

PURİNERJİK SİSTEMİN FARMAKOLOJİSİ

Dr. Yüksel Kesim (x)

ÖZET :

Bu derlemede otonom sisteminde ne kolinerjik ne de adrenerjik olan üçüncü bir sistem, purinjik sistemin nöromoditör maddeleri adenozin ve adenozin trifosfat (ATP) hakkındaki bilgiler takdim edildi.

GİRİŞ :

1970 li yıllara kadar yapılan çalışmalar, otonom sinir sisteminin yapısında adrenerjik ve kolinerjik olmayan üçüncü bir sistemin varlığını bildirmiştir. (1) Bu sistemin sinir liflerinin ucundan salgılanan ana transmitter madden purin nükleotidleri olduğu anlaşılmıştır. (2,3) Böylece bu sinirlere purinerjik sinirler adı verilmiştir. (2)

Purin nükleotidleri adrenerjik sinirlerin ucunda noradrenalin (NA) ile ve kolinerjik sinirlerin ucunda asetilkolin (Ach) ile birlikte kotransmitter olarak bulunur ve salgılanırlar. (3,4,5) Otonom sinir sistemine ait aksonların ucunda NA (çapı: 250-600 Å) ve Ach (çapı: 1000 Å) nin depolandığı veziküllerden farklı olarak çaplar 800-200 Å olan büyük, opak veziküllerde purinlerin bulunduğu bildirilmiştir. (6) Veziküllerde adenin nükleotidlerin % 83'ü ATP, % 15'i Adenozin di fosfat (ADP) ve % 2'si Adenozin mono fosfat (AMP) dir. (7)

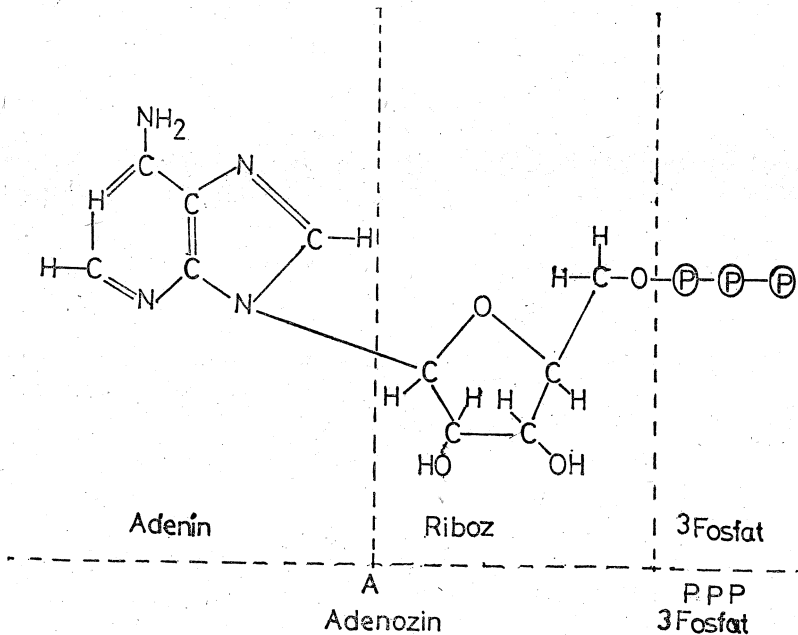
Purinerjik nöronlarda ATP sentezlemeye yarayan bir enzim sistemi mevcuttur (8) Purinler, aktif olarak hücre içine alınırlar ve hızlı bir şekilde nükleotidlere dönüşürler. (5), ATP, meydana gelip salındıktan sonra süratle magnezyuma bağlı ATP az ve 5-nükleotidaz enzimleri tarafından hidroliz olur, en son adenezine dönüşür. Adenozin, kısmen inaktif ürünlere dönüşürken kısmen de purinerjik sinir ucu tarafından geri alınarak tekrar ATP sentezinde kullanılır. (3) Sinaptik aralığa salınan ATP için böyle bir geri alınma mekanizması gösterilmemiştir (8) Muhtemelen ATP, sinaptik aralığa salınıp etkisini gösterdikten sonra tamamen adenozin

(x) Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Doçenti.

ve inozine yıkılmaktadır. (5,9) Adenozinin sinaptik aralıktan geri Emilimi dipiridamol tarafından engellenmektedir. (5) 5-nükleotidaz enzimi gastrointestinal kanalda yüksek konsantrasyonda bulunur. Purinerjik sinir liflerinin uçlarına yakın düz kas hücrelerinin membranında da magnezyum ATP az enzimi vardır. (8) Purinerjik sinirlerin uyarılması veya dışarıdan ATP uygulandığında meydana gelen benzer cevapların kısa sürede maksimuma ulaşip derhal kaybolması, ATP nin inaktivasyonunun hızlı olduğunun delilidir. (5) Ayrıca mide damarlarını dolaşan bir perfüzyon sıvısına ATP verildiğinde, çıkışta çok az ATP bulunduğunu, adenozin, inozin, ADP ve AMP miktarının gittikçe arttığı bildirilmiştir. (10) Vücudun her tarafında purinlere rastlamak mümkündür. Beyinde serbest adenozin miktarının 2 n mol/gr olduğu gösterilmiştir. (11)

Adenozin, presinaptik ve postsinaptik etkilere sahiptir. Presinaptik etkileri, diğer nörotransmitterlerin açığa çıkışı ile ilgili indirekt etkilere aittir. Bu modülatör etkisi ile adenozin, NA, Ach, dopamin, serotonin, gama amino butirik asit (GABA), aspartat ve glutamat açığa çıkışını inhibe eder. (5,12) Bu etki, teofilin tarafından antagonize edilir. (5) Postsinaptik etkileri ise hücre uyarılması üzerine olan direkt etkilere aittir. (12) Presinaptik etkinlik, postsinaptik etkinlikten fazladır ve adenozinin depresör etkilerinden sorumludur. (13).

Purin reseptörleri ilk kez P ve R diye ikiye ayrılmışlardır. P, purin halkası, R, riboz için düşünülmüştür. (5) (Şekil. 1)



Şekil-1: Adenin, adenozin ve ATP nin yapısal formülü.

İkinci bir adlandırmada (Burnstock 1978) P_1 ve P_2 diye iki tip purin reseptörü bildirilmiştir. (3,11,14) P_1 reseptörleri, pressinaptik reseptörlerdir. (3,5) Adenozine duyarlıdırlar, adenozinin presinaptik etkilerini iletirler. (8) Fosfodiesteraz enzimi (PDE) inhibitörü, metil ksantinler tarafından kompetitif olarak bloke edilirler. (3,5,14,15) Hücredeki siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyesindeki değişiklikleri etkilerler. (Bazı yapılarda azaltıp bazı yapılarda artırarak) (3 5) Purinlerin adenilat siklazı aktive ederek hücre içerisinde cAMP seviyesini artırdığı bilinmektedir. Hücre içi cAMP seviyesinin artışı, inhibisyona yol açar. (5) Metil ksantinlerde PDE inhibisyonu ile hücre içi cAMP seviyesini artırırılar. Ancak in vitro fare vas deferensinde P_1 agonisti 2-koloro adenozinin inhibitör etkisi, 8- fenil teofilin tarafından antagonize edilmiştir. (4) Yine adenozin papiller adalede cAMP ve siklik guanozin mono fosfat (cGMP) seviyelerini etkilemeden metil ksantinlerin pozitif inotrop etkisini inhibe etmiştir. (15) Ayrıca muhtelif kalp preparatlarında izoprenalin gibi adenilat siklazı aktive ederek hücre içi cAMP seviyesini artıran betamimetik ilaçların pozitif inotropik etkilerini, adenozin inhibe eder. (15) Adenozinin bu etkileri ya direkt reseptör seviyesinde etkileşmez veya diğer nörotransmitterlerin salınımını inhibe ederek meydana gelen indirekt etkilerdir. P_1 reseptör agonistleri, eksitator kavşak potansiyalini inhibe ederler. Bu etki, P_1 reseptör aktivasyonuna bağlı olup metil ksantinler tarafından antagonize edilir. (4)

P_2 reseptörlerin postsinaptik membranda olduğu ve ATP ye duyarlı olup ATP nin postsinaptik etkilerinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. (8) Kinidin, apamin, fentolamin, arilazido-aminopropionil-ATP (ANAPP3) maddesi, suramin, ve reaktif blue (RB_2) tarafından bloke edilirler. (3,5,16,17) ve α , β - metilen ATP ile duyarsızlaşırlar. (16) ATP analogları, ATP den yavaş yıkılırlar. α , β - metilen ATP, ATP den 5000 kez güçlüdür. (18) P_2 reseptörleri prostoglandin (PG) sentezinde rol oynarlar. (3,5,9) ATP'nin PG sentezini başlattığı bilinmektedir. (109) Kobay tenya kolisinde purinerjik sinirlerin uyarılması veya eksojen ATP tatbiki ile önce inhibisyon sonra kontraksiyon meydana gelir. PG sentez inhibitörü indometazin inhibitör cevap ertesi kontraksiyonu önler. (8)

P_2 reseptörlerin aktivasyonu bazı dokularda kontraksiyon bazılarında relaksasyona sebep olur. (8) Purinerjik sinirlerin uyarılması veya dışarıdan uygulanan ATP, barsaklarda kısa sürede maksimuma erişen ve aniden kaybolan gevşemelere neden olurken idrar kesesinde çabuk sona eren hızlı bir kontraksiona neden olur. (8) Bu durum bu ayrı iki yapıda P_2 reseptörlerinin farklı olduğunu gösterir. P_2 reseptörleri, P_{2x} ve P_{2y} olmak üzere alt tiplere ayrılırlar. P_{2x} reseptörler kontraksiyona, P_{2y} reseptörler dilatasyona aracılık ederler. (16) Mesanede P_{2x} , barsaklarda P_{2y} reseptörlerin bulunduğu bildirilmiştir. (18) izole tavşan mezenterik atreterinde purinler P_{2x} purinoreseptörler aracılığı ile kontraksiyon, P_{2y} purinoreseptörler aracılığı ile NA ile kasılmış preparatlarda relaksasyon meydana getirmiştir.

Gevşetici etkinin Ach ne benzemediği, endotelyum ile ilgisi olmadığı direkt bir etki olduğu bildirilmiştir. (16) P_2 reseptörleri, α , β - metilen ATP ile duyarsız hale getirilince ATP nin kontraktıl cevapları ortadan kalkar fakat relaksasyon aynı kalır. (16) Buradan α , β -metilen ATP nin daha çok P_{2x} purinoreseptörleri duyarsızlaştırdığı ortaya çıkar. Bu relaksasyonu 8- fenil teofilin antagonize edememiştir. (16) Genelde P_{2x} purinoreseptörlere purin analoglarının etki sırası: α , β -metilen ATP, β , α -metilen ATP > ATP = 2 metiltio ATP ve P_{2y} purinoreseptörlere etki sırası: 2-metiltio ATP > ATP > β , α -metilen ATP, α , β -metilen ATP dir. (16)

Benzer çalışmalar, muhtelif dokularda yapılmıştır. Kobay vas deferensi, sıçan ve kobay mesanesi, perfüze pankreas damar yatağı, sıçan aorta ve femoral arteri tavşan kulak arterinde P_2 purinoreseptörlerin P_{2x} alt tipi kontraksiyonlara aracılık ederken kobay tenya kolisi, tavşan portal veni, kobay ve sıçan aortası ve sıçan femoral arterinde P_2 purinoreseptörlerin P_{2y} alt tipi relaksasyona aracılık ederler. (16).

P_{2x} reseptör antagonisti suramin, Na^+ , K^+ - ATP az inhibitörüdür. Suramin, hücre mebramını aşamaz, antagonizma ekstrasellüler alanda meydana gelir. (17) ANAPP 3 maddesinde P_{2x} purinoreseptör antagonisti olup P_{2y} alt tipine etkisi yoktur. (16) ANAPP₃ maddesi, başlangıçta reseptörü aktive eden irreversibl antagonist olup etkisi birkaç saat sürer. Suramin gibi ATP log-konsantrasyon eğrisinin eğimini artırır. (17) P_{2y} reseptör antagonisti RB₂, antrakınon sülfirik asid derivativesidir. Selektif nonkompetitif antagonist olup P_{2x} reseptör tipine etkisizdir. Kobay kolonu, kobay internal anal sfinkteri, sıçan duodenum ve jejunumunda ATP nin inhibitör etkisini irreversibl (etki bir kaç saat sürer) bir şekilde antagonize ederken sıçan üriner sisteminde purinerjik kontraksiyonları inhibe edemez. (16)

Üçüncü olarak purin reseptörleri, adenilat siklaz üzerine olan etkilerine ve farklı adenosin analoglarının güç sırasına göre A_1 , A_2 hatta A_3 olmak üzere ayrılmışlardır. A_1 ve A_2 , adenilatsiklazın alt birimlerine, N_i (inhibitör) ve N_s (stimülatör) proteinlere sırasıyla bağlanırlar. (5,13) A_1 ve A_2 nin ikinci isimlendirmedeki P_1 reseptörlerinin alt birimleri olduğu ileri sürülmüştür. (4) A_2 ler adenosine A_1 lerden daha hassastırlar. (13) Londos ve Wolff, (20) bu çalışmalardan ayrı olarak aynı reseptörleri, R_i ve R_a diye ayırmıştır. Yine burada I , inhibisyon, a, aktivasyona tekabül eden alt tipler, adenilat siklaz aktivitesini işaret ederler. Adenilat siklazı inhibe eden A_1 reseptörlerini etkileyen adenosin analoglarının güç sırası: L- fenil izopropil adenosin (L-PIA) $\simeq$ N6 silohegzil adenosin (CHA) > 2 kloro adenosin (2C1A) > D- PIA $\simeq$ 5'-N- etil karboksamid adenosin (NECA) dir. Adenilat siklazı aktive eden A_2 reseptörlerini etkileyen adenosin analoglarının güç sırası: NECA > 2C1A > 2CIA > L- PIA $\simeq$ CHA > D- PIA dir. Bu sıralama fare vas deferensinde bildirilmiştir. (4) A_3 olarak isimlendirilen purinoreseptör alt tipinin adenilat siklazı etkilemediği, doku-

dan transmitter açığa çıkışına karışmadığı görüşü vardır. (4) Bu reseptör tipinin kalsiyuma bağımlı proseslerin regülasyonunda etkili olduğu sanılmaktadır (13). Moleküler seviyede adenozin ve kalsiyum arasında etkileşim bildirilmiştir. (21) Tavşan aortasında adenozin ve agonisti NECA, kalsiyum influxunu inhibe etmiştir. (22) Purinlerin etki mekanizmasında kalsiyum yanında diğer iyonların rolleri de önemlidir. Purinler, membranda potasyum iyonlarına geçirgenliği artırarak sinir hücresinde hiperpolarizasyona yani hücre içinin hücre dışına göre daha negatif olmasına sebep olurlar. Böyle hücre güç uyarılır. (8,13).

Adenozin ve analogları ilk kez Phillis ve ark. (23) tarafından mikroiyoctoforezle sıçan beyin korteksine verildiğinde inhibisyon gözlenmiştir. Adenozin ve analoglarının direkt beyin içine veya periferden verilmelerinin spontan motor aktiviteyi azalttığı, güçlü sedatif etki yaptığı bildirilmiştir. (13) Bu etki A₁ reseptörleri aracılığı ile meydana gelir ve metilksantinler tarafından önlenir. (24) Purinlerin hipnotik etkileri, memeliler dahil çeşitli türlerde gözlenmiştir. Sıçanlarda adenozin agonistleri, uyku derinliğini ve REM uykusunu artırır. (13) Adenozin, omurilikte bazı nöronların aktivitesini azaltıp eksitator nörotransmitter salgılanmasını duraklatır. (5)

Adenozin, antikonvülsan etkiye sahiptir. (13,24) Kedilerin beyin korteksinde oluşturulan deneysel penisilin epilepsisi lokal veya subpial ATP ile elektrokortikogram ve korteks içi aktiviteyi azaltmış ve b6rst frekansını düşürerek epileptik aktiviteyi duraklatmıştır. (5) Epileptik aktivite ile beyinde cAMP seviyesi arasında ilişki vardır. cAMP seviyesinin artışı epileptik aktiviteyi azaltır. (5) Bu deneysel çalışmada ATP nin dönüştüğü adenozinin hücre içi cAMP seviyesini A₂ reseptörleri aracılığı ile artırdığı düşünülebilir. Kafein ve teofilin, yüksek dozlarda konvülsan etkiye sahiptirler. (13) İn vitro diğer çalışmalarda adenozinin hipokampusun piramidal hücrelerinde hem deşarj frekansını azalttığı hem de eksitator post sinaptik potansiyalin (EPSP) amplitüdünü küçülttüğü gözlenmiştir. (5)

Ksantinler, morfin analjezisini azaltırlar. (25) Hemen hemen morfin yoksunluk sendromu meydana getirirler ve morfinin respiratuar depresyon yapıcı etkisini geri çevirirler(13). Sıçanlara i.v 1-5 mg/kg morfin verildiğinde adenozin salgılanması artar. (5) Morfine bağımlı farelerde adenozin reseptör sıklığının arttığı bildirilmiştir. (13) Adenozin analogu N6 (R-izopropil adenozin) (R-PIA) nın analjezik etkisi teofilin tarafından bloke edilir fakat naloksan tarafından bloke edilmez. (13) Buradan adenozinin kendi reseptörleri ile etkileşerek analjezik etki yaptığı morfin reseptörlerini etkilemediği düşünülür.

Adenozin ve agonistleri, davranış üzerine depresif etkilidirler. (5) Depresyon tedavisinde kullanılan kronik antikonvülsif tedavi (ECT) de sıçan beyinde A₁ reseptör yoğunluğunun arttığı bildirilmiştir. (13)

Purinlerin periferik etkileri, santral sinir sistemine (SSS) göre daha fazla çalışılmıştır. Purinerjik sinir uçlarından salgılanan purin bileşiklerinin iç organların çalışmasını etkilediği sanılmaktadır.

Adenozin, kalpde negatif inotrop, negatif kronotrop ve negatif dromotrop etkilere sahiptir. (13) Purinler, böbrekler hariç bütün damar yataklarında vazolatördürler. (9) Koroner damarları genişletirler. (65) Koroner tonüsün fizyolojik regülasyonunda rolleri vardır. 10 mikro mol adenozin, kalbe verinince koroner akımı % 30 artırdığı 50 mikro mol teofilinin bu artışı % 50 azalttığı bildirilmiştir. (9) Koroner kan akımındaki artışa A_2 , sinüs düğümünde implus üretiminin supresyonu ve atrioventriküler düğümde implus iletiminin blokajın A_1 reseptörlerinin aracılık ettiği sanılmaktadır. (13) Eksojen adenozin, kardiak iletim üzerine depresör etkisinden dolayı supraventriküler ataşikardide faydalıdır (13) Atriumlar, adenozine ventriküllerden daha hassastır (26)

Adenozin, kalpde PGI₂ ve 6- keto PGF_{1x} oluşumunu stimüle eder. (9) Kalpte iskemi veya hipoksi oluşumunda endojen adenozin miktarı artar. (9) Hipoksi, iskemi veya reaktif hiperemide adenozinin faydalı olacağı açıktır. (13) Adenozin ve PGI₂, koroner akımın kolaylaşmasında ve trombositlerde antiagregant etkide sinerjik rol oynarlar. (3,9)

Kalp fonksiyonu üzerine purinlerin ve Ach nin etkileri aynı yöndedir. Her iki bileşik de negatif inotrop ve negatif kronotrop etkilere, kısaltılmış atrial transmembran potansiyaline, potasyum kanallarının aktivasyonuna ve purkinje liflerinde antiadrenerjik etkilere sahiptirler. Ancak adenozinin negatif kronotrop etkisinin indirekt olduğu bildirilmiştir. (13) Sempatik stimülasyona bağlı vazopresör cevapta kısmen (% 40) alfa (x) adrenerjik kısmen (% 60) purinerjik P_{2x} reseptörlerinin rolü olduğu bu iki reseptörün aktivasyonu ile aditif cevap olduğu gösterilmiştir. (27) Adenozin ve agonisti NECA, NA nin tavşan aortasında meydana getirdiği kontraksiyonları gevşetir. (22) Burada P_2 , reseptörlerinin aktivasyonu muhtemeldir. Diğer taraftan izoprenalin sıçan atriumunda endojen adenozinin açığa çıkışını artırır. (26). Adenozinde izoprenalin gibi betamimetiklerin kapdeki pozitif inotrop etkilerini antogonize eder. (15) Böylece adenozinin kalpde aşırı sempatik stimülasyona karşı fizyolojik bir feed back koruyucu rol oynadığı düşünülebilir.

Adenozin antagonisti teofilin, bronkodilatör olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (5,13). Astmalılarda adenozin, bronkokonstriksiyon meydana getirirken normal şahıslarda etkisizdir. (5,13). Allerji sonucu sıçanlarda mast hücrelerinden kobaylarda akciğer dokusundan histamin salınması adenozin tarafından potansiyalize edilir. Bununla birlikte adenozin, insan bazofillerinde mediatör salınımını inhibe etmiştir. (13) Adenozin, aminofilin tarafından bloke edilebilen respiratuar depresyona sebep olur. (28) Santral ve periferik verilen adenozin ve analogları, ekspirasyon zamanını uzatırlar. (13) Teofilinin antiastmatik etkisi, adenozin antagonisti olmasına bağlanmıştır. (13)

Kobay barsaklarında adrenerjik ve kolinerjik sinir iletimi bloke edildikten sonra düz kas hücresi direkt olarak uyarıldığında veya dışarıdan ATP verildiğinde kasın gevşemesine neden olan bir hiperpolarizasyon meydana gelir. Bu gevşeme kısa sürede maksimuma erişip aniden kaybolur. (1,8) Purinerjik sinirlerin, sindirim kanalında uyarılması, inhibitör kavşak potansiyali meydana getirir (5). Hücre membranının potasyum iyonuna geçirgenliği artar. (8) NA ve sempatik sinirlerin de uyarılması barsaklarda gevşeme meydana getirir. Fakat bu gevşeme, çok yavaş maksimum değere ulaşır ve bu seviyede uzun süre kalır. (8) Burada ATP ve NA, farklı reseptörler fakat aynı iyon kanallarını etkilerler. (29) Purinler, mide-barsak sisteminin normal çalışmasına katkıda bulunabilirler. Mide fundusunda gastrik asid sekresyonunu keza pankreatik sekresyonu modüle eden purinerjik reseptörler mevcuttur. (13).

Dışarıdan idrar kesesine verilen ATP veya idrar kesesine ait purinerjik sinirlerin uyarılması, çabuk sona eren hızlı bir kontraksiyona sebep olur. (8,18) Purinler, diğer damar yataklarının aksine böbrekte vazokonstriktördürler(13,18)

Adenozinin renin algılanması üzerine bifazik etkileri bildirilmiştir. Adenozin, düşük konsantrasyonlarda A₁ reseptör aktivasyonu ile renin salgılanmasını inhibe ederken yüksek konsantrasyonlarda A₂ reseptör aktivasyonu ile renin salgılanmasını stimüle eder. (30) Afferent arteriollerde her iki reseptör tipi, efferent arteriollerde ise sadece A₂ reseptör mevcudiyeti bildirilmiştir. (13)

Adenozin, böbreklerden sodyum atılımını artırır, glomerül filtrasyon hızını azaltır. Sodyum birikiminde makula densa hücrelerinden salgılanan adenozin renin salgılanmasını modül eder. (13) Ayrıca adenozin, P₁ reseptör aktivasyonu ile surrenal korteksde steroidojenin aktivasyonuna neden olur. (3)

Purinler, lipositlerde antilipolitik etkiye sahiptirler. (3) Hücre büyümesini duraklatarak büyüme ve farklılaşma olaylarının kontrolüne katkıda bulunurlar. (5) Birçok immünolojik hastalıkta lenfositlerde adenozin miktarı azalmaktadır. Buna göre bu hastalıkların meydana gelmesinde adenozin eksikliği rol oynayabilir. (5)

Sonuçta purinlerin SS de ve periferde düzenleyici, değiştirici ve kontrol edici rolleri düşünülmektedir. Bursatock'a (8) göre ATP, memelilerde bazı sinir hücrelerinde ana nörotransmitter bazı sinir hücrelerinde ko-transmitter olarak görev yapmaktadır. Ko-transmitter olduğu zaman ana transmitter maddenin salgılanmasını ve postsinaptik etkilerini presinaptik veya postsinaptik safhada düzenlenmektedir.

SUMMARY

PHARMACOLOGY OF PURINERGIC SYSTEM

In this review, the knowledge about pharmacologic properties of "non-cholinergic, non-adrenergic" purinergic system and its mediators adenosine and ATP has been presented.

KAYNAKLAR

- 1- Burnstock, G.: Purinergic nerves. *Pharmac. Rev.*, 24: 509-581, 1972.
- 2- Burnstock, G.: Neural nomenclature. *Nature, Lond.*, 229: 282-283, 1971
- 3- Kayaalp, S.O. *Tibbi Farmakoloji*, 3. baskı. Ankara, Ulucan matbaası, 1986 1978-1979.
- 4- Blakeley, A.G.H., Dunn, P.M., Petersen, S.A.: A study of the actions of P1-purinoceptor agonists and antagonist in the mouse vas deferens in vitro. *Br. J. Pharmacol.*, 94: 37-46, 1988
- 5- Marangöz, C.: Merkez ve otonom sinir sisteminde purinerjik ileti. *Doğa bilim dergisi.*, 6; sayı: 3: 95-108, 1982
- 6- Holman, M.E., Hirst, G.D.S.: Junctional transmission in smooth muscle and the autonomic nervous system, *The nervous system*, I. volume: *Cellular Biology of neurons*, Kamdel, E.R., Ed. Physiological society, Washington, 1977, p. 417-461.
- 7- Zimmerman, H.: Turnover of adenine nucleotides in cholinergic synaptic vesicles of the torpedo electric organ. *Neuroscience.*, 3: 827-836, 1978
- 8- Burnstock, G., Neurotransmitters and trophic factors in the autonomic nervous system. *J. Physiol, Lond.*, 313: 1-35, 1981.
- 9- Prokopczuk, E.K., Ciobattini, G., Wennmalm, A.: Effect of adenosine on the formation of prostacyclin in the rabbit isolated heart. *Br. J. Pharmacol.*, 94: 7121-728, 1988.
- 10- Burnstock, G., Comblett, G., Satchell, D.G., Smythe, A.: Evidence that adenosine triphosphate or a related nucleotide is the transmitter substance released by non-adrenergic inhibitory nerves in the gut. *Br. J. Pharmacol.*, 40: 668-688, 1970.
- 11- Stone, T.W.: Physiological roles for adenosine and adenosine 5- triphosphate in the nervous system. *Neuroscience.*, : 523-555, 1981.
- 12- Dunwiddie, T.V.: The physiological roles of adenosine in the central nervous system. *Int. Rev. Neurobiol.*, 27: 63-139, 1985.
- 13- Williams, M.: Purine receptors in mammalian tissues: Pharmacology and functional significance, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 27: 315-345, 1987.
- 14- Burnstock, G.: A basis for distinguishing two types of purinergic receptor, In *Cell Membrane Receptors for Drugs and Hormones: A Multidisciplinary Approach*. ed. Straub, R.W. Bolis. New York, Raven Press, 197a, pp. 107-118.

- 15- Böhm, M., Brückner, R., Neumann, J.: Adenosine inhibits the positive inotropic effect of 3-isobutyl -1- methyl x anthine in papillary muscles without effect on cyclic AMP or cyclic GMP. *Br. J. Pharmacol.*, 93: 729-738, 1988
- 16- Brunstock, 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. *Br. J. Pharmacol.*, 90: 383-391, 1987
- 17- Dunn, P.M., Blakeley, A.G.H.: Suramin: a reversible P2 purinoceptor antagonist in the mouse vas deferens. *Br. J. Pharmacol.*, 93: 243-245, 1988
- 18- Cusack, N.J., Hourani, S.M.O., Loizou, G.D., Welford, L.A.: Pharmacological effect of isopolar phosphonate analogues of ATP on P2- purinoceptors in guinea-pig taenia coli and urinary bladder. *Br. J. Pharmacol.*, 90: 791-795, 1987.
- 19- Needleman, P., Minkes, M.S., Douglas, J.R.N. Jr.: Stimulation of prostaglandin biosynthesis by adenine nucleotides, profile of prostaglandin release by perfused organs. *Circulation Res.*, 34: 455-460, 1974.
- 20- Londos, C. Wolff, T.: Two distinct adenosine-sensitive sites on adenylate cyclase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 74: 5482-5486, 1977.
- 21- Phillis, J.W., Swanson, T.H., Barraco, R.A.: Interactions between adenosine and nifedipine in the rat cerebral cortex. *Neurochem. Int.*, 6: 693-699, 1984.
- 22- Urguhart, R.A., Broadley, K.J.: The effects of adenosine and NECA upon noradrenaline and potassium contracted rabbit aorta. *Br. J. Pharmacol.*, 94: 436, 1988
- 23- Phillis, J.W., Kostopoulos, G.K., Limacher, J.J.: Depression of corticospinal cells by various purines and pyrimidines. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 52: 1226-1229, 1974.
- 24- Aram, J.A., Lodge, D., O'Shaughnessy.: Adenosine inhibits NMA receptor mediated epileptiform activity in rat cortical slices. *Br. J. Pharmacol.*, 90: 11, 1987.
- 25- Ho, I.K., Lo, H.H., Way, E.L.: Cyclic adenosine monophosphate antagonism of morphine analgesia. *J. Pharmacol, Exp. Ther.*, 185: 336-346, 1973.
- 26- Wilson, A.N.A., Broadley, K.J.: Isoprenaline responses on the guinea-pig atria and the effect of endogenous adenosine. *Br. J. Pharmacol.*, 94: 435, 1988.
- 27- Bulloch, J.M., McGrath, J.C.: Blockade of vasopressor and vas deferens responses by, B- methylene ATP in the pithed rat. *Br. J. Pharmacol.*, 89: 103-108, 1988.

- 28- Wessburg, P., Hedner, J., Hedner, T.: Adenosine mechanisms in the regulation of breathing in the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, 106: 59-67, 1985.
- 29- Byrne, N.G., Large, e.A.: The effect of , B- methylene ATP on the repolarization evoked by noradrenaline (-adrenoceptor response and ATP ih the immature rat basilar artery. *Br. J. Pharmacol.*, 88: 6-8, 1986.
- 30- Itoh, S., Carretero, O.A., Murray, R.D.: Possible role of adenosine in the macula densa mechanism of renin release in rabbits. *J. Clin Invest.*, 76: 1412-1417.