pranešimo formą galima rasti internete VVKT puslapyje adresu

<http://www.vvkt.lt/IKTK/default.htm>