

## NOWE OBLCZE ATP

### THE NEW FACE OF ATP

Magdalena NOSZCZYŃSKA, Katarzyna DWORNIAK,  
Katarzyna KASPERKIEWICZ

Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska,  
Uniwersytet Śląski w Katowicach

*Streszczenie:* Adenozynotrifosforan (ATP) jest najważniejszym zaktywowanym nośnikiem energii w organizmach żywych. Ponadto oddziałuje, z powszechnie występującymi na komórkach ludzkiego organizmu, receptorami purynergicznymi. Dzięki temu, pełni rolę w jego prawidłowym funkcjonowaniu. ATP uwalniany z neuronów odpowiada m.in. za prawidłowe działanie układu nerwowego, krwionośnego czy pokarmowego. Natomiast wydzielany parakrynowo lub autokrynowo stymuluje układ odpornościowy, bierze udział w procesach budowania tkanki kostnej i skóry oraz wpływa zarówno na procesy proliferacji jak i apoptozę komórek. Poznanie mechanizmu sygnalizacji purynergicznej pozwoliło na konstrukcję leków nowej generacji, wpływających na aktywność purynoreceptorów i tym samym regulujących przekazywanie sygnału między komórkami.

*Kluczowe słowa:* ATP, receptory purynergiczne, neuroprzebieżnik

*Summary:* Adenosine 5'-triphosphate (ATP) is the most important activated energy carrier in the living organisms. Moreover, due to the interactions with the commonly occurring on the human cells purinergic receptors, it plays a significant role in the proper functioning of human body. The molecule liberated from neurons is responsible for appropriate action inter alia of the nervous, circulatory or digestive systems. Whereas, ATP released paracrine or autocrine stimulates immune system, is involved in bone- and skin-building and it impacts e.g. on the cells' proliferation and their apoptosis. The knowledge about the mechanism of purinergic signalling allowed developing new generation of drugs, affecting on the activity of purinergic receptors, thereby regulating signal transduction between cells.

*Key words:* ATP, purinergic receptors, neurotransmitter

## WSTĘP

Przez blisko 40 lat ATP znany był jedynie, jako rezerwuar i nośnik energii stanowiący podstawę metabolizmu wszystkich żywych organizmów. Dzięki obecności tej cząsteczki w komórce możliwe jest zmagazynowanie energii wytworzonej podczas fotosyntezy lub utleniania cząstek pokarmowych i uwolnienie jej w zależności od typów reakcji metabolicznych zachodzących w komórce. Wykazano udział tej cząsteczki m.in. w procesie ruchów komórkowych, w syntezie i aktywnym transporcie makromolekuł, a także w procesach ich degradacji (np. hydroliza DNA) [5, 34]. Stosunkowo niedawno odkryto, że ATP jest nie tylko nośnikiem energii, ale również odpowiada za przekazywanie sygnału nerwowego. W 1972 roku Geoffrey Burnstock przedstawił teorię istnienia „nerwów purynergicznych”. Kilka lat później, rozszerzono ją o hipotezę purynoreceptorów, dla których ligandy stanowią adenozyne i jej pochodne, w tym ATP. Badania prowadzone na tkankach zwierzęcych pozwoliły na poznanie zasad sygnalizacji purynergicznej. Później wykazano obecność receptorów purynergicznych na powierzchni komórek ludzkiego organizmu, co pozwoliło na projektowanie leków nowej generacji, wpływających na aktywność w/w receptorów [11]. Pozytywne wyniki testów klinicznych i produkcja leków nowej generacji mogłaby zaowocować skuteczną terapią wielu chorób neurodegeneracyjnych, schorzeń układu krwionośnego, immunologicznego, pokarmowego, moczowo-płciowego, a także chorób skóry i kości.

## ATP JAKO CZĄSTECZKA SYGNALIZACYJNA

Podstawą odkrycia sygnalizacyjnej funkcji ATP były m.in. badania Pamela Holton, które wykazały, że nerwy czuciowe mogą uwalniać tę cząsteczkę. Wiele lat później Geoffrey Burnstock, wykazał, że ATP pełni w tkance nerwowej funkcję neuroprzekaźnika [14]. Obecnie wiadomo, że cząsteczki ATP są syntetyzowane i kumulowane w zakończeniach nerwowych, a następnie dzięki zależnemu od jonów  $Cl^-$  transporterowi VNUT (ang. *Vesicular Nucleotide Transporter*) wnikają do wnętrza pęcherzyków synaptycznych [1, 36]. Wewnątrz nich ATP ulega kondensacji z innymi transmiterami. Ich wzajemny stosunek różni się w zależności od rodzaju tkanki, wieku czy gatunku danego organizmu [8]. ATP jest uwalniany do przestrzeni synaptycznej na drodze egzocytozy. Neuroprzekaźnik dyfunduje do szczeliny synaptycznej. Następnie wiąże się z odpowiednim receptorem zlokalizowanym na błonie postsynaptycznej przekazując dalej sygnał, bądź powodując np. skurcz lub rozluźnienie miocytu [2]. ATP jest uwalniany nie tylko przez neurony, ale także przez inne komórki organizmu m.in. na skutek ich uszkodzeń czy niedotlenienia. Po uwolnieniu z komórki, cząsteczka ATP może zostać rozłożona do ADP, AMP lub adenozyne przez ekto-ATP-azy. Każdy z produktów tej reakcji reaguje następnie z odpowiednim receptorem purynergicznym [12].

## RECEPTORY PURYNERGICZNE

Wśród purynoreceptorów wyróżnia się dwie rodziny: P1 – wrażliwe na adenozyne i P2 – wrażliwe na ATP i ADP. Wśród receptorów P2 wyodrębniono, w zależności od zasięgu i czasu działania, receptory P2X i P2Y [11]. Receptory P2X są odpowiedzialne za szybkie przekazywanie sygnału na krótkich dystansach i wykazują stosunkowo niskie powinowactwo do ATP (stężenie rzędu kilku  $\mu\text{M}$ ) [29]. Są to kanały jonowe przepuszczalne dla jonów wapnia, sodu i potasu, zależne od neuroprzekaźnika. Ich czas działania jest rzędu kilku milisekund, ponieważ związanie ligandu (ATP) przemieszczającego się w szczelinie synaptycznej, jest bezpośrednio sprzężone z otwarciem tych niespecyficznych kanałów wapniowo – sodowo – potasowych obecnych w błonie postsynaptycznej komórki docelowej [1]. Budowa i mechanizm działania receptorów P2X różni się w zależności od rodzaju komórki, na której występują. Wykazano, że w przypadku neuronów aktywacja receptorów tego rodzaju skutkuje depolaryzacją błony i przepływem jonów  $\text{Ca}^{2+}$  przez specyficzną podjednostkę, co wiąże się z szybkim wzrostem stężenia tych jonów w cytozolu komórki [30]. Natomiast receptory P2Y, charakteryzuje wysokie powinowactwo do ATP (stężenie rzędu kilku nM) i długi czas przekazywania sygnału [29]. Receptory P2Y są zależne od białek G. Związanie ATP z częścią receptora umiejscowioną na powierzchni komórki powoduje w nim zmiany konformacyjne. Dzięki temu możliwe jest jego oddziaływanie z umieszczonymi po stronie cytozolowej białkami G, które przekazują sygnał nerwowy na kolejne nośniki, co wywołuje kaskadę oddziaływań we wnętrzu komórki. Pozwala to na przekazywanie sygnału przez dłuższy czas i na większe odległości. Ostatecznie aktywacja receptorów P2Y skutkuje wyrzutem jonów wapnia z magazynów wewnątrzkomórkowych [1].

Dotąd wyróżniono cztery podtypy receptorów P1 ( $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$ ,  $A_3$ ), siedem podtypów receptorów P2X ( $P2X_{1-7}$ ) i osiem podtypów receptorów P2Y ( $P2Y_1$ ,  $P2Y_2$ ,  $P2Y_4$ ,  $P2Y_6$ ,  $P2Y_{11}$ ,  $P2Y_{12}$ ,  $P2Y_{13}$ ,  $P2Y_{14}$ ) [13, 21, 37, 39].

## WPLYW DZIAŁANIA ATP NA UKŁAD NERWOWY

Badania nad purynoreceptorami wykazały ich zróżnicowanie i powszechne występowanie we wszystkich głównych grupach komórek glejowych w obwodowym układzie nerwowym oraz w oligodendrocytach, astrocytach i mikrogleju w ośrodkowym układzie nerwowym [25]. Fakt ten pozwolił m.in. na scharakteryzowanie szlaków czucia bólu i dotyku. Wnioskuje się, że interakcje cząsteczki ATP z receptorami  $P2X_4$ ,  $P2X_7$ ,  $P2Y_{12}$  obecnymi na komórkach mikrogleju mogą być jedną z prawdopodobnych przyczyn powstawania bólu neuropatycznego [32, 40].

Wykazano również, że pochodne adenozyne są czynnikiem indukującym patologiczne procesy zapalne towarzyszące stwardnieniu rozsianemu. ATP oddziałuje

z receptorami P2X i P2Y, stymuluje proliferację komórek mikrogleju i limfocytów, a także wydzielanie mediatorów prozapalnych. Purynoreceptorem, najistotniejszym dla tych procesów jest P2X<sub>7</sub>. Jego aktywacja pod wpływem dużego stężenia ATP w przestrzeni pozakomórkowej, przyczynia się do rozprzestrzenienia się kaskady sygnału wzmagającego reakcje zapalne. Wnioskuje się, że przerwanie tego procesu jest możliwe dzięki zwiększonej aktywności enzymów takich jak apirazy (NTDP-azy) i 5' nukleotydyazy oraz zmniejszonej aktywności deaminazy adenozyiny. W takich warunkach pula pozakomórkowego ATP ulega degradacji do adenozyiny wykazującej silne działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne. Antagonista receptora P2X<sub>7</sub> wpływa również na zmniejszenie działania prozapalnego ATP. Obecnie trwają badania nad możliwością zastosowania antagonistów w/w receptora jako leków [20]. Wiele chorób neurodegeneracyjnych powstaje w wyniku zaburzeń sygnalizacji purynergiczej. W przypadku choroby Parkinsona za proces obumierania neuronów najprawdopodobniej odpowiadają receptory typu P2X (a w szczególności receptor P2X<sub>7</sub>) i P1 – A<sub>2A</sub>. Przewlekły stan zapalny mózgu towarzyszący chorobie Alzheimera powstaje między innymi w wyniku stymulacji receptorów P2X<sub>7</sub> obecnych w błonach komórkowych makrofagów i komórek mikrogleju. Do tego stanu chorobowego przyczynia się również oddziaływanie ATP z receptorami P2Y<sub>1</sub> i P2Y<sub>2</sub> [10].

## WPLYW SYGNALIZACJI PURYNERGICZNEJ NA PERCEPCJĘ ZMYSŁOWĄ

Prawidłowe funkcjonowanie i rozwój narządów zmysłów są również uzależnione od sygnalizacji purynergiczej. Wykazano, że m.in. interakcja ADP z receptorami P2Y ma wpływ na rozwój oka podczas embriogenezy żaby szponiastej (*Xenopus laevis*) oraz procesy regeneracji siatkówki oka ryby danio (*Danio rerio*) [4]. W przypadku zmysłu słuchu wykazano udział receptorów P2X<sub>1,2</sub> w rozwoju ucha środkowego, unerwieniu komórek słuchowych oraz odbiorze bodźców słuchowych [15]. Obecność receptorów P2X (P2X<sub>1,3</sub>) stwierdzono również w komórkach nabłonka węchowego. Przeprowadzone badania dowiodły, że biorą one udział w neurogenezie węchowych komórek nerwowych obecnych w tej warstwie nabłonka [27]. Zaobserwowano także zwiększoną wrażliwość na zapachy w obecności antagonistów ATP dla receptorów P2X, co sugeruje, że niski poziom endogennego ATP hamuje reakcję na zapach. Fakt ten może stanowić mechanizm neuroprotekcynny, w przypadku kontaktu z silnie szkodliwymi oparami [9]. Z kolei badania nad funkcjonowaniem zmysłu smaku wykazały, że brak podtypów receptorów P2X<sub>2</sub> i P2X<sub>3</sub> u myszy warunkuje całkowity deficyt zdolności do odróżniania smaków. Na języku umiejscowione są kubki smakowe zbudowane z komórek odpowiadających za detekcję odpowiednich smaków. W błonach tych komórek (oznaczo-

nych jako typ I, II i III) znajdują się zarówno receptory P2X jak i P2Y. Komórki typu II zawierają oba podtypy receptorów P2, które umożliwiają rozpoznanie smaku słodkiego, gorzkiego i umami. Natomiast komórki typu III wyposażone są w receptory P2Y pozwalające na odróżnienie smaku kwaśnego. Komórki typu I są słabo poznane. Wiadomo, że biorą udział w transporcie i pobieraniu glutamianu. ATP stanowi więc niezbędny przekaźnik między komórkami kubków smakowych a nerwami [18].

## WPLYW DZIAŁANIA ATP NA UKŁAD KRWIONOŚNY

Duże zróżnicowanie działania ATP oraz jego pochodnych, zarówno pod względem wywoływanego efektu, jak i czasu jego trwania cechuje m.in. układ krwionośny. Cząsteczka ATP zaangażowana jest w mechanizmy skurczu i rozkurczu naczyń krwionośnych. W pierwszym przypadku efekt ten wiąże się z wydzielaniem ATP wraz z noradrenaliną oraz neuropeptydem Y (NYP) z zakończeń nerwowych neuronów tworzących część współczulną autonomicznego układu nerwowego. Uwolniony ATP wiąże się z receptorami purynergicznymi (P2X<sub>1</sub>, P2Y<sub>2</sub>) mieszczącymi się na powierzchni komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych i powoduje ich skurcz. W drugim przypadku ATP wydzielany jest z komórek śródbłonna, w wyniku niedotlenienia lub naprężeń spowodowanych zmianami przepływu krwi wewnątrz naczyń krwionośnych i działa na receptory P2Y śródbłonna. Skutkuje to uwolnieniem z błony naczyń krwionośnych tlenu azotu (II) powodującego ich rozkurcz. Jest on możliwy także dzięki adenozyne będącej pochodną cząsteczki ATP. Oddziałuje ona z receptorami P1 umiejscowionymi na powierzchni komórek mięśni gładkich [9, 23]. Pochodne adenozyne mogą również wpływać na proliferację komórek wyścielających naczynia krwionośne. Proces ten można zaobserwować po zabiegach operacyjnych mających na celu poszerzenie częściowo zwężonych tętnic. ATP i adenozyne uwalniane z uszkodzonych komórek wiążą się wtedy z receptorami P2Y i P1 (A<sub>2</sub>) komórek mięśniowych oraz śródbłonna powodując ich nadmierne namnażanie się. Wynikiem tego może być restenoza, czyli ponowne zwężenie tętnicy. W takim przypadku zazwyczaj dochodzi do tworzenia nowych naczyń krwionośnych, które mają za zadanie odciążenie niesprawnej tętnicy [16]. W układzie krwionośnym, ATP bierze także udział w tamowaniu krwawienia. Uszkodzone komórki uwalniają wówczas ATP, który wiąże się z receptorami P2X<sub>1</sub> i ADP, oddziałujący z receptorami P2Y<sub>1</sub> i P2Y<sub>12</sub> na płytkach krwi, a te odpowiadają zlepianiem się w czop w miejscu urazu, który po czasie jest zastępowany przez skrzep z włókniaka. Sygnalizacja purynergiczna jest podstawą działania leków przeciwzakrzepowych takich jak Ticlo, Plavix, czy Efiend. Ich składnikami są tienopirydyny (tiklopidyna, klopido-grel i prasurgrel, odpowiednio) antagoniści w/w purynoreceptorów [17]. Badania

kliniczne nad innymi środkami o podobnym mechanizmie które mogłyby być stosowane w chorobie niedokrwiennej serca wykazały, że alternatywą dla obecnie powszechnie stosowanego klopidoogrelu jest kangrelor [6]. W procesie tworzenia nowych leków kardiologicznych wykorzystuje się nie tylko zmianę aktywności receptorów purynergicznycch, jak ma to miejsce w przypadku klopidoogrelu, ale również ligandy tych receptorów tj. adenozyne i jej pochodne. Przykładowo ATP i adenozyne są szeroko stosowane w leczeniu napadowego częstoskurczu nadkomorowego u dzieci i osób dorosłych [9, 22].

## WPLYW DZIAŁANIA ATP NA UKŁAD ODPORNOŚCIOWY

Sygnalizacja purynergiczna ma również znaczący wpływ na funkcjonowanie układu odpornościowego. Przykładem mogą być receptory  $P2X_7$ , które uczestniczą w procesie kontroli wpływu lipopolisacharydu (LPS) na uwalnianie mediatorów stanu zapalnego [26]. Wykazano także, że zwalczanie wewnątrzkomórkowych patogenów w wielu przypadkach jest możliwe dzięki zastosowaniu puryn. Jednym z nich jest zakażenie *Mycobacterium tuberculosis*. Interakcja leczniczej dawki ATP z receptorami  $P2X_7$  skutkuje aktywacją procesu autofagii i eliminacji tej bakterii. Patogeny takie jak *Vibrio cholerae* i *Pseudomonas aeruginosa* wytwarzają z kolei enzymy degradujące pulę ATP co w konsekwencji prowadzi do apoptozy makrofagów [33]. Wykazano również, że cząsteczka ATP wpływa na komórki dendrytyczne (DC), które wiążą antygeny i prezentują je w węzłach chłonnych. Komórki te pełnią więc rolę inicjatorów i regulatorów odpowiedzi immunologicznej limfocytów T i wpływają na aktywność limfocytów B i komórek NK. ATP oddziałując z receptorem  $P2Y_{11}$ , wpływa na migrację komórek DC od miejsc wniknięcia antygeny do węzłów chłonnych [24].

Z uwagi na przeciwzapalne działanie receptorów  $P2X_7$  są one obiecującym przedmiotem badań, mającym na celu znalezienie leków skutecznych w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Chociaż przyczyny powstawania tego schorzenia nie są do końca poznane, wykazano, że istotną rolę w tym procesie ma ekspresja tego typu receptorów, zarówno w aktywowanych jak i pozostających w stanie spoczynku makrofagach [31]. Lekami nowej generacji powstałymi w oparciu o poznane mechanizmy były: CE-224,535 wyprodukowany przez firmę Pfizer oraz AZD-9056 firmy AstraZeneca. W obu przypadkach leki te nie zostały jednak wprowadzone na rynek z powodu braku skuteczności [28, 38].

## WPLYW DZIAŁANIA ATP NA PRAWIDŁOWE FUNKCJONOWANIE TKANKI SKÓRNEJ I KOSTNEJ

Sygnalizacja purynergiczna może również uczestniczyć w procesach proliferacji i złuszczenia się komórek naskórka. Przeprowadzone badania wykazały, że receptory  $P2Y_1$  i  $P2Y_2$  obecne w komórkach nabłonka wielowarstwowego płaskiego są odpowiedzialne za procesy proliferacji. Potwierdzono również obecność receptorów  $P2X_5$  w warstwie ziarnistej naskórka oraz ich wpływ na różnicowanie się komórek. Szczegółowe badania komórek występujących na pograniczu warstwy ziarnistej i rogowej wykazały, że występują na nich receptory  $P2X_7$  odpowiadające za procesy apoptozy [9].

Sygnalizacja purynergiczna jest istotna także w procesach przebudowy kości. ATP oddziałuje z receptorami z rodziny P2, które są obecne na osteoblastach, osteocytach i osteoklastach. W przypadku osteoblastów, czyli komórek kościotwórczych są to receptory  $P2X_{1-7}$  oraz  $P2Y_{1,2,4,6,12-14}$ . Szczegółowe badania pozwoliły wykazać, że m.in. oddziaływanie ATP z receptorami  $P2X_5$  stymuluje proliferację osteoblastów, natomiast pobudzenie receptorów  $P2Y_1$  bierze udział w odpowiedzi tych komórek na czynniki takie jak parathormon. Rola pozostałych receptorów nie została dotychczas w pełni poznana. Dość dużo problemów wiąże się również z poznaniem purynoreceptorów na powierzchni osteocytów. Są to komórki kostne położone w zmineralizowanej macierzy, co utrudnia ich badanie *in situ* oraz izolację do badań *in vitro*. Pomimo, że nie udało się dotychczas potwierdzić ekspresji purynoreceptorów P2 osteocytów, uznaje się za bardzo prawdopodobny, ich udział sygnalizacji purynergicznej w metabolizmie tych komórek. Z kolei w przypadku osteoklastów (komórek kościogubnych) wykazano obecność na ich powierzchni receptorów  $P2X_{1-5,7}$  i  $P2Y_{1,2,4,6,11-14}$ . Potwierdzono również, że stymulacja receptorów  $P2X_2$  wpływa na wzrost resorpcji kości. Podobną funkcję mają receptory  $P2Y_1$ , które dodatkowo pełnią istotną rolę w procesie formowania osteoklastów. Natomiast receptory  $P2X_7$  odpowiadają za szereg procesów dotyczących komórek kościogubnych takich jak: apoptoza, fuzja komórek, komunikacja międzykomórkowa czy ich formowanie i aktywność [35].

Możliwość wpływu na modelowanie tkanek układu kostno-stawowego w procesach proliferacji, różnicowania się i redukcji komórek może stanowić ważny element w opracowaniu nowych metod leczenia wielu chorób tkanki kostnej i chrzęstnej. Wykazano, że m.in. terapia reumatoidalnego zapalenia stawów może być bardziej efektywna przy zastosowaniu kombinacji bifosfonianów – związków hamujących aktywność osteoklastów, oraz antagonistów receptora  $P2X_7$  [3].

## WPLYW DZIAŁANIA ATP NA UKŁAD POKARMOWY

Sygnalizacja purynergiczna jest również istotna dla prawidłowego funkcjonowania układu pokarmowego. Wykazano, że wszystkie główne typy purynoreceptorów – P1, P2X i P2Y występują na komórkach śródmiąższowych Cajala, mięśniowych, nerwowych i glejowych, których zadaniem jest zapewnienie regularnej pracy jelit [7].

Receptory purynergiczne zostały również zidentyfikowane w błonach komórkowych hepatocytów i cholangiocytów. Obie grupy komórek odpowiadają za wydzielanie żółci. Aktywacja purynoreceptorów obecnych na ich powierzchni była związana z metabolizmem i zmianą objętości komórki, transportem jonów oraz produkcją żółci [9].

Odkrycie purynoreceptorów i opisanie mechanizmów sygnalizacji purynergicznej umożliwiło również przeprowadzenie specjalistycznych badań nad przyczyną powstawania i sposobami leczenia wielu chorób układu pokarmowego. Przykładem może być patogenezę zespołu jelita drażliwego (IBS). Jest to zaburzenie motoryki przewodu pokarmowego, czego objawem są biegunki, zaparcia i ból. Na powstanie tego schorzenia składa się wiele czynników tj. aktywacja systemu odpornościowego, czynniki psychologiczne i zmiany w funkcjonowaniu nerwów przewodu pokarmowego. Sygnalizacja purynergiczna może zmniejszyć wpływ ostatniego czynnika na rozwój tego schorzenia. Agoniści receptorów jelitowych P2X mogą stymulować motorykę jelit w stanach zaporc-IBS, natomiast antagoniści mogą ją hamować w przypadku występowania biegunek-IBS oraz łagodzić dolegliwości bólowe [19].

## WPLYW DZIAŁANIA ATP NA UKŁAD MOCZOWO-PŁCIOWY

Duża liczba purynoreceptorów została również zidentyfikowana w kłębuszkach oraz kanalikach nerkowych tworzących nefrony. Wiele ich podtypów ma udział m.in. w regulacji wydzielania reniny. Purynoreceptory biorą również udział w filtracji kłębuszkowej oraz transporcie wody, jonów, składników odżywczych i toksyn [9]. Badania pęcherza moczowego szczurów wykazały, że pomimo tego, że jego skurcze, w głównej mierze są zależne od nerwów cholinoergicznych, to w ok. 3% są wynikiem sygnalizacji purynergicznej. W tym przypadku napięcie mięśni pęcherza zależne jest od stymulacji receptorów P2X<sub>1</sub> nerwów przywspółczulnych. W stanach chorobowych takich jak pęcherz neurogeny czy śródmiąższowe zapalenie pęcherza, udział sygnalizacji purynergicznej w kontrolowaniu skurczów pęcherza wzrasta nawet do 40%. Również odruch oddawania moczu zależny jest od cząsteczki ATP uwalnianej z komórek nabłonka dróg moczowych, stymulującej włókna czuciowe [12].

Badania narządów układu rozrodczego, także wykazały wpływ ATP na ich prawidłowe funkcjonowanie. Cząsteczka ATP jest jednym z neuroprzekaźników uwalnianych z neuronów NANC (nieadrenergicznych, niecholinoergicznych),



obecnych w ciałach jamistych prącia. Rola ATP w prawidłowym funkcjonowaniu żeńskich narządów płciowych nie została jeszcze do końca poznana. Wiadomo jednak, że cząsteczka ta dzięki związaniu z receptorami  $P2X_4$  i  $P2Y_2$  komórek nabłonkowych szyjki macicy ma wpływ na szlaki sygnałowe w tej tkance [9].

## WPLYW DZIAŁANIA ATP NA ZMIANY NOWOTWOROWE

Sygnalizacja purynergiczna może mieć również wpływ na rozwój i hamowanie wzrostu różnego typu nowotworów. Po raz pierwszy aktywność przeciwnowotworową ATP opisał Eliezer Rapaport [13]. Przeprowadzone przez niego badania dowiodły, że podanie egzogenego ATP, zwierzętom ze zmianami nowotworowymi trzustki i jelit, wpłynęło na zahamowanie podziału komórek nowotworowych w fazie S. Kolejne badania wykazały przeciwnowotworowe działanie pozakomórkowych nukleotydów m.in. w przypadku leukemii, siatkówczaka, raka jelita grubego, płuc, skóry, czy pęcherza. Tym nie mniej wykazano, że ATP w małej dawce promuje wzrost niektórych guzów nowotworowych. Aby w pełni określić potencjał sygnalizacji purynergiczej w leczeniu nowotworów konieczna jest dogłębna charakterystyka odpowiednich receptorów P2. Dotychczas wykazano udział podtypów  $P2X_5$ ,  $P2X_7$ ,  $P2Y_1$ ,  $P2Y_2$  i  $P2Y_{11}$  w procesach proliferacji, różnicowania i apoptozy komórek nowotworowych [13].

## PODSUMOWANIE

Początkowo uważano, że cząsteczka ATP dzięki obecności wiązań wysokoenergetycznych, pełni rolę głównego związku magazynującego energię metabolicznie użyteczną. Przez blisko 40 lat sądzono, że jest to jedyna funkcja ATP. Sytuacja uległa zmianie w latach 70-tych ubiegłego wieku, kiedy dokonano szeregu odkryć związanych z rolą ATP w przekazywaniu sygnału nerwowego. Liczne badania wykazały, że cząsteczka ta ma drugie oblicze. ATP jako neuroprzekaźnik oddziałuje z purynoreceptorami na błonie postsynaptycznej komórek nerwowych, uczestnicząc w przekazywaniu bodźców nerwowych do innych neuronów lub wywołując określony efekt. Badania prowadzone na tkankach zwierzęcych pozwoliły na poznanie zasad sygnalizacji purynergiczej.

Późniejsze zintensyfikowane badania wieku XXI wykazały powszechną obecność receptorów purynergiczych na powierzchni prawie wszystkich komórek ludzkiego organizmu. Odkrycia te zainicjowały produkcję leków nowej generacji, wpływających na aktywność powyższych receptorów. Fakt ten jest niezwykle istotny, ponieważ daje nadzieję na skuteczne leczenie wielu chorób neurodegeneracyjnych, schorzeń układu krwionośnego, immunologicznego, pokarmowego, moczowo-płciowego, a także chorób skóry i kości.

## LITERATURA

- [1] ABBRACCHIO MP, BURNSTOCK G, VERKHRATSHY A, ZIMMERMAN H. Purinergic signalling in the nervous system: an overview. *Trends Neurosci* 2009; **62**: 19-29.
- [2] ALBERTS B, BRAY D, HOPKIN K, JOHNSON A, LEWIS J, RAFF M, ROBERTS K, WALTER P. Transport przez błony. [w] Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P [red.] *Podstawy biologii komórki*. Warszawa PWN 2009: 408-417.
- [3] BAROJA-MAZO A, PELEGRIN P. Modulating P2X7 Receptor Signaling during Rheumatoid Arthritis: New Therapeutic Approaches for Bisphosphonates. *J Osteoporos* 2012; **2012**: 1-7.
- [4] BATTISTA AG, RICATTI MJ, PAFUNDO DE, GAUTIER MA, FAILLACE MP. Extracellular ADP regulates lesion-induced in vivo cell proliferation and death in the zebrafish retina. *J Neurochem* 2009; **111**: 600-613.
- [5] BERG JM, TYMOCZKO JL, STRYER L. Metabolizm: podstawowe pojęcia i organizacja [w] Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L [red.] *Biochemia*. Warszawa PWN 2007: 374-376.
- [6] BHATT DL, STONE GW, MAHAFFEY KW, GIBSON CM, STEG PG, HAMM CW, PRICE MJ, LEONARDI S, GALLUP D, BRAMUCCI E, RADKE PW, WIDIMSKY P, TOUSEK F, TAUTH J, SPRIGGS D, MCLAURIN BT, ANGIOLILLO DJ, GENEREUX P, LIU T, PRATS J, TODD M, SKERJANEC S, WHITE HD, HARRINGTON RA. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013; **368**: 1303-1313.
- [7] BORNSTEIN JC. Purinergic mechanisms in the control of gastrointestinal motility. *Purinergic Signal* 2008; **4**: 197-212.
- [8] BURNSTOCK G. Historical review: ATP as a neurotransmitter. *Trends Pharmacol Sci* 2006; **27**: 166-176.
- [9] BURNSTOCK G. Pathophysiology and therapeutic potential of purinergic signaling. *Pharmacol Rev* 2006; **58**: 58-86.
- [10] BURNSTOCK G. Purinergic signaling and disorders of the central nervous system. *Nat Rev Drug Discov* 2008; **7**: 575-590.
- [11] BURNSTOCK G. Purinergic signalling: past, present and future. *Braz J Med Biol Res* 2009; **42**: 3-8.
- [12] BURNSTOCK G. Therapeutic potential of purinergic signalling for diseases of the urinary tract. *BJUI*, 2011; **107**: 192-204.
- [13] BURNSTOCK G, DI VIRGILIO F. Purinergic signalling and cancer. [w] Burnstock G [red.] *Purinergic Signalling*. Dordrecht: Springer 2013; **9**: 491-540
- [14] BURNSTOCK G, FREDHOLM BB, NORTH RA, VERKHRATSHY A. The birth and postnatal development of purinergic signalling. *Acta Physiol* 2010; **199**: 93-147.
- [15] BURNSTOCK G, VERKHRATSHY A. Purinergic signalling and the nervous system. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012: 650-655.
- [16] BURNSTOCK G, VERKHRATSHY A. Long-term (trophic) purinergic signalling: purinoceptors control cell proliferation, differentiation and death. Long-term (trophic) purinergic signalling: purinoceptors control cell proliferation, differentiation and death. *Cell Death Dis* 2010; **1**: 1-10.
- [17] CATTANEO M. Platelet P2 receptors: old and new targets for antithrombotic drugs. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; **5**: 45-55.
- [18] CHAUDHARI N, ROPER SD. The cell biology of taste. *JCB*, 2010; **190**: 285-296.
- [19] CHRISTOFI FL. Purinergic receptors and gastrointestinal secretomotor function. *Purinergic Signal* 2008; **4**: 213-236
- [20] CIEŚLAK M, KOMOSZYŃSKI M. Rola ektopuryn w procesie od zapalenia do demielinizacji – perspektywy powstania nowych metod leczenia stwardnienia rozsianego. *Neur Neurochir Pol* 2011; **45**: 489-499.
- [21] CODDOU C, YAN Z, OBSIL T, HUIDOBRO-TORO JP, STOJILKOVIC SS. Activation and regulation of purinergic P2X receptor channels. *Pharmacol Rev* 2011; **63**: 641-683.
- [22] DĄBROWSKA B, GAJEWSKI P. Postępowanie u chorych z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu. Wytyczne American College of Cardiology, American Heart Association i European Society of Cardiology. *Medycyna Praktyczna* 2004; **06**: 27-58.
- [23] ERLINGE D, BURNSTOCK G. P2 receptors in cardiovascular regulation and disease. *Purinergic Signal* 2008; **4**: 1-20.
- [24] FERRARI D, GORINI S, CALLEGARI G, LA SALA A. Shaping immune responses through the activation of dendritic cells – P2 receptors. *Purinergic Signal* 2007; **3**: 99-107.

- [25] FIELDS RD, BURNSTOCK G. Purinergic signaling in neuron-glia interactions. *Nat Rev Neurosci* 2006; **7**: 423-436.
- [26] GADEOCKS S, TRAN JN, GEORGIU JG, JALILIAN I, TAYLOR RM, WILEY JS, SLUYTER R. TGF- $\beta$ 1 prevents up-regulation of the P2X7 receptor by IFN- $\gamma$  and LPS in leukemic THP-1 monocytes. *Biochim Biophys Acta* 2010; **1798**: 2058-2066.
- [27] GAO L, CAO L, QIU Y, SU Z, BURNSTOCK G, XANG Z, HE C. Blocking P2X receptors can inhibit the injury-induced proliferation of olfactory epithelium progenitor cells in adult mouse. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; **74**: 747-751.
- [28] KEYSTONE EC, WANG MM, LAYTON M, HOLLIS S, MCINNES IB. Clinical evaluation of the efficacy of the P2X7 purinergic receptor antagonist AZD9056 on the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in patients with active disease despite treatment with methotrexate or sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 2012; **71**: 1630-1635.
- [29] KHAKH BS. Molecular physiology of P2X receptors and ATP signalling at synapses. *Nat Rev Neurosci* 2001; **2**: 165 -174.
- [30] LALO U, VERKHRATSKY A, PANKRATOV Y. Ionotropic ATP receptors in neuronal-glia communication. *Semin Cell Dev Biol* 2011; **22**: 220-228.
- [31] LOPEZ-CASTEJON G, THEAKER J, PELEGRIN P, CLIFTON AD, BRADDOCK M, SURPRENANT A. P2X7 Receptor-Mediated Release of Cathepsins from Macrophages Is a Cytokine-Independent Mechanism Potentially Involved in Joint Diseases. *J Immunol* 2010; **185**: 2611-2619.
- [32] McMAHON SB, MALCANGIO M. Current challenges in glia-pain biology. *Neuron* 2009; **64**: 46-54.
- [33] MILLER CM, BOULTER NR, FULLER SJ, ZAKRZEWSKI AM, LEES MP, SAUNDERS BM, WILEY JS, SMITH NC. The Role of the P2X7 Receptor in Infectious Diseases. *PLOS Pathog* 2011; **7**: 1-18.
- [34] NIU H, CHUNG WH, ZHU Z, KWON Y, ZHAO W, CHI P, PRAKASH R, SEONG C, LIU D, LU L, IRA G, SUNG P. Mechanism of the ATP-dependent DNA End Resection machinery from *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature* 2010; **467**: 108-11.
- [35] ORRIS IR, BURNSTOCK G, ARNETT TR. Purinergic signaling and bone remodeling. *Curr Opin Pharmacol* 2010; **10**: 322-328.
- [36] RUDNICK G. Vesicular ATP transport is a hard (V)NUT to crack. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; **105**: 5949-5950.
- [37] SAMWAYS DSK, LI Z, EGAN TM. Principles and properties of ion flow in P2X receptors. *Front Cell Neurosci* 2014; doi: 10.3389/fncel.2014.00006.
- [38] STOCK TC, BLOOM BJ, ISHAQ S, PARK W, WANG X, GUPTA P, MEBUS CA. Efficacy and Safety of CE-224,535, an Antagonist of P2X7 Receptor, in Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis Inadequately Controlled by Methotrexate *J Rheumatol* 2012; **39**: 720-727.
- [39] ZAMBOULIS DE, SENIOR JM, CLEGG PD, GALLAGHER JA, CERTER SD, MILNER PI. Distribution of purinergic P2X receptors in the equine digit, cervical spinal cord and dorsal root ganglia. *Purinerg Signal* 2013; **9**: 383-393.
- [40] Baza leków: [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=4719](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=4719)

*Redaktor prowadzący – Michał Nowicki*

*Otrzymano: 11.03.2014*

*Przyjęto: 26.05.2014*

*Katarzyna Kasperkiewicz*

*Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska*

*Uniwersytet Śląski w Katowicach*

*ul. Jagiellońska 28, 40-032 Katowice*

*tel.: (32) 20 09 359*

*email: [katarzyna.kasperkiewicz@us.edu.pl](mailto:katarzyna.kasperkiewicz@us.edu.pl)*

