

The Role of Beta-3-Adrenoceptors in Autonomic Nervous System

Beta-3-Adrenoseptörlerinin Otonom Sinir Sistemindeki Rolü

Ugur AKSU¹, Ahmet BELCE², Cihan DEMIRCI-TANSEL¹

¹Department of Biology, Faculty of Science, Istanbul University, Istanbul, Turkey

²Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, Bezmalem Vakif University, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Catecholamines play a regulatory role in the cardiovascular system, primarily via β (1-2)-adrenoreceptors (AR). However, in the late 1980s, the cloning of a third β -AR subtype (β_3 -AR) in the heart has altered the conventional view on the regulation of heart function via the beta-adrenergic receptors. Additionally, in blood vessels, β_3 -AR was shown to produce relaxation. Currently, the physiological role of β_3 -AR is not clearly known. Hence, the purpose of this review is to summarize the physiological evidences supporting the functional roles of β_3 -AR in various tissues, particularly cardiac and vascular. In addition, this review discusses the potential role of β_3 -AR in obesity and insulin resistance and emphasizes their putative involvement as new therapeutic targets.

Key Words: Beta-3-adrenoceptors, beta-3-adrenergic receptors, autonomic nervous system

ÖZET

Katekolaminler kardiyovasküler sistem üzerindeki düzenleyici etkilerini β (1-2)-adrenoseptörler (AR) aracılığıyla gösterirler. 1980'lerin sonunda, kalpte üçüncü bir β -AR alt tipinin (β_3 -AR) klonlanması, beta-adrenerjik reseptörlerin kalp üzerindeki etkilerine dair klasik görüşleri değiştirmiştir. Bundan başka, β_3 -AR'lerin damar üzerinde gevşetici etkisi de gösterilmiştir. Şuan, β_3 -AR'lerin fizyolojik ve patolojik süreçlerdeki rolü tamamen açığa kavuşmamıştır. Bu derlemenin amacı, deneysel çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında, özellikle kalp ve damar gibi çeşitli dokularda β_3 -AR'lerin fonksiyonel rollerini destekleyen fizyolojik delilleri özetlemektir. Ayrıca bu derleme ile obezite ve insülin direncinde β_3 -AR'lerin potansiyel rolü tartışılmakta ve bir tedavi hedefi olarak vurgulanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Beta-3-adrenoseptörler, beta-3-adrenerjik reseptörler, otonom sinir sistemi

Giriş

β -adrenoseptörler (β -AR), 1967 yılında, β_1 ve β_2 -AR olmak üzere iki alt sınıfa ayrılmıştır (1). Daha sonra 1989'da üçüncü bir β -AR' nin varlığı ortaya çıkmıştır. İlk defa yağ dokusunda tespit edilen beta-3-adrenesoptörlerin (β_3 -AR) zamanla diğer dokularda da gösterilmesiyle obezite, diyabet, kalp krizi, depresyon ve anksiyete gibi bir çok kronik hastalıklarda rolü olabileceğini düşündürmüştür. Bu yazıda β_3 -AR' in fizyolojisi, obezite-insülin rezistansı gibi patolojik durumlardaki rolü ve terapötik hedef olarak önemi vurgulanmaktadır.

Beta-3 Adrenoseptör Fizyolojisi

İnsan β_3 -AR'yi şifreleyen gen klonlandıktan sonra, sıçan, fare, maymun, köpek, koyun, keçi ve kurbağada da bu reseptörler bulunmuştur (2-6). Farklı türlerde keşfedildikten sonra, organizmada buldukları yerler de araştırılmış ve yağ dokusuyla birlikte, kalpte, aort ve diğer damarlarda, safra kesesinde, gastrointestinal kanalda, prostatta, mesane dokusunda ve iskelet kasında da gösterilmiştir (7-14). Önceleri yağ dokusu metabolizmasını düzenlediği düşünülmekle birlikte, daha sonra kalbin çalışması gibi çok farklı mekanizmalarda da görev aldığı anlaşılmıştır (15, 16).

β_1 ve β_2 -AR'lerde olduğu gibi β_3 -AR'ler de yedi zar geçişli ünite ile karakterize edilirler ve G-proteini ilişkili reseptör ailesine dahildirler. β_1 , β_2 ve β_3 -AR'ler arasındaki amino asit sırası yaklaşık %40-50 homologdur. β_3 -AR'lerin diğer bir ayrııcı özelliği, *in vitro* ve *in vivo*'da agonistleriyle uyarıldığında duyarsızlaşma görülmemesidir (17). Reseptör, aynı zamanda yıkılmaya karşı da uzun süre dirençlidir. Ayrıca β_3 -AR'ler, sempatik aktivitenin yüksek olduğu durumlarda (stres vb.), β_3 -AR'ler aktive olurlar, dolayısıyla β_1 ve β_2 -AR'lerden çok daha yüksek konsantrasyonlarda aktive edilirler (18). Sempatik sinir sistemi aracılığıyla yapılan uzun süreli katekolamin aktivasyonundan sonra β_1 ve β_2 -AR aracılı cevap bozulurken, β_3 -AR aracılı cevap korunur (19).

Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Ugur Aksu; Department of Biology, Faculty of Science, Istanbul University, Istanbul, Turkey. Phone: +90 532 493 95 28 E-mail: ugur_aksu@hotmail.com

©Copyright 2013 by Bezmalem Vakif University - Available online at www.bezmalemscience.org

©Telif Hakkı 2013 Bezmalem Vakif Üniversitesi - Makale metnine www.bezmalemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

Received / Geliş Tarihi : 29.08.2013

Accepted / Kabul Tarihi : 12.11.2013

β_3 -AR'lerin farmakolojik olarak bazı özel durumları vardır:

- β_3 -AR'ler iki farklı sınıfa ait olan özgül agonistler tarafından yüksek afinite ve kuvvetle aktive olurlar. BRL 37344, SR 58611A ve CL 316 243'ün dahil olduğu feniletanolaminler birinci grubu oluşturmaktadır (20-22). İkinci grupta ise CGP 12177A ve siyanopindolol gibi maddelerin oluşturduğu arilok-sipropanolaminler vardır (23).
- CGP 12177A, busindolol ve pindolol gibi birçok β_1 ve/veya β_2 -AR antagonistleri kısmi agonistik aktivite gösterirler (24, 25).
- Türler arasındaki farklılıklardan dolayı β_3 -AR farmakolojisi *in vitro* ve *in vivo*'da değişkenlik gösterir. Bununla beraber kullanılan ilaçların afinitesi ve gücü, kullanılan preparata göre de değişmektedir (bütün hücre veya membran preparatı gibi) (26).
- β_3 -AR'ler, bupranolol gibi özgül olmayan antagonistlerle ve SR 59230A (3-(2-etil-fenoksi)-1-[(1S)-1, 2, 3, 4-tetrahidronaft-1-ylamino]-2(5)-2-propanol oksalat) gibi özgül antagonistlerle bloke edilebilirler (27, 28).

Beta-3 Adrenoceptorlerin Kalp Üzerine Etkisi

Kalpte β -adrenerjik yol, birincil olarak akut veya kronik strese karşı oluşan cevapta kalbin çalışmasını artırarak olmaktadır. Son on yıla kadar sadece β_1 ve β_2 -AR'ler kalpte tanımlanmıştı ve yaklaşık β_1/β_2 oranı 80/20 olarak bilinmekteydi (29). β_3 -AR'lerin ilk belirlenmesi, transplante kalplerden alınan endomiyokardiyal biyopsilerde yapılmıştır. Bu dokularda izoproterenolün pozitif inotropik etkisi, bir β_1 ve β_2 -AR antagonisti olan nadolol varlığında negatif inotropik etkiye dönmüştür (8).

Benzer bir kardiyak baskılanma α_1 , β_1 ve β_2 -AR blokajı altında, endojenik katekolamin uygulamasıyla da görülür (30). İnsan ventrikülünde, BRL 37344, SR 58611A ve CL 316 243 gibi birçok agonistin negatif inotropik etkisiyle, β_3 -AR'lerin fonksiyonel anlatımı izlenir (8). β_3 -AR'lerin sebep olduğu negatif inotropik etki, G proteininin inhibe edici parçasının aktivasyonu ve nitrik oksit (NO) yolunun uyarılmasından kaynaklanır. NO üretimi çözünebilir guanilat siklaz (sGC)'in aktivasyonuna ve bu yolla hücre içi siklik guanozin mono fosfat (cGMP) artışına sebep olur (8).

β_3 -AR'nin, kalbin çalışması üzerinde hiç bir etkisinin olmadığı, pozitif inotropik etkili olduğu ve NO aracılı negatif inotropik etkisi olduğuna dair farklı çalışmalar bulunmaktadır (30-34).

β_3 -AR'lerin uyarılmasından sonra üretilen NO, farklı mekanizmalar üzerinden negatif inotropik etki gösterebilir. Negatif inotropik etki yoğun adrenerjik stres esnasında kalbi koruyan bir mekanizma olarak ortaya çıkar (stres, fiziksel efor vb.).

Kaumann ve Molenaar'a (35) göre, insan atriyumunda BRL 37344 uygulamasının, kardiyodepresan etkisi yoktur. Buna rağmen özgül monoklonal antikolarla yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda pozitif boyama görülmüştür (36). Son zamanlarda BRL 37344'ün insan atriyumunda kasılmayı artırdığı da gösterilmiştir (37). Daha önce yapılan başka bir çalışmada ise bu pozitif etkinin nadolol varlığında bozulması, BRL 37344'ün insan atriyumunda β_1/β_2 -AR'ler üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir (38). Ancak nadololun bu etkisi ventrikülde görülmemiştir (8). Daha sonra Brixius ve ark. (39), β_3 -AR'lerin uyarılmasının insan atriyumundaki önemiyle ventriküldeki öneminin farklı olduğunu belirterek, bu durumu β_3 -AR'lerin atriyumda ventrikülden daha az miktarda anlatılmasına, eNOS' un ise ventriküle göre çok daha fazla anlatılmasına bağladılar.

Özgül β_3 -AR agonistlerin kalp üzerindeki etkileri, türler arasında ve doza bağımlı olarak farklılık gösterebilir. Bu yüzden, insan miyokardiyumundan elde edilen β_3 -AR agonistlerinin farmakolojik profilleri ile ilgili olarak, hayvan modelleri üzerinde fikir yürütmek zordur. Köpeklerde β_3 -AR stimülasyonu hem izole kalp kasında hem de papillar kasında negatif inotropiye neden olur (40, 41). Ancak, fare ve sıçan gibi kemirgenlerde yapılan çok az çalışma, β_3 -AR'lerin fonksiyonel varlığı ile ilgilidir (42). Kobaylarla yapılan *in vitro* ve *ex vivo* çalışmalardan elde edilen bilgilerden, miyokardiyumda β_3 -AR varlığını söylemek biraz zordur. Türler arasındaki bu farklılıklar Rozec ve Gauthier'in (5) çalışmalarında da gösterilmiştir.

β_3 -AR-aracılı kardiyak kasılma zayıflamasına ait mekanizma bütünüyle açıklanmamıştır, fakat bazı sorumlu mekanizmalar bilinmektedir. Köpek ve sıçan kalp kasında ve vurum yapan kobay kalbinde, BRL37344'ün negatif inotropik etkisi, L-tipi kalsiyum (Ca^{2+}) kanallarının inhibisyonu ve hücre içi Ca^{2+} akışının yavaşlaması üzerindedir (40, 43). İnsan endomiyokardiyumundan alınan biyopsilerde, β_3 -AR agonistleri, mekanik cevabı değiştiren dozda, ventrikül aksiyon potansiyellerinin repolarizasyon fazında hızlanma ve amplitüdünde azalmaya sebep olur (8). β_3 -AR'lerin uyarılması ile aksiyon potansiyeli repolarizasyonunun modülasyonu potasyum kanalları üzerinden bir etki gösterir. Kobay kalp kasında, BRL 37344, aksiyon potansiyeli süresindeki artışa sebep olan potasyum kanalını inhibe eder (44).

β_3 -AR'lerin kalp hızı üzerindeki etkisi de açık değildir. Bununla beraber β_3 -AR'lerin uyarılması izole sıçan atriyumunda kalp hızını değiştirir. Nöronal nitrik oksit sentaz- siklik guanozin mono fosfat (nNOS-cGMP) yoluyla negatif olarak modüle edilen kalp hızı, adenilat siklaz-siklik adenozin monofosfat (AC-cAMP) yolunun aktivasyonu ile artar. Böylelikle kalp, G proteini ve β_3 -AR arasındaki çoklu sinyal yoluyla katekolaminlerin kardiyotoksik etkilerinden korunmuş olur (45-47).

β -AR'ler arasındaki denge kalp yetmezliğinde değişmektedir. Özellikle β_1 -AR'lerde azalma ve β_3 -AR'lerde fonksiyonel olarak artma görülür (48). Sepsis ve kalp krizi gibi birçok hastalıkta arttığı gösterilmiştir. Bu hastalıklardaki artış nedeni ise henüz bilinmemektedir.

Beta-3 Adrenoceptorlerin Damar Reaktivitesindeki Rolü

Birçok damar yatağında β_1 ve β_2 -AR'lerin uyarılmasıyla damar gevşemesi sağlanır. Ayrıca β_3 -AR'lerin hücreyel yerleşimi damar yatağına, damar boyutuna ve türe göre değişmektedir.

Köpeklerin yağ dokusunda β_3 -AR'lerin fazlaca bulunmasına bağlı olarak özellikle deri ve yağ dokusunda, β_3 -AR agonistleri damar gevşemesine neden olur (34, 47). Dolayısıyla damar gevşemesiyle artan kan akımı, deri ısısını da artırmaktadır (49). Aynı şekilde ayık sıçanlarda da β_3 -AR agonistleri damar gevşemesini sağlar, fakat bu süreç köpeklerdeki göre daha kısa zamanda oluşur (34). Ayrıca birçok β_3 -AR agonistleri intestinal motiliteyi inhibe etmekle birlikte antrumda gastrik mukozal kan akımını artırmaktadır (50, 51). β_3 -AR antagonisti olan BRL 37344, nazal arterial kan akımını ve nazal mukozal hacmini doza bağımlı bir şekilde artırır (52).

β_1 ve β_2 -AR sentezleyemeyen hayvanların, CL 316 243 gibi agonistlere olan cevabı aşırı derecede artar, fakat bu artan cevap primatlarda bu kadar farklı değildir (34, 53). Kuvvetler dengesi β_3 -AR tarafına kayacağından, β_1 ve β_2 -AR sentezleyemeyen organizmalarda agonist cevabı kontrol canlılara göre artmaktadır (53). İzole köpek pulmoner arter halkalarında da CL 316 243 ve BRL 37344, konsantrasyon

bağımlı gevşemeye sebep olur (54). Bu damar yatağında CL 316 243'ün gevşetici etkisi endotel bağımlıdır ve hücre içi cAMP seviyesini artırır (55). Sıçan karotid arterlerinde BRL 37344, izoprenalinden daha yavaş bir kinetik ile gevşetir (56).

Torasik aortta bulunan β_3 -AR'ler endotel üzerinde buldukları için endoteli uzaklaştırılmış preparatlarda agonistlere karşı cevap bozulur (9). Bu endotelial yerleşim, moleküler ve immunohistokimyasal yaklaşımlarla da kanıtlanmıştır (57). β_3 -AR aracılı gevşeme NO sentez yolunun aktivasyonu ve ardından hücre içi cGMP seviyesinin artması ile olur (9). β_3 -AR'ler, yüksek kondüktanslı Ca^{2+} ile aktive edilen potasyum kanalları (BKCa), K_{ATP} ve voltaj bağımlı potasyum kanalları (Kv) gibi birçok potasyum kanalını aktive ederek de gevşeme cevabını başlatabilir (57).

β_3 -AR'ler bütün damar yataklarında olmadığı için, agonistler bütün damar yataklarında gevşeme cevabını başlatamayabilir. Örneğin, sıçan intralobar pulmoner arterlerinde, β_3 -AR'ler yoktur (58). Buna rağmen, izole akciğer perfüze preparatında kısmen BKCa ve düşük kondüktanslı Ca^{2+} ile aktive edilen potasyum kanallarının (SKCa) aktivasyonu ve NO salınımı aracılığıyla gevşeme görülür (59).

β_3 -AR'ler, erken doğum yapan kadınların plasental arterlerinde de gösterilmiştir (60). Burada, endotelden bağımsız bir yolla, cGMP seviyesinde değişiklik olmadan, cAMP miktarını artırarak gevşemenin meydana geldiği görülür (60). İnsan korpus kavernoöz dokularında da β_3 -AR'ler düz kasta konumlanmıştır ve buradaki gevşeme RhoA/Rho-kinaz yolunun inhibisyonuyla sağlanmaktadır (61).

BRL 37344 gibi agonistlerin gevşetici etkinliği, özgül olmayan β -AR antagonisti bupranolol ile bütünüyle bozulmakta ancak, β_1 ve β_2 -AR antagonisti olan nadolol ile bozulmamaktadır. BRL 37344'ün etkisi membran hiperpolarizasyonu ve NO yolunun aktivasyonu üzerindedir (62, 63).

Obezite ve İnsülin Direnci

1980'lerde üçüncü tip β -AR'nin ve özgül agonistlerinin bulunmasıyla, obez hayvan modellerinde, enerji tüketimini artırarak, kilo kaybına neden olduğu da gösterilmiştir (64, 65). Bu çalışmalar sonucu, insanlarda termojenik anti-obezitik ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır (66). Sıçan ve farelerde anti-diyabetik özelliklerinin de gösterilmesinden sonra, bir çok obezite ve Tip 2 diyabet modellerinde bu ajanların anti-obezitik etkinliklerinin, anti-diyabetik etkinliklerinden bağımsız oldukları da tespit edilmiştir (67-70). β_3 -AR'nin termojenik etkisi, kahverengi yağ dokusundaki mitokondriyal taşıyıcı protein olan ve ATP kullanmadan iç zardan dış zara proton taşıyan eşleşmemiş protein-1 (UCP-1)'in uyarılmasıyla sağlanır. Bu yolla açığa çıkan ısı ile enerji kaybına neden olur (71).

Bununla beraber, β_3 -AR agonistlerinin tek dozu beyaz yağ dokudaki lipolizle ilişkili görünen bütün mekanizmaları başlatabilir ve böylelikle plazma lipid seviyesinde ani ve yüksek miktarda artışa neden olur (69, 70). Bütün bu etkiler kısa sürelidir ve 24 saat içinde sonlanır. Serbest yağ asitlerinin dolaşımdaki artışıyla, kahverengi yağ dokusundan da termogenez için bir sinyal olur (71). Ayrıca pankreas adacıkları, β_3 -AR mRNA'sının anlatımını yapmaz. İzole adacık preparatlarında yapılan çalışmalar ile agonistlerin insülin salınımını uyarmadıkları da görülmüştür. β_3 -AR-aracılı insülin salınımını geçici bir etkidir ve beyaz yağ dokudaki lipolizine bağımlıdır (69, 72). Ayrıca *in vivo*'da β_3 -AR'ler, insülin etkisini ve salınımını uyarmakta, pankreas adacıklarındaki kan akımını artırmaktadır (67, 73, 74). Dolayısıyla β_3 -AR agonistlerinin insülin etkinliğini

ve salınımını artırması, pankreas üzerine doğrudan değil dolaylı yoldan olmaktadır.

Ayrıca 2-3 günlük agonist uygulamasının, besin alınımını azaltıcı ve insülin salınımını artırıcı etkisi vardır (75). Besin tüketimindeki bu etkisi leptin aracılı değildir, çünkü bu etki leptine dirençli sıçanlarda da görülmüştür ve β_3 -AR uyarılması leptin salınımını azaltmaktadır (76, 77).

Hem obez hem de normal sıçanlarda β_3 -AR agonistleri, hibernasyon ve soğuğa maruz kalmada olduğu gibi, kahverengi yağ dokusunda biyokimyasal ve morfolojik değişikliklere de neden olur. Bu değişiklikler kahverengi yağ doku hiperplazisi, mitokondri artışı ve guanozin di fosfat (GDP) bağlayıcı artışında olduğu gibi mitokondriyal UCP-1'in anlatımında ki artış şeklindedir (78). Bütün bunlar kahverengi yağ dokusunun termojenik kapasitesini artırmada kullanılır.

Sonuç

Birçok insan ve hayvan deneylerinde, β_3 -AR agonist ve antagonistlerin kullanımı git gide artmaktadır. Görüldüğü üzere *in vivo* ve *in vitro* çalışmaların sonuçları farklı tabloları ortaya koymaktadır. Ancak bu çalışmaların yeni tedavi süreçlerine ışık tutabilmesi için yüksek özgülüğü olan ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Buna rağmen mevcut çalışmalar β_3 -AR agonistlerin obezite ve hipertansiyon gibi bir çok hastalıkta kullanımının, çalışmalar ilerledikçe yaygınlaşacağını düşündürmektedir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Author Contributions: Concept - U.A.; Supervision - C.D.; Literature Review - U.A.; Writer - U.A.; Critical Review - A.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - U.A.; Denetleme - C.D.; Literatür taraması - U.A.; Yazıyı yazan - U.A.; Eleştirel İnceleme - A.B.

Kaynaklar

1. Lands AM, Arnold A, McAuliff JB, Luduena FP, Brown TG, Jr. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; 214: 597-8. [CrossRef]
2. Emorine LJ, Marullo S, Briand-Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavier-Klutcho, et al. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. *Science* 1989; 245: 1118-21. [CrossRef]
3. Granneman JG, Lahners KN, Chaudhry A. Molecular cloning and expression of the rat beta 3-adrenergic receptor. *Mol Pharmacol* 1991; 40: 895-9.
4. Nahmias C, Blin N, Elalouf JM, Mattei MG, Strosberg AD, Emorine LJ. Molecular characterization of the mouse beta 3-adrenergic receptor: relationship with the atypical receptor of adipocytes. *Embo J* 1991; 10: 3721-7.
5. Rozec B, Gauthier C. beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. *Pharmacol Ther* 2006; 111: 652-73. [CrossRef]

6. Mazza R, Angelone T, Pasqua T, Gattuso A. Physiological evidence for beta3-adrenoceptor in frog (*Rana esculenta*) heart. *Gen Comp Endocrinol* 2010; 169: 151-7. [\[CrossRef\]](#)
7. Lonnqvist F, Krief S, Strosberg AD, Nyberg S, Emorine LJ, Arner P. Evidence for a functional beta 3-adrenoceptor in man. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 929-36. [\[CrossRef\]](#)
8. Gauthier C, Tavernier G, Charpentier F, Langin D, Le Marec H. Functional beta3-adrenoceptor in the human heart. *J Clin Invest* 1996; 98: 556-62. [\[CrossRef\]](#)
9. Trochu JN, Leblais V, Rautureau Y, Beverelli F, Le Marec H, Berdeaux A, et al. Beta 3-adrenoceptor stimulation induces vasorelaxation mediated essentially by endothelium-derived nitric oxide in rat thoracic aorta. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 69-76. [\[CrossRef\]](#)
10. Sooch S, Marshall I. Atypical beta-adrenoceptors in the rat vasculature. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 812: 211-2. [\[CrossRef\]](#)
11. Mori A, Miwa T, Sakamoto K, Nakahara T, Ishii K. Pharmacological evidence for the presence of functional beta(3)-adrenoceptors in rat retinal blood vessels. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010; 382: 119-26. [\[CrossRef\]](#)
12. Berkowitz DE, Nardone NA, Smiley RM, Price DT, Kreutter DK, Fremeau RT, et al. Distribution of beta 3-adrenoceptor mRNA in human tissues. *Eur J Pharmacol* 1995; 289: 223-8. [\[CrossRef\]](#)
13. Trebicka J, Hennenberg M, Schulze Probsting A, Laleman W, Klein S, Granzow M, et al. Role of beta3-adrenoceptors for intrahepatic resistance and portal hypertension in liver cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 1924-35. [\[CrossRef\]](#)
14. Kawano F, Tanihata J, Sato S, Nomura S, Shiraishi A, Tachiyashiki K, et al. Effects of dexamethasone on the expression of beta(1)-, beta (2)- and beta (3)-adrenoceptor mRNAs in skeletal and left ventricle muscles in rats. *J Physiol Sci* 2009; 59: 383-90. [\[CrossRef\]](#)
15. Hazan U, Romero IA, Canello R, Valente S, Perrin V, Mariot V, et al. Function and regulation of the beta 3-adrenoceptor. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17: 373-81. [\[CrossRef\]](#)
16. Gauthier C, Langin D, Balligand JL. Beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 426-31. [\[CrossRef\]](#)
17. Langin D, Tavernier G, Lafontan M. Regulation of beta 3-adrenoceptor expression in white fat cells. *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9: 97-106. [\[CrossRef\]](#)
18. Lafontan M. Differential recruitment and differential regulation by physiological amines of fat cell beta-1, beta-2 and beta-3 adrenergic receptors expressed in native fat cells and in transfected cell lines. *Cell Signal* 1994; 6: 363-92. [\[CrossRef\]](#)
19. Ursino MG, Vasina V, Raschi E, Crema F, De Ponti F. The beta3-adrenoceptor as a therapeutic target: current perspectives. *Pharmacol Res* 2009; 59: 221-34. [\[CrossRef\]](#)
20. Arch JR. The brown adipocyte beta-adrenoceptor. *Proc Nutr Soc* 1989; 48: 215-23. [\[CrossRef\]](#)
21. Manara L, Bianchetti A. Further heterogeneity of the beta-adrenoceptor. The phenylethanolaminotetralines: new selective agonists for atypical beta-adrenoceptors. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 229-30. [\[CrossRef\]](#)
22. Dolan JA, Muenkel HA, Burns MG, Pellegrino SM, Fraser CM, Pietri F, et al. Beta-3 adrenoceptor selectivity of the dioxolane dicarboxylate phenethanolamines. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 269: 1000-6.
23. Pietri-Rouxel F, Lenzen G, Kapoor A, Drumare MF, Archimbault P, Strosberg AD, et al. Molecular cloning and pharmacological characterization of the bovine beta 3-adrenergic receptor. *Eur J Biochem* 1995; 230: 350-8. [\[CrossRef\]](#)
24. Blin N, Camoin L, Maigret B, Strosberg AD, et al. Structural and conformational features determining selective signal transduction in the beta 3-adrenergic receptor. *Mol Pharmacol* 1993; 44: 1094-104.
25. Liggett SB. Functional properties of the rat and human beta 3-adrenergic receptors: differential agonist activation of recombinant receptors in Chinese hamster ovary cells. *Mol Pharmacol* 1992; 42: 634-7.
26. Arch JR. beta(3)-Adrenoceptor agonists: potential, pitfalls and progress. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 99-107. [\[CrossRef\]](#)
27. Horinouchi T, Koshikawa H, Koike K. Effect of bupranolol for BRL37344 and noradrenaline-induced relaxations mediating atypical beta/beta3-adrenoceptor in rat oesophageal muscularis mucosae. *Gen Pharmacol* 1999; 33: 173-8. [\[CrossRef\]](#)
28. Nisoli E, Tonello C, Landi M, Carruba MO. Functional studies of the first selective beta 3-adrenergic receptor antagonist SR 59230A in rat brown adipocytes. *Mol Pharmacol* 1996; 49: 7-14.
29. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, Fowler M, Minobe W, Rasmussen R, et al. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 1986; 59: 297-309. [\[CrossRef\]](#)
30. Gauthier C, Leblais V, Kobzik L, Trochu JN, Khandoudi N, Bril, A, et al. The negative inotropic effect of beta3-adrenoceptor stimulation is mediated by activation of a nitric oxide synthase pathway in human ventricle. *J Clin Invest* 1998; 102: 1377-84. [\[CrossRef\]](#)
31. Tavernier G, Galitzky J, Bousquet-Melou A, Montastruc JL, Berlan M. The positive chronotropic effect induced by BRL 37344 and CGP 12177, two beta-3 adrenergic agonists, does not involve cardiac beta adrenoceptors but baroreflex mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 1083-90.
32. Kaumann AJ, Sanders L, Lynham JA, Bartel S, Kuschel M, Karczewski P, et al. Beta 2-adrenoceptor activation by zinterol causes protein phosphorylation, contractile effects and relaxant effects through a cAMP pathway in human atrium. *Mol Cell Biochem* 1996; 163-164: 113-23. [\[CrossRef\]](#)
33. Kohout TA, Takaoka H, McDonald PH, Perry SJ, Mao L, Lefkowitz RJ, et al. Augmentation of cardiac contractility mediated by the human beta(3)-adrenergic receptor overexpressed in the hearts of transgenic mice. *Circulation* 2001; 104: 2485-91. [\[CrossRef\]](#)
34. Shen YT, Cervoni B, Claus T, Vatner SF. Differences in beta 3-adrenergic receptor cardiovascular regulation in conscious primates, rats and dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 1435-43.
35. Kaumann AJ, Molenaar P. Modulation of human cardiac function through 4 beta-adrenoceptor populations. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1997; 355: 667-81. [\[CrossRef\]](#)
36. Chamberlain PD, Jennings KH, Paul F, Cordell J, Berry A, Holmes SD, et al. The tissue distribution of the human beta3-adrenoceptor studied using a monoclonal antibody: direct evidence of the beta3-adrenoceptor in human adipose tissue, atrium and skeletal muscle. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 1057-65. [\[CrossRef\]](#)
37. Skeberdis VA, Gendviliene V, Zablockaitė D, Treinys R, Macianskiene R, Bogdelis A, et al. beta3-adrenergic receptor activation increases human atrial tissue contractility and stimulates the L-type Ca2+ current. *J Clin Invest* 2008; 118: 3219-27.
38. Pott C, Brixius K, Bundkirchen A, Bölk B, Bloch W, Steinritz D, et al. The preferential beta3-adrenoceptor agonist BRL 37344 increases force via beta1-/beta2-adrenoceptors and induces endothelial nitric oxide synthase via beta3-adrenoceptors in human atrial myocardium. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 521-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Brixius K, Bloch W, Pott C, Napp A, Krahwinkel A, Ziskoven C, et al. Mechanisms of beta 3-adrenoceptor-induced eNOS activation in right atrial and left ventricular human myocardium. *Br J Pharmacol* 2004; 143: 1014-22. [\[CrossRef\]](#)
40. Cheng HJ, Zhang ZS, Onishi K, Ukai T, Sane DC, Cheng CP. Upregulation of functional beta(3)-adrenergic receptor in the failing canine myocardium. *Circ Res* 2001; 89: 599-606. [\[CrossRef\]](#)
41. Gauthier C, Tavernier G, Trochu JN, Leblais V, Laurent K, Langin D, et al. Interspecies differences in the cardiac negative inotropic effects of beta(3)-adrenoceptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 687-93.
42. Dincer UD, Bidasee KR, Guner S, Tay A, Ozcelikay AT, Altan VM. The effect of diabetes on expression of beta1-, beta2-, and beta3-adrenoceptors in rat hearts. *Diabetes* 2001; 50: 455-61. [\[CrossRef\]](#)
43. Kitamura T, Onishi K, Dohi K, Okinaka T, Isaka N, Nakano T. The negative inotropic effect of beta3-adrenoceptor stimulation in the beating guinea pig heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 786-90. [\[CrossRef\]](#)

44. Bosch RF, Schneck AC, Kiehn J, Zhang W, Hambrock A, Eigenberger BW, et al. beta3-Adrenergic regulation of an ion channel in the heart-inhibition of the slow delayed rectifier potassium current I(Ks) in guinea pig ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 2002; 56: 393-403. [\[CrossRef\]](#)
45. Sterin-Borda L, Bernabeo G, Ganzinelli S, Joensen L, Borda E. Role of nitric oxide/cyclic GMP and cyclic AMP in beta3 adrenoceptor-chromotropic response. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 40: 580-8. [\[CrossRef\]](#)
46. Niu X, Watts VL, Cingolani OH, Sivakumaran V, Leyton-Mange JS, Ellis CL, et al. Cardioprotective effect of beta-3 adrenergic receptor agonism: role of neuronal nitric oxide synthase. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1979-87. [\[CrossRef\]](#)
47. Shen YT, Zhang H, Vatner SF. Peripheral vascular effects of beta-3 adrenergic receptor stimulation in conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 466-73.
48. Moniotte S, Kobzik L, Feron O, Trochu JN, Gauthier C, Balligand JL. Upregulation of beta(3)-adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium. *Circulation* 2001; 103: 1649-55. [\[CrossRef\]](#)
49. Berlan M, Galitzky J, Bousquet-Melou A, Lafontan M, Montastruc JL. Beta-3 adrenoceptor-mediated increase in cutaneous blood flow in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 1444-51.
50. Bianchetti A, Manara L. In vitro inhibition of intestinal motility by phenylethanolaminotetralines: evidence of atypical beta-adrenoceptors in rat colon. *Br J Pharmacol* 1990; 100: 831-9. [\[CrossRef\]](#)
51. Kuratani K, Kodama H, Yamaguchi I. Enhancement of gastric mucosal blood flow by beta-3 adrenergic agonists prevents indomethacin-induced antral ulcer in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 559-65.
52. Lacroix JS, Kurt AM, Auberson S, Bretton C. Beta-adrenergic mechanisms in the nasal mucosa vascular bed. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252: 298-303. [\[CrossRef\]](#)
53. Rohrer DK, Chruscinski A, Schauble EH, Bernstein D, Kobilka BK. Cardiovascular and metabolic alterations in mice lacking both beta1- and beta2-adrenergic receptors. *J Biol Chem* 1999; 274: 16701-8. [\[CrossRef\]](#)
54. Tagaya E, Tamaoki J, Takemura H, Isono K, Nagai A. Atypical adrenoceptor-mediated relaxation of canine pulmonary artery through a cyclic adenosine monophosphate-dependent pathway. *Lung* 1999; 177: 321-32. [\[CrossRef\]](#)
55. Tamaoki J, Tagaya E, Isono K, Nagai A. Atypical adrenoceptor-mediated relaxation of canine pulmonary artery through a cAMP-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248: 722-7. [\[CrossRef\]](#)
56. Oriowo MA. Atypical beta-adrenoceptors in the rat isolated common carotid artery. *Br J Pharmacol* 1994; 113: 699-702. [\[CrossRef\]](#)
57. Rautureau Y, Toumaniantz G, Serpillon S, Jourdon P, Trochu JN, Gauthier C. Beta 3-adrenoceptor in rat aorta: molecular and biochemical characterization and signalling pathway. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 153-61. [\[CrossRef\]](#)
58. Pourageaud F, Leblais V, Bellance N, Marthan R, Muller B. Role of beta2-adrenoceptors (beta-AR), but not beta1-, beta3-AR and endothelial nitric oxide, in beta-AR-mediated relaxation of rat intrapulmonary artery. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2005; 372: 14-23. [\[CrossRef\]](#)
59. Dumas JP, Goirand F, Bardou M, Dumas M, Rochette L, Advenier C, et al. Role of potassium channels and nitric oxide in the relaxant effects elicited by beta-adrenoceptor agonists on hypoxic vasoconstriction in the isolated perfused lung of the rat. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 421-8. [\[CrossRef\]](#)
60. Rouget C, Bardou M, Breuille-Fouche M, Loustalot C, Qi H, Naline E, et al. Beta3-adrenoceptor is the predominant beta-adrenoceptor subtype in human myometrium and its expression is up-regulated in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1644-50. [\[CrossRef\]](#)
61. Cirino G, Sorrentino R, di Villa Bianca R, Popolo A, Palmieri A, Imbimbo C, et al. Involvement of beta 3-adrenergic receptor activation via cyclic GMP- but not NO-dependent mechanisms in human corpus cavernosum function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 5531-6. [\[CrossRef\]](#)
62. Dessy C, Saliez J, Ghisdal P, Daneau G, Lobysheva II, Frérart F, et al. Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol. *Circulation* 2005; 112: 1198-205. [\[CrossRef\]](#)
63. Dessy C, Moniotte S, Ghisdal P, Havaux X, Noirhomme P, Balligand JL. Endothelial beta3-adrenoceptors mediate vasorelaxation of human coronary microarteries through nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization. *Circulation* 2004; 110: 948-54. [\[CrossRef\]](#)
64. Yoshida T, Sakane N, Wakabayashi Y, Umekawa T, Kondo M. Anti-obesity effect of CL 316,243, a highly specific beta 3-adrenoceptor agonist, in mice with monosodium-L-glutamate-induced obesity. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 97-102. [\[CrossRef\]](#)
65. Young P, Cawthorne MA, Smith SA. Brown adipose tissue is a major site of glucose utilisation in C57Bl/6 ob/ob mice treated with a thermogenic beta-adrenoceptor agonist. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 130: 241-8. [\[CrossRef\]](#)
66. Arner P. The beta 3-adrenergic receptor--a cause and cure of obesity? *N Engl J Med* 1995; 333: 382-3. [\[CrossRef\]](#)
67. Cawthorne MA, Carroll MJ, Levy AL, Lister CA, Sennitt MV, Smith SA, et al. Effects of novel beta-adrenoceptor agonists on carbohydrate metabolism: relevance for the treatment of non-insulin-dependent diabetes. *Int J Obes* 1984; 8: 1: 93-102.
68. Yoshida T, Yoshioka K, Hiraoka N, Umekawa T, Sakane N, Kondo M. Effect of CL 316,243, a novel beta 3-adrenoceptor agonist, on insulin secretion in perfused mouse pancreas. *Endocr J* 1994; 41: 671-5. [\[CrossRef\]](#)
69. Grujic D, Susulic VS, Harper ME, Himms-Hagen J, Cunningham BA, Corkey BE, et al. Beta3-adrenergic receptors on white and brown adipocytes mediate beta3-selective agonist-induced effects on energy expenditure, insulin secretion, and food intake. A study using transgenic and gene knockout mice. *J Biol Chem* 1997; 272: 17686-93. [\[CrossRef\]](#)
70. Wilson S, Thurlby PL, Arch JR. Substrate supply for thermogenesis induced by the beta-adrenoceptor agonist BRL 26830A. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65: 113-9. [\[CrossRef\]](#)
71. Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis: interdisciplinary studies. *Faseb J* 1990; 4: 2890-8.
72. McGarry JD, Dobbins RL. Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion. *Diabetologia* 1999; 42: 128-38. [\[CrossRef\]](#)
73. Ferre P, Penicaud L, Hitier Y, Meier M, Girard J. Hypoglycemic effects of a beta-agonist, Ro 16-8714, in streptozotocin-diabetic rats: decreased hepatic glucose production and increased glucose utilization in oxidative muscles. *Metabolism* 1992; 41: 180-3. [\[CrossRef\]](#)
74. Atef N, Lafontan M, Double A, Helary C, Ktorza A, Penicaud L. A specific beta 3-adrenoceptor agonist induces increased pancreatic islet blood flow and insulin secretion in rats. *Eur J Pharmacol* 1996; 298: 287-92. [\[CrossRef\]](#)
75. Himms-Hagen J, Cui J, Danforth E, Jr, Taatjes DJ, Lang SS, Waters BL, et al. Effect of CL-316,243, a thermogenic beta 3-agonist, on energy balance and brown and white adipose tissues in rats. *Am J Physiol* 1994; 266: 1371-82.
76. Gettys TW, Harkness PJ, Watson PM. The beta 3-adrenergic receptor inhibits insulin-stimulated leptin secretion from isolated rat adipocytes. *Endocrinology* 1996; 137: 4054-7. [\[CrossRef\]](#)
77. Mantzoros CS, Qu D, Frederich RC, Susulic VS, Lowell BB, Maratos-Flier E, et al. Activation of beta(3) adrenergic receptors suppresses leptin expression and mediates a leptin-independent inhibition of food intake in mice. *Diabetes* 1996; 45: 909-14. [\[CrossRef\]](#)
78. Himms-Hagen J, Melnyk A, Zingaretti MC, Ceresi E, Barbatelli G, Cinti S. Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279: 670-81.