

嘌呤能信号转导的功能与疾病

主编 / 梁尚栋

副主编 / 邹挺 高云 李桂林 徐昌水



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

嘌呤能信号转导的 功能与疾病

主编 王 强 副主编 王 强 王 强 王 强
主审 王 强 副主审 王 强 王 强 王 强

人民卫生出版社

嘌呤能信号转导的功能与疾病

主 编 梁尚栋

副主编 邹 挺 高 云 李桂林 徐昌水

编 者 (以姓氏笔画为序)

万 芳	王云霞	刘 晗	刘双梅
李 欣	李桂林	邹 挺	况海斌
张 君	张春平	张爱霞	林加日
徐 宏	徐昌水	高 云	梁尚栋

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

嘌呤能信号转导的功能与疾病/梁尚栋主编. —北京:
人民卫生出版社, 2009. 7

ISBN 978-7-117-11954-2

I. 嘌… II. 梁… III. 嘌呤-核苷酸-信号-转导-研究
IV. Q524

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 088449 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.hrhexam.com	执业护士、执业医师、 卫生资格考试培训

嘌呤能信号转导的功能与疾病

主 编: 梁尚栋

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京市安泰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 16.75

字 数: 397 千字

版 次: 2009 年 7 月第 1 版 2009 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11954-2/R · 11955

定 价: 38.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

内 容 简 介

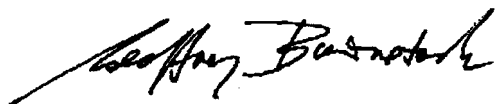
嘌呤和嘧啶信号转导分子(三磷酸腺苷等内源性核苷、核苷酸)及其作用受体构成的嘌呤能信号转导(purinergic signalling)系统参与机体组织器官多种功能的调节,涉及机体各系统多种疾病的某些病理过程。因此,嘌呤与嘧啶作用的 P1、P2 受体已成为疾病防治的药物靶点,探寻 P1、P2 受体亚型的选择性激动剂和拮抗剂具有宽广的临床应用前景。本书是第一部较为系统地介绍嘌呤能信号转导的基础与临床的专著,可供综合性大学、医药院校及生命科学院校相关专业的高年级本科生和研究生、临床医务工作者和医学科研人员参考和查阅之用。



Foreword



Purinergic signalling (i. e. ATP acting as an extracellular signalling molecule) was first proposed in 1972, after ATP was shown to be a neurotransmitter released from non-adrenergic, non-cholinergic nerves supplying the gut and urinary bladder. However, it failed to convince most scientists for the next 20 years, mostly on the basis that it seemed unlikely that such a ubiquitous molecule, so well established as an intracellular energy source, would also be involved in extracellular communication. It was only after the receptors for ATP were cloned and characterized in the early 1990's, that it became widely accepted and is now a rapidly expanding field. There is now evidence that ATP is perhaps the most primitive extracellular signalling molecule, emerging early in biological evolution and purinergic receptors are widely expressed on many non-neuronal, as well as excitable neuronal and muscle cells. Recent studies have focused on the physiological and pathophysiological roles of purines and pyrimidines and purinergic therapeutic strategies are being explored for a variety of diseases, including stroke and thrombosis (clopidogrel, an antagonist to the P2Y₁₂ G protein-coupled purinergic receptor mediating platelet aggregation, was Drug of the Year in 2007 and made 8.6 billion dollars), pain, bladder incontinence, neurodegenerative diseases, diabetes, osteoporosis and cancer. There is much current interest in studying the mechanisms underlying long-established Chinese medicines and it seems likely that some of these involve purinergic signalling. The present book by Shangdong Liang should provide a powerful stimulus for such studies.



Geoffrey Burnstock PhD DSc FAA FRCS(Hon) FRCP(Hon) FMedSci FRS
Royal Free and University College Medical School

自 1929 年 Lohmann 等发现 ATP 分子以来,ATP 长期被认为是一种重要的能量物质。20 世纪 60 年代,Burnstock 及其同事在结肠带平滑肌的实验中发现 ATP 可介导胃肠道平滑肌非肾上腺素能和非胆碱能神经反应,可阻断神经传导但不影响平滑肌收缩的河豚毒素可抑制这一反应,因此推测 ATP 是涉及这一反应的神经递质。1972 年 Burnstock 首次提出了“嘌呤能神经学说”,认为 ATP 可作为第一信使参与信息传递,调节组织细胞的生化代谢与生理活动。1978 年 Burnstock 正式命名“嘌呤能受体”(purinergic receptor)或“嘌呤受体”(purinoceptor)。细胞外的嘌呤(腺苷、一磷酸腺苷、二磷酸腺苷和三磷酸腺苷)和嘧啶(二磷酸尿嘧啶、三磷酸尿嘧啶)作为重要的嘌呤能信号转导(purinergic signalling)分子,通过特定的细胞表面的 P1 受体(或称腺苷受体,A 受体)和 P2 受体(ATP、UTP 及其类似物作用的受体)发挥着它们的作用。随着分子生物学技术克隆出多种嘌呤与嘧啶受体,使嘌呤能信号转导的研究在国内外受到广泛重视。尤其值得一提的是,嘌呤能信号转导分子及其作用受体研究的一些重大突破性研究成果大都发表于自然(Nature)、科学(Science)和神经元(Neuron)等世界著名杂志上。研究表明在身体各系统、各器官及相关的组织与细胞中,嘌呤与嘧啶信号转导分子作为内源性配体作用于不同的嘌呤和嘧啶受体产生功能效应,疾病状态下这些受体出现上调或下调从而影响疾病的进程。大量研究显示嘌呤与嘧啶受体是多种疾病的防治新靶点,有些疾病已用嘌呤与嘧啶信号转导分子开展临床实验研究(如腺苷及其作用受体涉及心血管疾病防治、ATP 用于癌症治疗、P2Y₁₂受体拮抗剂用于防治动脉粥样硬化等)。研究开发选择性作用于 P1 与 P2 受体各亚型的激动剂和拮抗剂不仅可以阐明这些受体亚型的功能,而且有可能发现新的治疗药物。本书着重介绍嘌呤能信号转导(包括嘌呤和嘧啶信号转导分子及其作用受体)与体内各系统的功能和疾病,为医药学和生物学科工作者、临床医生及广大的博士和硕士研究生进行相关的科学研究及临床疾病的诊治提供帮助。

参与本书编写的人员大多为从事嘌呤能信号转导分子及其作用受体研究的博士和硕士研究生和一些年轻的教师,在开展多项国家自然科学基金资助的嘌呤能信号转导课题研究过程中编者阅读了大量的相关文献,并撰写了系列综述,在此基础上进一步充实完善后编写了本书。很高兴嘌呤学说提出者英国伦敦大学学院自主神经科学研究所的 Burnstock 教授为本书写序。怀着抛砖引玉的心情我们编写了此书,正如 Burnstock 教授在本

书的序中所述,希望通过本书的出版能对嘌呤能信号转导的研究有所推动。在本书编写过程中编者相互之间阅读校改了各自编写的相关章节内容,书中所涉及的临床医学知识请南昌大学第一附属医院张昆和主任医师、郭治彬主任医师、徐积兄副主任医师等审核,书中涉及解剖学、炎症和免疫学、生化与分子生物学及细胞生物学的内容请南昌大学基础医学院刘曾旭(博士)教授、施桥发(博士)副教授、罗达亚(博士)副教授等审校。尽管如此,由于嘌呤能信号转导的研究资料非常丰富,加之编者知识背景和专业水平的局限性,并且新的嘌呤能信号转导研究成果层出不穷,因此本书肯定有许多不足之处,恳切希望广大读者和专家批评指正。

南昌大学基础医学院生理学教研室

梁尚栋

2009 年春 于南昌

第一章 嘌呤能信号转导分子及其作用受体概论	1
第一节 嘌呤和嘧啶受体的分类、分子结构及其信号转导	2
一、腺苷受体	2
二、P2X 受体	6
三、P2Y 受体	10
第二节 嘌呤和嘧啶受体的激动剂与拮抗剂	12
一、腺苷受体	12
二、P2X 受体	17
三、P2Y 受体	22
第三节 腺苷、三磷酸腺苷和三磷酸尿嘧啶的来源、降解	27
一、腺苷的来源与代谢	27
二、三磷酸腺苷的来源与降解	27
三、嘧啶核糖核苷酸的合成、分解与释放	30
第四节 嘌呤、嘧啶信号转导分子与经典递质的共存及受体间的相互作用	31
一、嘌呤、嘧啶信号转导分子与经典递质的共存	31
二、嘌呤、嘧啶受体与其他受体的相互作用	32
三、嘌呤核苷酸和核苷膜受体间及与降解酶间相互作用的网络体系	33
第二章 嘌呤能信号转导与痛觉	34
第一节 腺苷受体与痛觉	34
一、腺苷及其类似物与疼痛	34
二、腺苷受体对痛觉的调制	36
第二节 P2X 受体与痛觉	37
一、P2X 受体与急性痛	37
二、P2X 受体与慢性痛	39
三、P2X 受体与内脏痛	41
第三节 P2Y 受体与痛觉	43
一、P2Y 受体与疼痛	43
二、P2Y 受体对痛觉的调制	45
第三章 嘌呤能信号转导与神经系统的功能和疾病	47
第一节 腺苷受体的分布、功能和疾病	47

一、腺苷受体的分布与功能	47
二、腺苷、腺苷受体与其他神经递质或调质及其受体的相互作用	50
三、腺苷受体与神经系统的疾病和治疗	52
第二节 P2X 受体的分布、功能和疾病	59
一、P2X 受体的分布与功能	59
二、P2X 受体与其他神经递质或调质及其受体的相互作用	64
三、P2X 受体与神经系统的疾病和治疗	71
第三节 P2Y 受体的分布、功能和疾病	75
一、P2Y 受体的分布与功能	75
二、P2Y 受体与其他神经递质或调质及其受体的相互作用	76
三、P2Y 受体与神经系统的疾病和治疗	79
第四章 嘌呤能信号转导与心血管的功能和疾病	83
第一节 腺苷受体的分布、功能与疾病	83
一、腺苷受体的分布与功能	83
二、腺苷受体与心血管疾病和治疗	89
第二节 P2X 受体的分布、功能和疾病	100
一、P2X 受体的分布与功能	100
二、P2X 受体与心血管疾病和治疗	103
第三节 P2Y 受体的分布、功能和疾病	105
一、P2Y 受体的分布与功能	105
二、P2Y 受体与心血管的疾病和治疗	108
第五章 嘌呤能信号转导与呼吸系统的功能和疾病	117
第一节 腺苷受体的分布、功能和疾病	117
一、腺苷受体的分布	117
二、腺苷受体与呼吸系统的功能	117
三、腺苷受体与呼吸系统的疾病和治疗	119
第二节 P2X 受体的分布、功能和疾病	124
一、P2X 受体的分布	124
二、P2X 受体与呼吸系统的功能	124
三、P2X 受体与呼吸系统的疾病和治疗	126
第三节 P2Y 受体的分布、功能和疾病	126
一、P2Y 受体的分布	126
二、P2Y 受体与呼吸系统的功能、疾病和治疗	126
第六章 嘌呤能信号转导与消化系统的功能和疾病	130
第一节 腺苷受体的分布、功能与疾病	130
一、腺苷受体的分布	130

二、腺苷受体与消化系统的功能和疾病	130
第二节 P2X 受体的分布、功能和疾病	131
一、消化腺中 P2X 受体的分布与功能	131
二、消化管中 P2X 受体的分布与功能	131
三、P2X 受体与消化系统疾病	132
第三节 P2Y 受体的分布、功能和疾病	133
一、P2Y 受体的分布	133
二、P2Y 受体与消化系统的功能和疾病	133
第七章 嘌呤能信号转导与内分泌系统的功能和疾病	136
第一节 腺苷受体的分布、功能、疾病与治疗	136
一、腺苷受体分布	136
二、腺苷受体与垂体	136
三、腺苷受体与胰岛内分泌	137
四、腺苷受体与肾上腺	138
第二节 P2 受体的分布、功能与疾病	138
一、P2 受体与垂体和松果体腺	138
二、P2 受体与肾上腺	139
三、P2 受体与甲状腺和甲状旁腺	140
四、P2 受体与胰岛功能及糖尿病	140
五、P2 受体与睾丸和卵巢	143
六、P2 受体与其他内分泌细胞	143
第八章 嘌呤能信号转导与口腔、五官的功能和疾病	145
第一节 腺苷受体的分布、功能和疾病	145
一、腺苷受体的分布	145
二、腺苷受体与口腔、五官的功能和疾病	145
第二节 P2 受体的分布、功能和疾病	147
一、P2 嘌呤受体的分布与功能	147
二、P2 嘌呤受体与口腔、五官科疾病	150
第九章 嘌呤能信号转导与泌尿系统的功能和疾病	154
第一节 腺苷受体的分布、功能与疾病	154
一、腺苷受体的分布	154
二、腺苷受体的功能	155
三、腺苷受体与泌尿系统的疾病和治疗	159
第二节 P2X 受体的分布、功能与疾病	162
一、P2X 受体在泌尿系统的分布	162
二、P2X 受体与泌尿系统的功能	163

三、P2X 受体与泌尿系统疾病	165
第三节 P2Y 受体的分布、功能和疾病	167
一、P2Y 受体的分布	167
二、P2Y 受体与泌尿系统的功能和疾病	167
第十章 嘌呤能信号转导与生殖系统的功能和疾病	170
第一节 腺苷受体的分布、功能和疾病	170
一、男性生殖系统	170
二、女性生殖系统	172
第二节 P2X 受体的分布、功能和疾病	173
一、男性生殖系统	173
二、女性生殖系统	174
第三节 P2Y 受体的分布、功能和疾病	175
一、男性生殖系统	175
二、女性生殖系统	175
第十一章 嘌呤能信号转导与炎症及免疫系统的功能和疾病	177
第一节 腺苷受体与免疫和炎症反应	177
一、腺苷在免疫和炎症反应中的作用	177
二、腺苷受体在免疫和炎症反应中的作用	179
第二节 P2 受体与免疫反应和炎症	182
一、P2 受体在免疫细胞的分布	182
二、P2 受体在免疫与炎症反应中的作用	184
第十二章 嘌呤能信号转导与血细胞的功能和疾病	188
第一节 血细胞腺苷受体的分布、功能和疾病	188
第二节 血细胞 P2 受体的分布、功能和疾病	189
一、P2 受体与红细胞和造血前体细胞	191
二、P2 受体与单核细胞、巨噬细胞	191
三、P2 受体与淋巴细胞	196
四、P2 受体与中性粒细胞	197
五、P2 受体与血小板	198
第十三章 嘌呤能信号转导与细胞生长(发育)、凋亡和肿瘤	203
第一节 嘌呤能信号转导与细胞生长(发育)和凋亡	203
一、嘌呤能信号转导对细胞生长(发育)的影响	203
二、嘌呤能信号转导对细胞凋亡的影响	204
第二节 嘌呤能信号转导与肿瘤	209
一、嘌呤能信号转导涉及的抗肿瘤作用和机制	209

二、嘌呤能信号转导与各种肿瘤的生长及抑制	215
第十四章 嘌呤能信号转导与运动系统的功能和疾病	224
第一节 腺苷受体的分布、功能与疾病	224
一、骨骼肌的腺苷受体分布、功能与疾病	224
二、骨的腺苷受体分布、功能与疾病	226
第二节 P₂ 受体的分布、功能与疾病	226
一、骨骼肌的 P ₂ 受体分布、功能与疾病	226
二、运动神经和神经-骨骼肌肉接头的 P ₂ 受体分布、功能与疾病	228
三、骨的 P ₂ 受体分布、功能与疾病	230
附录 1 中英名词对照表	237
附录 2 Function and Disease of Purinergic Signalling Contents	246
主要参考文献	251

嘌呤能信号转导分子及其作用受体概论

细胞外的嘌呤(腺苷、一磷酸腺苷、二磷酸腺苷和三磷酸腺苷)和嘧啶(二磷酸尿嘧啶、三磷酸尿嘧啶)是重要的信号分子,通过特定的细胞表面嘌呤和嘧啶受体发挥着它们的作用。嘌呤和嘧啶信号转导分子及其作用受体共同构成嘌呤能信号转导(purinergic signaling)。嘌呤化合物参与信号转导的认识起始于1929年,当时Drury和Szent-Gyorgyi首次证明腺核苷酸和腺苷在细胞外作用时具有明显的生物学效应:静脉注射腺苷后可引起豚鼠心动过缓、尿分泌抑制和血管舒张等现象,表明腺苷具有调节心率和外周血管弹性、影响肾功能等作用。1948年Feldberg和Hebb又证明:三磷酸腺苷(ATP)在自主神经节产生效应,动脉内注射ATP可兴奋猫颈上交感神经节神经元。1950年Green和Stoner编辑出版腺苷核苷酸生物学作用的书籍。1954年,Feldberg和Sherwood证实脑室内注射ATP产生共济失调及睡眠的现象。1957年Boettge等发表了腺嘌呤核苷酰基化合物在人体的生理意义、药理作用及治疗应用。1959年Pamela Holton发现逆行刺激兔耳动脉的感觉末梢可释放ATP,第一次提示ATP可能是一种神经递质。1963年Berne推测腺苷是与心肌缺氧有关的冠脉血管扩张的生理介质。1964年Hashimoto等发现三磷酸尿嘧啶(UTP)的心血管作用。1962年Born观察到嘌呤类物质可引起血小板聚集。20世纪60年代,Burnstock及其同事在结肠带平滑肌的实验中发现ATP可介导胃肠道平滑肌非肾上腺素能和非胆碱能神经反应,可阻断神经传导但不影响平滑肌收缩的河豚毒素可抑制这一反应,因此推测ATP是非肾上腺素能和非胆碱能神经反应的神经递质。1972年Burnstock首次在《药理学综述》(Pharmacological Reviews)杂志上提出了“嘌呤神经传递学说(the purinergic neurotransmission hypothesis)”,认定嘌呤能神经利用嘌呤核苷酸/ATP作为一种神经递质。由于作为能量物质大量存在于细胞内,因而开始很多人不接受这种观点,直到25年后由于分子克隆技术克隆出嘌呤受体,膜片钳技术记录到ATP激活电流的变化,嘌呤神经传递的研究工作才出现重大转折。1976年Burnstock又引入了嘌呤能共递质的概念,例如去甲肾上腺素(NA)和ATP(在精索、各种血管)或乙酰胆碱(Ach)和ATP(在膀胱)可以共储存、共释放。1978年Burnstock正式命名“嘌呤能受体(purinergic receptor)”或“嘌呤受体(purinoceptor)”,并将其区分为P₁受体(或称腺苷受体,A受体;腺苷作用的受体)和P₂受体(ATP及其类似物作用的受体)两大类。早期的研究除确定P_{2X}和P_{2Y}两个主要亚型外,相继发现了P_{2T}、P_{2Z}、P_{2U}和P_{2D}等亚

型。为避免命名的混乱,Abbracchio 和 Burnstock 根据受体在药理学与生物化学方面的特征将 P2 受体分为两类:即配体门控性离子通道受体(P2X 受体)和 G 蛋白耦联受体(P2Y 受体)。国际药理联合组织(IUPHAR)进一步规范两类受体亚型为 P2X_n 和 P2Y_n,2X 和 2Y 不写成下标形式,以避免与传统命名法相混淆,同时也便于其他小写体的使用。近年来的实验进一步表明嘧啶核苷和嘧啶核苷酸类药物亦可选择性作用于所谓的嘌呤受体(purinoreceptors),因而又定为嘌呤与嘧啶受体(receptors for purines and pyrimidines, P 受体),亦称 P 受体。大量的研究表明嘌呤能信号转导在各种生物系统中具有重要的生理和病理意义,因此 ATP 等嘌呤与嘧啶信号转导分子及其作用受体(包括 P1 和 P2 受体)的研究在国内外受到广泛重视。

第一节 嘌呤和嘧啶受体的分类、分子结构及其信号转导

1978 年, Burnstock 等发现了嘌呤受体并将其分为 P1 和 P2 受体两大类, P1 受体主要的天然配体是腺苷, 又称腺苷受体; P2 受体是一类 ATP 受体, 分为 P2X(离子通道受体)和 P2Y(G 蛋白耦联受体)。

一、腺 苷 受 体

腺苷的大部分作用是通过位于细胞膜表面的腺苷受体(adenosine receptors)介导的。腺苷受体存在于机体大多数组织细胞表面, 目前已确定 4 种腺苷受体亚型, 即腺苷 A₁、A_{2A}、A_{2B}和 A₃受体(表 1-1), 1989 年分离出 A₁和 A₂亚型的互补 DNA, 1992 年确定 A₃亚型。腺苷受体为视紫红质样家族成员的 G 蛋白耦联受体。腺苷受体的 N 端只有 7~13 个残基, 而 C 端有 32~120 个残基。腺苷受体包含了 7 个疏水氨基酸构成的跨膜(TM)区域, 每个跨膜区大约有 21~28 个氨基酸。腺苷受体蛋白的 N 末端位于细胞外侧, C 末端位于细胞膜胞质内侧。跨膜区分别由三个胞外和胞质内形状不对称的亲水环连接。典型的胞外环在 TM4 和 TM5 之间延伸, 而胞质内环则在 TM5 和 TM6 之间扩展。人类和哺乳动物腺苷受体含 317~411 个氨基酸残基, α -螺旋 4, 5, 6 由细胞外到膜内环状连接形成袋状, 细胞膜外 α -螺旋 4, 5 连接区的三维组合构成配体(激动剂和拮抗剂)的结合位点。

表 1-1 腺苷受体的总览

类别/受体亚型	A ₁	A _{2A}	A _{2B}	A ₃
结构(人类)				
氨基酸的数目	326	412		
相对分子质量 (Mr/ku)	36.5	44.7	36.3	36.2
基因(人类)				
位点	1q32.1	22q11.2	17p11.2	1p13.3

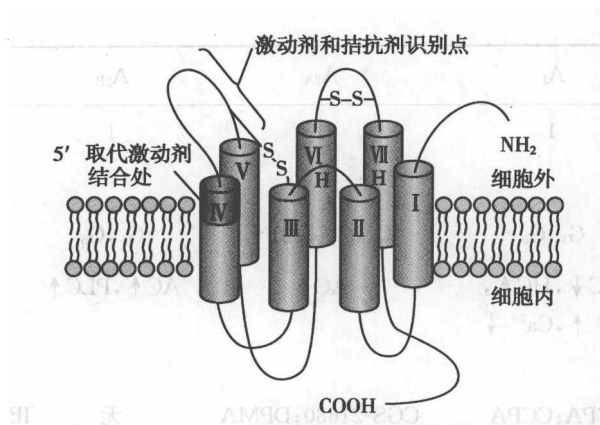
续表

类别/受体亚型	A ₁	A _{2A}	A _{2B}	A ₃
内含子	1	1	1	1
信号转导				
G 蛋白	G _i , G _o	G _s , G _{olf} , p21 ^{ras}	G _s , G _q	G _i , G _q
效应物	AC↓, HC↑, K ⁺ ↑, Ca ²⁺ ↓	AC↑	AC↑, PLC↑	AC↓, PLC↑
药理				
选择性激动剂	CPA; CCPA	CGS-21680; DPMA	无	IB-MECA; CL-IB-MECA
选择性拮抗剂	DPCPX; BG9719	SCH-58261; ZM-241385	MRS-1754	MRS-1191; MRS-1220

缩略词: AC: 腺苷酸环化酶; PLC: 磷脂酶 C; CPA: N⁶-环戊腺苷; CCPA: 2-氯-N⁶-环戊腺苷; CGS-21680: 2-[P-(羧乙基)苯乙胺]-5'-N-乙酰腺苷; DPMA: N-[2-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(2-甲基)乙基]腺苷; IB-MECA: 1-[6-[[3-碘苯基]甲基]氨基]-9H-嘌呤-9-yl]-1-脱氧-N-甲基-B-D-rigofuranuronamide; CL-IB-MECA: 1-[2-氯-6-[[3-碘苯基]甲基]氨基]-9H-嘌呤-9-yl]-1-脱氧-N-甲基-B-D-rigofuranuronamide; DPCPX: 1,3-丙基-8-环戊嘌呤; BG9719, (S)-1,3-二丙基-8-[2-(5,6-冰片基)黄嘌呤]; SCH-58261: 5-氨基-7-(2-苯乙基)-2-(2-呋喃)吡啶啉[4,3-e]-1,2,4-三唑啉[1,5-c]嘧啶; ZM-241385: 4-(2-[7-氨基-2-(2-呋喃)[1,2,4]三唑啉[2,3-a][1,3,5]三嗪-5-ylamino]乙烷基)苯酚; MRS-1754: N-(4-苯基)-2-[4-(2,6-二氧-1,3-二丙基-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-yl)-苯氧基]乙酰胺; MRS-1191: 1,4-二氢-2-甲基-6-苯基-4-(苯乙基)-3,5-二羧基吡啶酸; MRS-1220: N-[9-氯-2-(2-呋喃)[1,2,4]三唑啉[1,5-c]噻唑啉-4-yl]苯乙酰胺。
↑: 兴奋; ↓: 抑制

A₁与A₂腺苷受体均属于糖蛋白,其分子量分别为34~38kD和45kD。它们都有7个跨膜功能区(TI~TVI),由右α螺旋构成,通过3个细胞外环(EI~EIII)和3个胞质侧的内环(CI~CIII)相联系。胞质内的功能区含多个丝氨酸和苏氨酸残基,可能与蛋白激酶A和C等引起的磷酸化有关,并且可能参与受体-G蛋白相互作用。已知A₁和A₂受体均可受Na⁺调节,在HII的胞质侧发现一些位点可与Na⁺作用(犬A₁、Asp55, A₂、Asp52)。在TVI和TVI上有组氨酸残基,可能参与配体-受体结合反应。A₁和A₂受体TVI以后的羧基端分别含有14和119个氨基酸残基(图1-1)。A₃腺苷受体同属G蛋白耦联受体超家族,是由320~340个氨基酸组成的7次跨膜糖蛋白。不同种系间A₃腺苷受体有一定的同源性,如大鼠与人或绵羊有74%同源(图1-2)。人腺苷受体的跨膜区(TMI~TMVII)与其他种类共有39%到61%同源序列,而与P2Y受体有11%~18%的同源性。人腺苷受体基因编码区的内含子紧接于第三个跨膜区末端。每一个腺苷受体亚型都能够和其激动剂结合,进而产生大范围的信号反应,但是受体和腺苷的亲合力却迥然不同。例如,通常腺苷和A₁和A₃型受体有着高亲合力,而与A_{2B}型受体则有着低亲合力,与A_{2A}型的亲合力则介于两者之间。因此可见,生理和病理条件下在细胞表面,局部腺苷的浓度是决定何种受体起作用的一个至关重要的因素。

A₁与A₃受体激活后通过激活Gi/o蛋白抑制腺苷酸环化酶活性,最终导致磷脂酶C活性增加。通过受体后信号转导机制,即激活G蛋白,进而激活磷脂酶C(PLC),PLC激活磷脂酰肌醇系统生成三磷酸肌醇(IP₃)和甘油二酯(DG),DG激活相应蛋白激酶C(PKC)。PLC释放Ca²⁺,Ca²⁺可作为第二信使启动多种细胞反应,如Ca²⁺与钙调蛋白结

图 1-1 A₁腺苷受体分子结构图

A₁腺苷受体的氨基酸序列,有7个跨膜结构域(I~VII)。这是所有G蛋白耦联受体的一般模型。其氨基末端在胞外,羧基末端在胞内

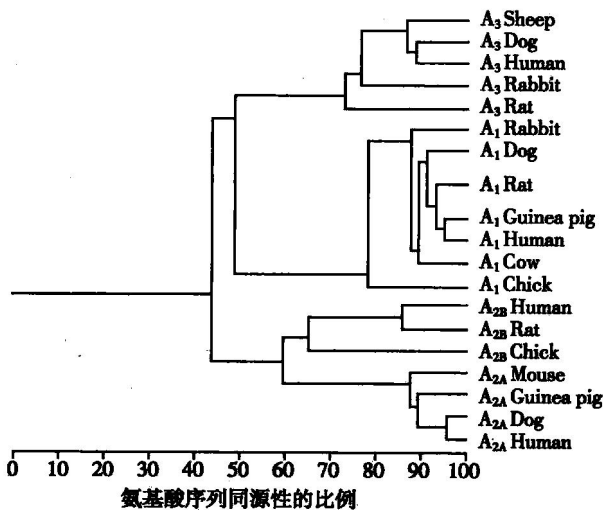


图 1-2 克隆的腺苷受体间序列相似性树状图

合,激活 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白激酶活性,经磷酸化多种靶蛋白产生生物学作用。A_{2A}与 A_{2B}受体激活后通过激活 G_s 蛋白增加腺苷酸环化酶的活性。人 A_{2B}受体也可通过耦联 Gq/11 调节磷脂酶 C 活性,A₃受体则可直接与 G_s 相互作用。胞质内区的氨基酸残基被蛋白激酶磷酸化导致 A_{2A}和 A₃受体脱敏感。

人类腺苷受体的基因结构基本相似,均在第二细胞内环有一内含子插入密码序列,其转录本(transcripts)包含有3个外显子,即外显子4、5、6和两个启动子,近端的命名为启动子A,远端的命名为启动子B,两者被600个碱基对隔开,启动子A(含有转录因子GATA和Nkx 2.5的连接位点)的500个碱基对包含 A_{1A}R 表达所需的遗传信息,当启动子A被激活时,启动子B和外显子1B即成为内含子的一部分;启动子B能被糖皮质激素激活,促进 A_{1A}R 的表达,这两种启动子均具有特殊的TATA盒。对标记在人22号染色体