

嘌呤 P₂ 受体的分子生物学研究进展

山丽梅*, 赵艳玲, 金城, 张萍, 蔡光明, 肖小河
(解放军第302医院全军中药研究所, 北京 100039)

摘要: 嘌呤 P₂ 受体家族是目前发现的最复杂的受体家族之一, 在体内分布广泛, 功能复杂, 目前已有 7 种 P_{2X} 受体和 8 种 P_{2Y} 受体被克隆。P₂ 受体的分类和研究历史非常复杂, 随着分子生物学的发展, P₂ 受体的研究取得了明显的进展, 特别是新克隆出的 P_{2Y}₁₂, P_{2Y}₁₃ 和 P_{2Y}₁₄ 受体, 丰富了 P₂ 受体家族, 使其结构特征、药理学特性不断被揭示。本文对 P₂ 受体的研究历史、分类方法、分子结构特征和药理学特性做一概述, 并对最新报道的 P₂ 受体的相互作用以及关于 P_{2Y}₁₅ 受体的争论进行综述。

关键词: 受体, 嘌呤 P₂; 受体, 嘌呤 P_{2X}; 受体, 嘌呤 P_{2Y}

中图分类号: R962

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2007)04-0293-04

长期以来 ATP 被认为是一种储能供能物质, 1953 年 Holton 等发现神经末梢能释放 ATP, 它才作为一种神经递质被人们所认识。1972 年 Burnstock 提出了“嘌呤能神经学说”, 推测存在特异性 ATP 受体, 后被药理研究结果所证实, 并且具有重要的生理学和病理学意义。1978 年 Burnstock 总结了以往研究成果, 将 ATP 类受体命名为“嘌呤受体”(purinoceptor) 并按照激动剂的选择性分为 P₁ 和 P₂ 两大类。随着分子生物学的发展, P₂ 受体的研究取得了明显的进展, 特别是新克隆出的 P_{2Y}₁₂, P_{2Y}₁₃, P_{2Y}₁₄ 受体, 丰富了 P₂ 受体家族, 使其结构特征、药理学特性不断被揭示。本文对 P₂ 受体的研究历史、分类方法、分子结构特征和药理学特性做一概述, 并对最新报道的 P₂ 受体的相互作用以及关于 P_{2Y}₁₅ 受体的争论进行综述。

1 P₂ 受体的分类历史

1985 年 Burnstock 等^[1] 根据组织反应的类型和激动剂作用效力顺序, 将 P₂ 受体区分为 P_{2X} 和 P_{2Y} 亚型, P_{2X} 的激活导致平滑肌器官如膀胱、血管和精索产生收缩反应, 其激动剂的作用效力顺序为: α 、 β -MeATP > β 、 γ -MeATP > ATP = 2-MeSATP = ADP; P_{2Y} 的激活引起结肠系带和血管舒张反应, 激动剂的作用效力顺序则为: 2-MeSATP > ATP > α 、 β -

MeATP = β 、 γ -MeATP。后来发现在很多组织中 ATP 和 2-MeSATP 能迅速地被胞外核苷酸酶所破坏, 而此酶对 α 、 β -MeATP 无作用, 剔除此酶的降解作用, 则 2-MeSATP 和 ATP 对 P_{2X} 嘌呤受体的作用反而较 α 、 β -MeATP 要强得多。因此, 经过修正的 P_{2X} 受体激动剂作用效力顺序为: 2-MeSATP > ATP \geq α 、 β -MeATP = β 、 γ -MeATP。1986 年, Gordon 将血小板 ADP 受体定义为 P_{2T} 受体, 将肥大细胞和巨噬细胞中 ATP₄ 敏感受体定义为 P_{2Z} 受体。上世纪 90 年代又出现了四磷酸二腺苷 (diadenosinetetraphosphate, Ap₄A) 受体, 被称为 P₂₀ 受体, 另一种对 UTP 反应良好, 而对 α 、 β -MeATP 和 2-MeSATP 不敏感的受体则称之为 P_{2U} 受体。

拮抗剂苏拉明 (suramin) 对 P_{2X} 和 P_{2Y} 亚型缺乏选择性, 反应蓝-2 (reactive blue 2) 可选择性地阻断 P_{2Y} 受体, 但有效浓度范围窄且作用时间短, PPADS [pyridoxal phosphate-6-azo (benzene-2,4-disulfonic acid)] 对 P_{2X} 具有相对高的选择性, 但也不能成为良好的区分亚型的工具药。由于缺乏高度特异性的受体激动剂和拮抗剂, 一直制约着 P₂ 受体的分类研究。

2 P₂ 受体的新分类法

随着分子药理学相关研究的进展, 证实了 ATP 通过离子通道和 G 蛋白偶联两种信号系统发挥作用。此外, P_{2U}, P_{2Y1} 及 P_{2X1} 等受体的克隆成功证实 P₂ 受体具有显著的异源性, 使药理学反应与原有分类标准不一致。这促使了 P₂ 受体的命名修订, 1994 年 P₂ 受体被分为 P_{2X} 和 P_{2Y} 两大类^[2], 任何以核苷酸为激动剂的离子通道型受体的亚型均命名为 P_{2X_n}, G 蛋白偶联型受体的亚型为 P_{2Y_n}, 为避免与传统命名相混淆, 2X 和 2Y 不写成下标形式。两类受体中的各亚型则根据哺乳类 P₂ 受体结构的不同而确定。

目前已有 7 种 P_{2X} 受体蛋白序列被克隆出来 (P_{2X1} ~ P_{2X7}), 其中 P_{2X1} 受体对应于传统的 P_{2X} 受体, P_{2X7} 受体对应于传统的 P_{2Z} 受体。哺乳动物中克隆出 8 种 P_{2Y} 受体蛋白序列, 可大致分为两类: G_q 蛋白偶联型受体包括 P_{2Y1}, P_{2Y2}, P_{2Y4}, P_{2Y6} 和 P_{2Y11} 以及 G_i 蛋白偶联型受体包括 P_{2Y12}, P_{2Y13} 和 P_{2Y14}。P_{2Y} 受体的编码跳跃是由于删除了某些错误, 如 P_{2Y3} 受体是人 P_{2Y6} 受体的鸟源体, P_{2Y5}, P_{2Y7}, P_{2Y9} 和 P_{2Y10} 受体并非核苷酸受体, 而从非洲蟾蜍神经板上克隆的 P_{2Y8} 受体由于不属于哺乳类动物受体而未被国际药理联合会承认。P_{2Y1} 受体对应于传统的 P_{2Y} 受体, P_{2Y2} 受体对应于 P_{2U} 受体, P_{2Y4} 和 P_{2Y6} 受体对应于啮齿类受体, P_{2Y12} 受体对应于 P_{2T} 受体。

收稿日期: 2006-07-31 接受日期: 2006-12-18

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30300420)

作者简介: 山丽梅, 女, 医学博士, 主要从事心血管药理学研究。

* 联系作者 E-mail: slm0909@yahoo.com.cn Tel: (010)

66933325 Fax: (010)63850781

3 P2X 受体分子结构及药理学特性

P2X 受体是三大类离子通道受体家族之一,由 379 ~ 595 个氨基酸组成,有两个跨膜结构域和位于胞内的 N 端和 C 端。翻译后修饰包括糖基化和磷酸化。保守序列主要位于胞外环结构,已克隆的 P2X₁ ~ P2X₇ 受体都含有 10 个保守的半胱氨酸残基,14 个保守的甘氨酸残基和 2 ~ 6 个潜在的 N 连接糖基化位点。胞外环结构是 ATP 结合位点,其中组氨酸残基介导 pH 调节 P2X 受体并形成金属离子结合位点,这些金属离子主要包括细胞外的质子和一些二价阳离子。7 种 P2X 受体都存在失敏性,不同的受体亚型失敏时限不同,例如 P2X₁ 和 P2X₃ 受体为快失敏受体,失敏时间为 1/1000 s, P2X₂, P2X₄, P2X₅, P2X₆ 和 P2X₇ 受体为慢失敏受体,失敏时间为 1/10 ~ 1 s,是快失敏受体的 100 ~ 1000 倍。

P2X 受体是通过蛋白质构型的改变直接控制内在的离子通道状态的,不需经过膜和胞内信号转导过程,对 Na⁺, K⁺, Cs²⁺ 和 Ca²⁺ 这样的小阳离子为非选择性通透。P2X₁ 受体为阳离子选择性离子通道受体,胞外 Ca²⁺ 浓度对它几乎没有抑制作用,但胞外酸化则明显抑制该受体活性。P2X₁ 受体作为快失敏受体,当激动剂大于 1 μmol·L⁻¹ 时快速失敏,但复敏需要 100 ms。P2X₂ 受体是 Ca²⁺ 通透性受体,细胞外二价阳离子对该受体的作用表现为:首先关闭开放的离子通道, Ca²⁺ 作用的 EC₅₀ 值为 5 mmol·L⁻¹, 其阳离子作用强度为 Mn²⁺ > Mg²⁺ > Ca²⁺ > Ba²⁺; 其次,减少可能开放的离子通道, Ca²⁺ 作用的 EC₅₀ 值为 1.3 mmol·L⁻¹, 其阳离子作用强度为 Ca²⁺ > Mg²⁺ > Ba²⁺ > Mn²⁺。P2X₃ 受体为阳离子选择性离子通道,ATP 在 30 ~ 300 nmol·L⁻¹ 的低浓度就可引起持续几秒钟的离子流,但 30 μmol·L⁻¹ 的 ATP 将会使 P2X₃ 受体失敏 100 ms。P2X₄ 受体可被 ATP 激活,但不能被 α、β-MeATP 激活,当 ATP 作用时间短时, P2X₄ 受体类似于阳离子选择性离子通道受体, Ca²⁺ 通透性高,当 ATP 作用时间持续几秒时, P2X₄ 受体会对更大的组织阳离子(如 N 甲基-D-葡聚糖)通透。P2X₅ 受体表现为很低的失敏性,不能被 α、β-MeATP 所激活,苏拉明和 PPADS 可拮抗其活性。P2X₆ 受体表达在卵母细胞或 HEK293 细胞株上时,不能被 ATP 所激活。P2X₇ 受体与 ATP 结合后,可诱发细胞膜的超极化,引起细胞 Ca²⁺ 内流,多数情况下细胞膜可通过 900 u 大小的分子,细胞的通透性受 Ca²⁺ 浓度和钙螯合剂的双重控制。P2X₇ 受体在 ATP 浓度大于 100 μmol·L⁻¹ 时才被激活, BzATP[3'-O-(benzoyl-4-benzoyl)-ATP] 对 P2X₇ 受体的敏感性比 ATP 高 10 ~ 30 倍,在拮抗剂的选择方面,卡米达佐(calmidazolium, IC₅₀ = 10 nmol·L⁻¹) > PPADS (IC₅₀ = 3 μmol·L⁻¹) > NE297 (IC₅₀ = 10 μmol·L⁻¹) > 苏拉明 (IC₅₀ > 300 μmol·L⁻¹)。

1998 年 Nicke 等^[3] 研究首次发现, P2X₁ 和 P2X₃ 能够形成稳定的异源性三聚体结构,这是配体门控离子通道的新的结构类型,进一步的研究表明,它们还能够形成稳定的多亚基结构。此后,又报道了 P2X_{1/5}, P2X_{2/3}, P2X_{4/6}, P2X_{2/6}, P2X_{1/2} 和 P2X_{1/4} 分别能够形成三聚体或多聚体亚基结

构^[4-6]。到目前为止,只有 P2X₇ 受体不能与其他亚型受体形成异源多聚体结构。将 P2X₁ 和 P2X₂ 受体共表达在爪蟾卵母细胞上,形成了同源和异源性多聚体,采用膜片钳技术研究发现,异源三聚体结构是由 1 个 P2X₁ 受体和 2 个 P2X₂ 受体组成的。采用同样的研究方法发现, P2X₁ 和 P2X₃ 形成的异源性三聚体结构是由 1 个 P2X₂ 受体亚基和 2 个 P2X₃ 受体亚基组成的^[7]。正是受体亚基的多样化组合,使 P2X 受体能够在机体不同组织器官完成不同的功能。

4 P2Y 受体分子结构及药理学特性

P2Y 受体基因序列上没有内含子(P2Y₁₁ 受体除外),由 308 ~ 379 个氨基酸组成,糖基化后相对分子质量为 41 ~ 53 ku,是一种典型的 G 蛋白偶联受体,含有 7 个跨膜结构域(transmembrane domain, TMD), N 端在胞外, C 端在胞内。点突变研究发现, TMD3 中的 H121 氨基酸残基位点、TMD6 中的 H266 和 K269 氨基酸残基位点以及 TMD7 中的 R299 氨基酸残基位点可能影响配体选择性。P2Y 受体磷酸化位点一般位于 IL3 (intracellular loop) 和 C 端,有酪氨酸蛋白激酶作用基序(E/S)ST(S/T)EX(K/R),其中 Ser2333 和 Ser2334 可能参与了激动剂引起的 P2Y 受体磷酸化。

根据各亚基的结构特点, P2Y 受体又区分为两大类: G_q 蛋白偶联型受体(P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆, P2Y₁₁, P2Y₁₅) 和 G_i 蛋白偶联型受体(P2Y₁₂, P2Y₁₃, P2Y₁₄)。激活 P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄ 和 P2Y₆ 受体可通过激活与之偶联的 G_{q/11} 蛋白激活磷脂酶 C (PLC), 催化底物肌醇二磷酸, 产生肌醇三磷酸, 引起细胞内钙储库的释放。P2Y₂ 受体可通过三种方式激活不同的酶产生效应: ①与 G_{αq/11} 蛋白偶联激活 PLC-β₁; ②与 G_{αβ}β_{1,2} 蛋白偶联激活 PLC-β₃; ③与 G_o 蛋白偶联激活趋化反应。P2Y₁₁ 受体可同时与 G_{q/11} 和 G_s 蛋白偶联, 分别激活 PLC 和腺苷酸环化酶。P2Y₁₂ 受体与 G_{αi} 蛋白偶联激活磷脂酰肌醇 3 激酶、RhoA 以及 RhoA 激酶。

不同亚型受体对激动剂的反应不同, 主要对 ADP 和 ATP 敏感而对 UDP 和 UTP 不敏感的受体包括 P2Y₁, P2Y₁₁, P2Y₁₂ 和 P2Y₁₃; 对 UDP 和 UTP 敏感而对 ADP 和 ATP 不敏感的受体包括 P2Y₄ 和 P2Y₆; 对嘌呤和嘧啶类核苷酸都反应的受体包括 P2Y₂ 和啮齿类动物的 P2Y₄ 受体; P2Y₁₄ 受体对糖基化 UDP 和 UTP 敏感。

P2Y 受体各亚型之间的同源性仅有 21% ~ 57%, 同一亚型受体在不同种属中也存在很大差异。P2Y₁₂ 受体与同在血小板上表达的 P2Y₁ 受体的同源性只有 17%, 低同源性是 P2Y₁₂ 受体迟迟才被发现的的重要原因。哺乳动物的 P2Y₁₃ 受体与小鼠 P2Y₁₃ 受体有 75% 同源, 与 P2Y₁₂ 和 P2Y₁₄ 受体的同源性分别为 45% 和 43%, 与其他 P2Y 受体差别更大。P2Y₁₄ 受体与 P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆ 和 P2Y₁₁ 受体在结构上相似, 但同源性仅有 18% ~ 45%, 且主要集中在 7 个跨膜区。目前研究 P2Y 受体的方法很多, 如基因敲除、膜片钳、PCR 和定点突变等, 但最终确定一个受体的分类学依据仍需要经典的药理学方法。缺乏高度特异的激动剂和拮抗剂限制了人们对 P2Y 受体的认识, 制约了研究的进一步深入。

5 与其他受体的相互作用

近几年来,越来越多的证据表明细胞膜上不同类型的受体之间是存在相互作用的。尤其是P2受体与其他类型受体存在着广泛的相互作用。在哺乳动物细胞膜上存在3类配体门控离子通道受体:①半胱氨酸环类离子通道受体,主要包括乙酰胆碱受体、GABA受体、5-羟色胺受体和甘氨酸受体;②谷氨酸门控离子通道受体,主要包括AMPA受体和NMDA受体;③ATP门控离子通道受体,也就是P2X受体。这3类受体无论在基因序列还是在拓扑结构都不存在任何相似处,因此推测他们在神经元和突触处将执行不同的功能。但是分子生物学和功能学研究证实P2X受体的许多亚型与另两类离子通道受体存在多重相互作用。2001年Sokolova等^[8]首次报道,在大鼠背根神经结的神经元上激活GABA_B受体可调控P2X₃受体的功能;2003年Gomez-Villafutertes等^[9]又补充报道在大鼠中脑突触体上也存在这种调控现象。2003年Battaglia等^[10]报道,在激活P2X₃受体可引起背根神经结的神经元胞浆膜上 ephrinB 配体的重新分布。2004年Alloisio等^[11]的研究表明,腺苷受体(A受体)与P2Y₁, P2Y₂和P2Y₄受体之间也存在相互作用,在培养的星形胶质细胞上共同调控细胞内Ca²⁺浓度。2005年Khakh等^[12]的研究表明,尼古丁受体与P2X受体之间也存在密切的功能交互作用,在活体细胞质膜上特定位置,P2X₂受体和尼古丁α4β2受体共同形成伙伴式分子结构,受体激活时相互作用共同完成生物功能。2005年Ase等^[13]的研究表明,在心血管系统和消化系统的平滑肌细胞上,激活5-HT_{2A}受体会通过加速P2X₁受体复敏时程来调控P2X₁受体功能。在豚鼠离体回肠功能实验中,ATP和NE具有协同作用,表现为ATP的浓度不影响NE诱发的收缩效应,而NE却浓度依赖性地增强ATP诱发的收缩效应。2006年Song等^[14]的最新研究表明,在海马神经系统同样存在ATP和NE协同作用调控加压素的释放。2006年Zhao等^[15]也报道,A_{2A}受体和P2受体相互作用调控脑垂体激素的释放和分泌。正是P2受体的这种与其他受体之间广泛的相互作用,使得只有15种亚型的P2受体能够完成复杂的神经系统、心血管系统、免疫系统以及内分泌系统中多达385种生物功能。一直困扰学者的P2受体功能的复杂多样性终于有了较合理的解释。

6 P2Y₁₅受体

2002年Zhang等^[16]证明孤儿受体GPR86/GPR94就是P2Y₁₃受体;2003年,Abbraccio等^[17]将孤儿受体GPR105(葡萄糖-UDP受体)命名为P2Y₁₄受体;2004年Inbe等^[18]又将孤儿受体GRP80/GRP99命名为P2Y₁₅受体,人们已认同G蛋白偶联型孤儿受体与P2Y受体之间存在一定的序列同源性。然而,2005年,国际药理学联盟(International Union of Pharmacology, IUPHAR)正式将P2Y₁₅受体剔出P2Y受体家族^[19]。

Inbe等^[18]研究发现,在HEK293细胞上转染并稳定表达GRP80/GRP99受体蛋白,AMP和腺苷能够选择性激活该受

体蛋白,因此将GRP80/GRP99命名为P2Y₁₅受体。该研究的主要结论包括以下几点:①GRP80/GRP99受体蛋白被激活后主要介导Ca²⁺动员和cAMP形成;②在转染的细胞上只有腺苷和AMP能够诱发Ca²⁺内流效应;③HEK293细胞转染相同的载体结构,腺苷和AMP不再诱发Ca²⁺内流效应;④非转染的HEK293细胞在腺苷的作用下只引起cAMP形成,但AMP无反应。

将孤儿受体GRP80/GRP99鉴定为腺苷和AMP受体让人产生怀疑主要有两个方面:①该蛋白在系统发育学方面与同类A受体的蛋白序列差异显著;②有研究表明,孤儿受体GRP99转染表达于卵母细胞或CHO细胞系上对AMP等核酸类物质无任何反应。因此,IUPHAR组织的P2Y受体分会对P2Y₁₅受体进行了详细研究和分析,最终决定否决其为P2Y受体家族成员,其原因如下:①HEK293细胞内源性的表达A₁, A_{2A}, A_{2B}以及P2Y受体,在该细胞上研究新的受体不能得出确切的结论;②以往的研究结果表明,A₁受体和P2Y₁能够形成异源多聚体结构,这将导致A₁受体能够结合ADP并产生生物效应;因此转染了GRP80/GRP99的HEK293细胞对腺苷和AMP的反应有可能是GRP80/GRP99与内源性的P2Y受体或A_{2B}受体形成异源多聚体而使内源性的嘌呤受体具备了新的生物学特点;③有研究表明将GRP80/GRP99转染到CHO、COS或HEK293亚克隆细胞上,腺苷和AMP不会产生任何生物效应;④GRP80/GRP99转染到COS-7细胞上,ATP,ADP,UTP,UDP和葡萄糖-UDP不会产生任何生物效应。

为了避免P2Y受体命名混乱,IUPHAR组织决定P2Y₁₅受体的命名今后将不再使用,如果新发现了P2Y受体家族的新成员将以P2Y₁₆受体来命名。

7 参考文献:

- [1] Burnstock G, Kennedy C. Is there a basis for distinguishing two types of P2-purinoceptor [J]? *Gen Pharmacol*, 1985, **16**(5): 433-440.
- [2] Abbraccio MP, Burnstock G. Purinoceptors: are there families of P2X and P2Y purinoceptors [J]? *Pharmacol Ther*, 1994, **64**(3):445-475.
- [3] Nicke A, Baumert HG, Rettinger J, Eichele A, Lambrecht G, Mutschler E, et al. P2X₁ and P2X₃ receptors from stable trimers: a novel structural motif of ligand-gated ion channels [J]. *EMBO J*, 1998, **17**(11):3016-3028.
- [4] King BF, Townsend-Nicholson A, Wildman SS, Thomas T, Spyer KM, Burnstock G. Coexpression of rat P2X₂ and P2X₆ subunits in *Xenopus* oocytes [J]. *J Neurosci*, 2000, **20**(13): 4871-4877.
- [5] Brown SG, Townsend-Nicholson A, Jacobson KA, Burnstock G, King BF. Heteromultimeric P2X_{1/2} receptors show a novel sensitivity to extracellular pH [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, **300**(2):673-680.
- [6] Nicke A, Kerschensteiner D, Soto F. Biochemical and functional evidence for heteromeric assembly of P2X₁ and P2X₄ subunits [J]. *J Neurochem*, 2005, **92**(4):925-933.

- [7] Jiang LH, Kim M, Spelta V, Bo X, Surprenant A, North RA. Subunit arrangement in P2X receptors[J]. *J Neurosci*, 2003, **23**(26):8903–8910.
- [8] Sokolova E, Nistri A, Giniatullin R. Negative cross talk between anionic GABA_A and cationic P2X ionotropic receptors of rat dorsal root ganglion neurons[J]. *J Neurosci*, 2001, **21**(14):4958–4968.
- [9] Gomez-Villafuertes R, Pintor J, Gualix J, Miras-Portugal MT. GABA_B receptor-mediated presynaptic potentiation of ATP ionotropic receptors in rat midbrain synaptosomes[J]. *Neuropharmacology*, 2003, **44**(3):311–323.
- [10] Battaglia AA, Sehayek K, Grist J, McMahon SB, Gavazzi I. EphB receptors and ephrin-B ligands regulate spinal sensory connectivity and modulate pain processing[J]. *Nat Neurosci*, 2003, **6**(4):339–340.
- [11] Alloisio S, Cugnoli C, Ferroni S, Nobile M. Differential modulation of ATP-induced calcium signalling by A₁ and A₂ adenosine receptors in cultured cortical astrocytes[J]. *Br J Pharmacol*, 2004, **141**(6):935–942.
- [12] Khakh BS, Fisher JA, Nashmi R, Bowser DN, Lester HA. An angstrom scale interaction between plasma membrane ATP-gated P2X₂ and $\alpha_4\beta_2$ nicotinic channels measured with fluorescence resonance energy transfer and total internal reflection fluorescence microscopy[J]. *J Neurosci*, 2005, **25**(29):6911–6920.
- [13] Ase AR, Raouf R, Belanger D, Hamel E, Seguela P. Potentiation of P2X₁ ATP-gated currents by 5-hydroxytryptamine 2A receptors involves diacylglycerol-dependent kinases and intracellular calcium[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, **315**(1):144–154.
- [14] Song Z, Sladek CD. Site of ATP and phenylephrine synergistic stimulation of vasopressin release from the hypothalamo-neurohypophyseal system[J]. *J Neuroendocrinol*, 2006, **18**(4):266–272.
- [15] Zhao LF, Iwasaki Y, Oki Y, Tsugita M, Taguchi T, Nishiyama M, et al. Purinergic receptor ligands stimulate pro-opiomelanocortin gene expression in AtT-20 pituitary corticotroph cells[J]. *J Neuroendocrinol*, 2006, **18**(4):273–278.
- [16] Zhang FL, Luo L, Gustafson E, Palmer K, Qiao X, Fan X, et al. P2Y₁₃: identification and characterization of a novel G α h-coupled ADP receptor from human and mouse[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, **301**(2):705–713.
- [17] Abbracchio MP, Boeynaems JM, Barnard EA, Boyer JL, Kennedy C, Miras-Portugal MT, et al. Characterization of the UDP-glucose receptor (re-named here the P2Y₁₄ receptor) adds diversity to the P2Y receptor family[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, **24**(2):52–55.
- [18] Inbe H, Watanabe S, Miyawaki M, Tanabe E, Encinas JA. Identification and characterization of a cell-surface receptor, P2Y₁₅, for AMP and adenosine[J]. *J Biol Chem*, 2004, **279**(19):19790–19799.
- [19] Abbracchio MP, Burnstock G, Boeynaems JM, Barnard EA, Boyer JL, Kennedy C, et al. The recently orphanized GPR80 (GPR99) proposed to be the P2Y₁₅ receptor is not a genuine P2Y receptor[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, **26**(1):8–9.

Progress in molecular studies of P2 purinoceptors

SHAN Li-Mei*, ZHAO Yan-Ling, JIN Cheng, ZHANG Ping, CAI Guang-Ming, XIAO Xiao-He
(PLA Institute of Chinese Materia Medica, No. 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

Abstract: The family of purinergic P2 receptors is one of the most complicated receptor families at present. P2 receptors are widely distributed and have the high level of complexity functions. They are represented by 7 ionotropic P2X and 8 metabotropic P2Y receptors. The research and classification history of P2 receptors are so complicated. Along with the development of molecular biological techniques, P2Y₁₂, P2Y₁₃ and P2Y₁₄ receptors have been cloned recent years. This resulted in further investigating of novel molecular structure and novel pharmacological characteristics of P2 receptors. This paper summarized the research history, classifica-

tion, molecular structure and pharmacological characteristics of P2 receptors. The newly characteristics of the P2 receptors cross talking and the dispute about P2Y₁₅ receptor are also been summed up here.

Key words: receptors, purinergic P2; receptors purinergic P2X; receptors, purinergic P2Y

Foundation item: The project supported by National Natural Science Foundation of China (30300420)

* Corresponding author.

(本文编辑 董立春)