

PURİNERJİK RESEPTÖRLER

Dr. Ahmet ULUGÖL*

Prof. Dr. İsmet DÖKMECİ*

ÖZET

Purinerjik reseptörlerin P1 ve P2 olmak üzere ikiye ayrılmışından sonra yapılan farmakolojik, biyokimyasal ve ligand bağlama çalışmaları sonucu iki grubun da homojen olmadığı ve her birinin en az iki alt gruba ayıldığı belirlenmiştir. P1 reseptörleri A1 ve A2 alt gruplarına ayrılırlar, ancak A3 reseptörlerinin de olabileceği iddia edilmektedir. P2 reseptörleri ise P2x ve P2y alt gruplarına ayrılırlar. Son yapılan çalışmalarla P2t, P2z ve P2s alt gruplarının varlığına ait kanıtlar elde edilmiştir.

SUMMARY

PURINERGIC RECEPTORS

Soon after the P1 / P2-division of purinoceptors, pharmacological, biochemical and ligand binding studies indicated that these two types of receptors do not form homogenous groups and both can be subdivided into at least two subtypes. P1-purinoceptors are subdivided into A1- and A2-subtypes; there is also evidence for A3-receptors. M2-purinoceptors are subdivided into P2x- and P2y-subtypes. Recent studies show that there can also be P2t, P2z and P2s-subtypes.

GİRİŞ

Bir purin nükleotidi olan ATP'nin uzun yıllar sadece hücre içi bir enerji deposu olduğu sanılmıştır. İlk kez 1929'da Drury ve Seznt Györgyi (1) anestezi edilmiş hayvanlara adenosin enjekte ettiklerinde kalp hızında yavaşlama, kan basıncında düşme, vazodilatasyon ve barsak hareketlerinde inhibityon olduğunu göstermişlerdir. Bu gözlemden sonra ATP ve adenosin'in farmakolojik ve fizyolojik etkileri üzerine yapılan çalışmaların sayısı hızla artmıştır.

1972'de Burnstock (2), gastrointestinal kanal ve mesanede bulunan sinirlerden salınan transmitterin ATP olduğunu düşündüren kanıtlar elde etmiş ve bu non-adrenerjik non-kolinerjik sinirlerin bir kısmında ATP'nin nörotransmitter olabileceğini ileri sürmüştür. Bu hipotezin (purinerjik hipotez) ortaya atılmasıyla purinerjik sistem birçok araştırmacının ilgi odağı haline gelmiştir.

* T.U. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı EDİRNE

1978'de yine Burnstock (3) purinerjik reseptörlerin homojen olmadığını iddia etmiş ve birçok kriterde dayanarak bu reseptörleri iki alt gruba (P_1 ve P_2 reseptörleri) ayırmıştır. Bu sınıflandırmaya göre P_1 reseptörlerine agonist güçlüğü sırası "adenozin > AMP > ADP > ATP" şeklindedir. Adenilat siklazı aktive ya da inhibe ederek hücre içi cAMP seviyelerinde değişikliklere neden olan bu reseptörler kafein ve teofilin gibi metilksantinler tarafından selektif olarak bloke edilirler. P_2 reseptörlerine agonist güçlüğü sırası "ATP > ADP > AMP > adenosin" şeklindedir. Metilksantinler tarafından bloke edilemeyen bu reseptörlerin işgali hücre içi cAMP seviyelerini değiştirmez ve bazı durumlarda prostaglandin biosentezini indükler.

P_1 -purinoseptör alt tipleri

Purinoseptörlerin P_1 ve P_2 denen iki gruba ayrılmasıdan kısa zaman sonra P_1 reseptörlerinin de homojen olmadığı anlaşılmış ve bu reseptörler 1979'da Van Calker ve ark. (4) tarafından A_1 / A_1 , 1980'de Londos ve ark. (5) tarafından R_i / R_a alt tiplerine ayrılmışlardır. Bu iki araştırmacının belirttiği P_1 -purinoseptör alt tiplerinin birbirinin analogu olduğu anlaşılmış ($A_1 R_i, A_2 R_a$) ve literatürde daha yaygın olarak A_1 / A_2 alt tipleri kullanılmaya başlanmıştır (6). Bu ayrıca A_1 reseptörlerinin agonist güçlüğü sırası "L-PIA (L-N6-Fenilizopropiladenozin) > adenosin > NECA (5'-N-etilkarboksamidadenozin)" şeklindedir. Bu reseptörler yüksek derecede stereospesifite göstermekte (L-PIA > D-PIA, L-PIA 100 kez potent), aktivasyonu ise adenilat siklazı inhibe etmektedir. A_2 reseptörlerine agonist güçlüğü sırası "NECA > adenosin > L-PIA" şeklindedir. Bu düşük derecede stereospesifite gösterirler (L-PIA > D-PIA), aktivasyonları ise adenilat siklazı uyarır (4, 5). Metilksantinler her iki reseptör alt tipinin kompetitif antagonisti, 1,3-dipropil-8-siklopentilksantin (DPCPX) ise A_1 reseptörlerinin selektif antagonistidir (7). A_2 reseptörleri için henüz selektif bir antagonist bulunamamasına karşın 1,3-dipropil (2-amino-4-klorofenil) ksantin (PACPX) bu reseptörlere oldukça yüksek selektivite göstermektedir (8).

Konuya ilgi arttıkça özellikle agonist güçlüğü sırasında farklılıklar ortaya çıkmaya başladı. Evans ve ark. (9) kobay atriumunda oluşan negatif inotrop etkide agonist güçlüğü sırasının "L-PIA > NECA > adenosin" şeklinde olduğunu gösterdiler. Brown ve Collis (10) tavşan portal veninde nörojenik kontraksiyonları inhibe edici etkide agonist güçlüğü sırasının "L-PIA = NECA > adenosin" olduğunu, Fredholm ve ark. (11) perfüze tavşan böbreğinde kavşak öncesi noradrenalin salınımını inhibe edici etkide aynı sıralamanın "L-PIA > NECA > adenosin" şeklinde olduğunu belirttiler. Kobay trakeası (12) ve taenia coli'sinde (13) A_2 reseptörlerinin gesveme

oluşturucu etkisinde ise agonist güçlülük sırasının “NECA>L-PIA>adenozin” şeklinde olduğu gösterildi. Bu farklılıklar nedeniyle Riberio ve Sebastiao ikiden daha fazla P₁ purinoseptör alt tipi olduğunu ve adenosin'in kavşak öncesi inhibitör etkilerine aracılık eden reseptörlerin A₃ reseptörleri olduğunu ileri sürdüler (14, 15, 16, 17).

Adenosin'in adenilat siklazı inhibe edici etkisine en az üç G-protein, aktive edici etkisine ise sadece bir G-protein dahildir (18). A₃ reseptörlerinin etkisine Ca⁺⁺ kanallarının aracılık ettiği sanılmaktadır (15). Son zamanlarda, adenosin'in fonksiyonlarına K⁺-Na⁺ kanallarının da aracılık edebileceği ileri sürülmüştür (19).

P₂-purinoseptör alt tipleri

Purinoseptörlerin ikiye ayrılmasıından sonra P₂ reseptörlerinin alt tipleri üzerine birçok agonist (20, 21, 22) ve antagonist (23, 24, 25, 26) çalışmaları yapıldı. Bütün bu çalışmaları toparlayan Burnstock ve Kennedy 1985'de (27) agonist güçlülük sırası, ANAPP₃ (arilazido-aminopropionil ATP) ile antagonizma ve α, β-meATP (α, β-metilenATP) ile desensitizasyon kriterlerine dayanarak P₂ reseptörlerini iki alt gruba ayırmışlardır (P_{2X} ve P_{2Y}). Bu sınıflamaya göre viseral ve düz kas kontraksiyonu ile + inotrop ve + kronotrop gibi etkilere neden olan P_{2X} reseptörlerinin agonist güçlülük sırası “α, β-meATP>2-meSATP (2-metiltiyoATP) ≥ ATP” şeklindedir. Bu reseptörler ANAPP₃ ile antagonize; α, β-meATP ile desensitize edilmektedir. P_{2Y} reseptörlerinin aktivasyonu ise düz kaslarda gevşemeye ve endotel-bağımlı vazodilatasyona neden olmaktadır. Bu reseptörlerin agonist güçlülük sırası “2-meSATP>ATP>α, β-meATP” şeklindedir; ANAPP₃ ile zayıf derecede antagonize edilirler. Sonraları, selektif P_{2X} agonisti olarak β, γmeATP (28) ve selektif P_{2Y} agonisti olarak ADP-β-F (adenozin-5'-2-florodifosfat) bulunmuştur (29).

Bir antrakinon-sülfonik asid türevi olan reaktif mavi 2 (RB2) boyasının gastrointestinal kanalda ATP'nin gevsetici etkilerine karşı non-kompetitif antagonist aktivitesinin olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (30, 31). Rat çekumu (32), tavşan mezenterik arteri (33), tavşan portal veni (34), perfüze rat kalbi (35) ve perfüze kobay kalbinde (36) yapılan çalışmalarla RB2'nin selektif P_{2Y} antagonisti olduğu belirlenmiştir. Suramin'in P_{2X} reseptörlerinin antagonisti olduğu 1988'de Dunn ve Blakely (37) tarafından kobay vaz deferens'inde, P_{2Y} reseptörlerinin antagonisti olduğu ise 1989'da Den Hertog ve ark. (38) tarafından kobay taenia coli'sinde gösterilmiş ve böylece suramin'in non-kompetitif P₂ reseptör antagonisti olduğu belirlenmiştir. RB2 ve suramin'in bulunmasıyla Burnstock ve Kennedy'nin sınıflamasındaki eksikler tamamlanmıştır.

Ancak, 1985'ten sonra yapılan birçok çalışmanın sonuçları Burnstock ve Kennedy'nin (27) sınıflandırmamasına uygunluk göstermemektedir. Rat aortası (39) ve tavşan kulak arterinde (40) yapılan çalışmalarla vazodilatasyon oluşturan etkide ATP'nin α , β -meATP'den çok daha güçlü agonistik etki gösterdiği ve bazen hiç vazodilatasyon olmadığı gözlandı. 1986'da Gordon (41) P_2 reseptörlerinin ikiden fazla alt tipi olduğunu ileri sürerek, aktivasyonu platelet agregasyonuna neden olan reseptörlerin P_{2t} ve sıçan mast hücrelerinden histamin salınımına yol açan reseptörlerin P_{2z} reseptörleri olduğunu iddia etti. 1988'de Wiklund ve Gustafsson (42) kobay ileumundaki kontraktile etkilere sahip purinerjik reseptörlerin α , β -meATP ile desensitize edilemediğini göstererek bu reseptörlere P_{2s} reseptörleri adını verdiler. Ayrıca, Bailey ve Hourani (43) rat kolon mukozasında kontraktile etkilere aracılık eden farklı P_{2y} reseptörlerinin varlığını gösterdiler. Yakın zamanda, Hoyle ve ark. (44) ATP'nin rat gastrik fundusundaki gevsetici etkisinin suramin ile bloke edilemediğini gösterdiler. 1990'da Lefevre ve Burnstock (45) rat gastrik fundusundaki bu etkinin P_{2x} ve P_{2y} reseptörlerinden farklı reseptörler üzerinden olduğunu iddia ettiler. Günümüzde, P_1 reseptörleri gibi P_2 reseptörlerinin de ikiden fazla alt tipten oluştuğunu kesinleşmiş olmasına karşın, bu konudaki bilgiler henüz netleşmiş değildir ve daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Drury A.N., Szent-Gyorgyi A.: *The physiological activity of adenine compounds with special reference to their action upon the mammalian heart.* J Physiol, Lond. 68: 213-237 1929
2. Burnstock G.: *Purinergic nerves.* Pharmac Rev., 24: 509 1972.
3. Burnstock G.: *A basis for distinguishing two types of purinergic receptor.* in: Straub RW, and Bolis L. (eds.). *Cell Membrane Receptors for Drugs and Hormones: A Multidisciplinary Approach*, pp. 107-118. Raven Press, New York 1978.
4. Van Calker D, Müller M, Hamprecht P.: *Adenosine regulates via two different types of receptors, the accumulation of cyclic AMP in cultured brain cells.* J Neurosci 33: 999-1005 1979.
5. Londos C, Cooper D.M.F., Wolff J.: *Subclasses of external adenosine receptors.* Proc Nat Acad Sci, U.S.A. 77: 2551-2554 1980.
6. Kennedy C.: *P_1 - and P_2 - purinoceptor subtypes-an update*. Arch Int Pharmacodyn 303: 30-50 1990.
7. Bruns R.F., Fergus J.H., Badger E.W., Bristol J.A., Santay L.A., Hartman J.D., Hays S.J., Huang C.C.: *Binding of the A_1 -selective adenosine antagonist 8-cyclopentyl-1, 3-dipropylxanthine to rat brain membranes.* Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 335: 59-63 1987.

8. Bruns R.F., Daly J.W., Snyder S.H.: *Adenosine receptor binding: Structure-activity analysis generates extremely potent xanthine antagonists.* Proc. Nat Acad Sci, U.S.A. 80: 2077-2080 1983.
9. Evans D.B., Schenden J.A., Bristol J.A.: *Adenosine receptors mediating cardiac depression.* Life Sci 31: 2425-2432 1982.
10. Brown C.M., Collis M.G.: *Adenosine A₁ receptor mediated inhibition of nerve stimulation-induced contractions of the rabbit portal vein.* Europ J Pharmacol 93: 277-282 1983.
11. Fredholm B.B., Gustafsson, L.E., Hedquist P., Sollevi A.: *Adenosine in the regulation of neurotransmitter release in peripheral nervous system.* In: Berne RM, Rall TW, Rubio R. (eds.) Regulatory Function of Adenosine, pp. 479-495. Martinus Nijhoff, The Hague / Boston / London 1983.
12. Brown C.M., Collis M.G.: *Evidence for an A₂ / Ra adenosine receptor in the guinea-pig trachea.* Brit J Pharmacol 76: 381-387 1982.
13. Burnstock G., Hills J.M., Hoyle C.H.V.: *Evidence that the P₁-purinoceptor in the guinea-pig taenia coli is an A₂ subtype.* Brit J Pharmacol 81: 533-541 1984b.
14. Ribeiro J.A., Sebastiao A.M.: *On the type of receptor in the inhibitory action of adenosine at the neuromuscular junction.* Brit J Pharmacol. 84: 911-918 1985.
15. Ribeiro J.A., Sebastiao A.M.: *Adenosine receptors and calcium: Basis for proposing a third (A₃) adenosine receptor.* Progr Neurobiol 26: 179-209 1986.
16. Sebastiao A.M., Ribeiro J.A.: *On the adenosine receptor and adenosine inactivation at the rat diaphragm neuromuscular junction.* Brit J Pharmacol 94: 109-120 1988.
17. Sebastiao A.M., Ribeiro J.A.: *1, 3, 8- and 1, 3, 7 substituted xanthines: Relative potency as adenosine receptor antagonists at the frog neuromuscular junction.* Brit J Pharmacol 96: 211-219 1989.
18. Holgate S.T., Finnerty J.P., Polosa R.: *Mechanisms of Purine-Induced Bronchoconstriction in Asthma.* Arch Int Pharmacodyn 303: 122-131 1990.
19. Scharabe V.: *Subclassification of adenosine receptors (P₁-purinoceptors): Structure-activity relationships, transduction mechanisms.* In: Burnstock G. (ed.). Adenosine and ATP Receptors. (In press).
20. Fedan J.S., Hogaboom G.K., Westfall D.P., O'Donnell J.P.: *Comparison of contractions of the smooth muscle of the guinea-pig vas deferens induced by ATP and related nucleotides.* Europ. J Pharmacol 81: 193-204 1982a.
21. Kasakov L., Burnstock G.: *The use of the slowly degradable analog, x, β-methylene ATP to produce desensitization of the P₂-purinoceptor: Effect on non-adrenergic, non-cholinergic responses of the guinea pig urinary bladder.* Brit J Pharmacol 86: 291-294 1983.
22. Burnstock G., Cusack N.J., Meldrum L.: *Effects of phosphothioate analogues of ATP, ADP and AMP on guinea-pig taenia coli and urinary bladder.* Bit J Pharmacol 82: 369-374 1984a.
23. Hogaboom G.K., O'Donnell J.P., Fedan J.S.: *Purinergic receptors: Photoaffinity analogue of adenosine triphosphate is a specific adenosine triphosphate antagonist.* Science 208: 1273-1276 1980.
24. Westfall D.P., Hogaboom G.K., Colby J., O'Donnell J.P., Fedan J.S.: *Direct evidence against a role of ATP as the non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory neurotransmitter in guinea-pig taenia coli.* Proc. Nat Acad Sci, U.S.A. 79: 7041-7045 1982.

25. Fedan J.S., Hogaboam G.K., Westfall E.P., O'Donnell J.P.: *Comparison of the effects of arylazido aminopropionyl ATP (ANAPP3), an ATP antagonist, on responses of the smooth muscle of the guinea-pig vas deferens to ATP and related nucleotides.* Europ J Pharmacol 85: 277-290 1982.
26. Meldrum L.A., Burnstock G.: *Evidence that ATP acts as a co-transmitter with noradrenalin in sympathetic nerves supplying the guinea-pig vas deferens.* Europ J Pharmacol 92: 161-163 1983.
27. Burnstock G., Kennedy C.: *Is there a basis for distinguishing two types of P2-purinoceptor?* Gen Pharmacol 5: 433-440 1985.
28. Cusack N.J., Hourani S.M.O.: *Some pharmacological and biochemical interactions of the enantiomers of adenyl 5'- (β , α -methylene)- diphosphate with the guinea-pig urinary bladder.* Brit J Pharmacol 82: 155-159 1984.
29. Hourani S.M.O., Welford L.A., Loizou G.D., Cusack, N.J.: *Adenosine 5'- (2-fUorodisphosphate) is a selective agonist at P2-purinoceptors mediating relaxation of smooth muscle.* Europ J. Pharmacol 147: 131-136 1988.
30. Kerr D.I.B., Krantis A.A.: *A new class of ATP antagonist.* Proc Aust Physiol Pharmacol Soc 10: 156P 1979
31. Crema A., Frigo G.M., Lechini S., Manzo L., Onori L., Tonissi M.: *Purine receptors in the guinea-pig internal anal sphincter.* Brit J Pharmacol 78: 599-603 1983.
32. Manzini S., Hoyke C.H.V., Burnstock G.: *An electrophysiological analysis of the effect of reactive blue 2, a putative p2-purinoceptor antagonist, on inhibitory junction potentials of rat caecum.* Europ J Pharmacol 127: 197-204 1986.
33. Burnstock G., Warland J.J.I.: *P2-purinoceptors of two subtypes in the rabbit mesenteric artery: Reactive blue 2 selectively inhibits responses mediated via the P2y- but not the P2x-purinoceptor.* Brit J Pharmacol 90: 383-391 1987.
34. Reilly W.M., Saville V.L., Burnstock G.: *An assessment of the antagonistic activity of reactive blue 2 at P1-and P2-purinoceptors: Supporting evidence for purinergic innervation of the rabbit portal vein.* Europ J Pharmacol 140: 47-53 1987.
35. Hopwood A.M., Burnstock G.: *ATP mediates coronary vasoconstriction via P2x-purinoceptors and coronary vasodilation via P2y-purinoceptors in the isolated perfused rat heart.* Europ J Pharmacol 136: 49-54 1987.
36. Hopwood A.M., Lincoln J., Kirkpatrick K.A., Burnstock G.: *Adenosine 5' triphosphate, adenosine endothelium-derived relaxing factor in hypoxic vasodilatation of the heart.* Europ J Pharmacol 165: 323-326 1989.
37. Dunn P.M., Blakely A.G.H.: *Suramin: A reversible P2-purinoceptor antagonist in the mouse vas deferens.* Brit J Pharmacol 93: 243-245 1988.
38. Den Hertog A., Nelemans A., Van Der Akker J.: *The inhibitory action of suramin on the P2-purinoceptor response in smooth muscle cells of guinea-pig taenia caeci.* Brit J Pharmacol 166: 531-534 1989.
39. White T.D., Chaudhry A., Vohra M.M., Webb D., Leslie R.A.: *Characteristics of P2 (nucleotide) receptors mediating contraction and relaxation of rat aortic strips: Possible physiological relevance.* Europ J Pharmacol 118: 37-44 1985.

40. Kennedy C., Saville V., Burnstock G.: *The contributions of noradrenaline and ATP of the responses of the rabbit central ear artery to sympathetic nerve stimulation depend on the parameters of stimulation.* Europ J Pharmacol 122: 291-300 1986.
41. Gordon, J.L.: *Extracellular ATP: Effects, sources and fate.* Biochem J 233: 309-319 1986.
42. Wiklund N.P., Gustafsson L.E.: *Indications for P2-purinoceptor subtypes in guinea-pig smooth muscle.* Europ P Pharmacol 148: 361-370 1988.
43. Barley S.J., Hourani S.M.O.: *A novel population of purine receptors in the rat colon.* In: Abst. Meeting "Purine Nucleosides and Nucleotides in Cell Signalling: Targets for New Drugs", Washington, D.C. September. 1989
44. Hoyle C.H.V., Knight G.E., Burnstock G.: *Suramin antagonizes responses to P2-purinoceptor agonists and purinergic nerve stimulation in the guinea-pig urinary bladder and taenia coli.* Brit J Pharmacol 303: 617-621 1990.
45. Lefebvre R.A., Purustock G.: *Effect of adenosine triphosphate and related purines in the rat gastric fundus.* Arch Int Pharmacodyn 303: 199-215 1990.