

1 Einleitung

1.1 Liganden-gesteuerte Ionenkanäle

Liganden-gesteuerte Ionenkanäle sind Transmembranproteine und spielen eine zentrale Rolle bei zahlreichen biologischen Prozessen wie beispielsweise der Nervenaktivität oder der Muskelkontraktion. Dabei sind sie in fast allen lebenden Zellen vorhanden, welche ein Membranpotential über eine Plasmamembran ausbilden. Die Veränderung des Membranpotentials, welche Neurone zur Kommunikation innerhalb und zwischen den Zellen nutzen, wird durch Ionenströme verursacht. Da der Ionentransport über eine apolare Lipid-Doppelschicht eine immens hohe Energiebarriere darstellt, müssen hoch spezialisierte Transmembranproteine – die Ionenkanäle – diesen Transport ermöglichen. Dabei arbeiten sie hochselektiv. Sie können nicht nur zwischen Anionen und Kationen unterscheiden, sondern können auch selektiv für bestimmte ein- oder zweiwertige Kationen wie beispielsweise Na^+ , K^+ oder Ca^{2+} permeabel sein. Durch Änderung des Membranpotentials oder durch Bindung eines spezifischen Liganden kann der Ionenkanal sich öffnen und somit gezielt auf äußere Signale reagieren. Entsprechend der Art des Öffnungssignals unterscheidet man zwei Hauptklassen von Ionenkanälen: spannungsabhängige Kanäle (VGICs, voltage-gated ion channels) und ligand-gesteuerte Ionenkanäle (LGICs, ligand-gated ion channels).

Die Einteilung der LGICs in verschiedene Superfamilien erfolgte anhand der Aminosäuresequenzen der klonierten Ionenkanäle. Es sind folgende drei große Klassen von ligandengesteuerten Ionenkanälen bekannt:

1. Die Familie der ionotropen Glutamat-Rezeptoren (GluR) (Hollmann and Heinemann, 1994)
2. Die Familie der nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren; welche die nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR), die Glycin-Rezeptoren (GlyR), die GABA_A -Rezeptoren (GABA_A) und die 5-HT₃-Serotonin-Rezeptoren umfasst (Ortells and Lunt, 1995).
3. Die Familie der ATP-gesteuerten Purin-Rezeptoren (P2X) (North, 1996)

Die drei Rezeptorenfamilien unterscheiden sich hierbei nicht nur in ihrer primären Aminosäuresequenz, sondern besitzen auch unterschiedliche Sekundär-, Tertiär- und Quartärstrukturen (Abb. 1-1).

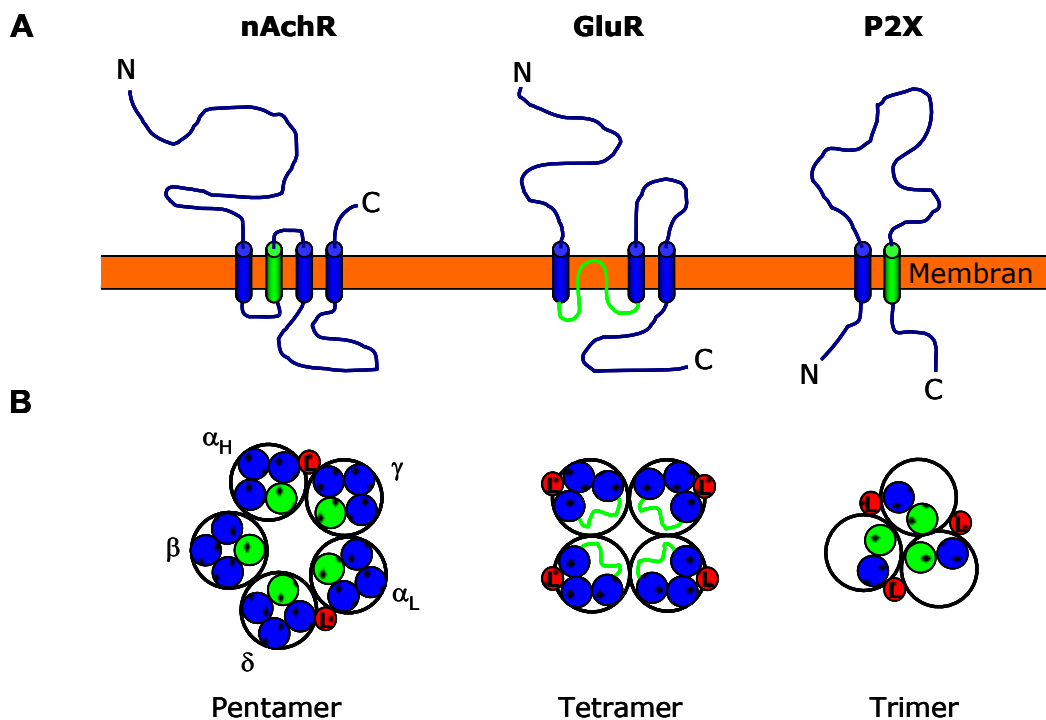


Abb. 1-1: Topologie einzelner Rezeptoruntereinheiten und Quartärstruktur der drei großen Klassen ligandengesteuerter Ionenkanäle. (A) Struktur einzelner nAChR-, GluR- und P2X-Untereinheiten; N und C bezeichnen dabei den Amino- und Carboxyl-Terminus der Untereinheit. (B) Quartärstruktur der Rezeptoren aus den einzelnen Rezeptorfamilien bestehen aus den jeweiligen Untereinheiten. L bezeichnet die Bindungstaschen der Liganden für den jeweiligen Rezeptor.

Wie in Abb. 1-1 zu sehen ist, besitzen Rezeptoren, welche zu derselben Rezeptorfamilie gehören, ähnliche Transmembransegmente und eine ähnliche Quartärstruktur. So bestehen die Rezeptoren der nAChR-Familie aus fünf Untereinheiten (Pentamere) (Hucho et al., 1986; Unwin, 2005; Smit et al., 2003; Hilf and Dutzler, 2008), die Glutamat-Rezeptoren aus vier Untereinheiten (Tetramere) (Laube et al., 1998; Sine and Engel, 2006) und die P2X-Rezeptoren, wie durch unsere Arbeitsgruppe erstmals gezeigt werden konnte, aus drei Untereinheiten (Trimere) (Nicke et al., 1998; Aschrafi et al., 2004). Die Liganden-Bindungs-Kernstruktur und der Mechanismus der Aktivierung und Desensitivierung konnten für die GluR-Rezeptoren durch Röntgenkristalluntersuchungen gezeigt werden (Gouaux, 2004). Für die Gruppe der P2X-Rezeptoren gibt es bis heute keine Kristallstruktur. Bisher konnte durch Überexpression mittels des Sf9-Baculovirus-Expressionssystem und Reinigung des Ratten-P2X₂-Rezeptors mittels Einzel-Partikel-Analyse im Elektronenmikroskop eine trimere Struktur für rP2X₂-Rezeptoren bestätigt werden (Mio et al., 2005). Weitere Evidenz für eine trimere Struktur konnte durch Raster-Kraft-Mikroskopie an rekombinant exprimierten rP2X₂-Rezeptoren gezeigt werden (Barrera et al., 2005b).

1.2 Purinerge Rezeptoren

Purinerge Rezeptoren wurden erstmals 1976 beschrieben, wobei sie zwei Jahren später aufgrund pharmakologisch funktioneller Daten in zwei Klassen eingeteilt wurden: P1-Rezeptoren für Adenosin und P2-Rezeptoren für ATP/ADP als endogenem Liganden (Burnstock, 1978). Für die P1-Rezeptoren wurden bisher vier Isoformen kloniert: A₁, A_{2A}, A_{2B} und A₃. Dabei sind alle Adenosin-P1-Rezeptoren G-Protein-gekoppelte (metapotrope) Rezeptoren, für die einige spezifische Agonisten und Antagonisten verfügbar sind (Ralevic and Burnstock, 1998).

Eine weitere Aufteilung der P2-Rezeptoren in P2Y- und P2X-Rezeptoren fand 1985 auf Basis der unterschiedlichen Pharmakologie der Subtypen statt (Burnstock and Kennedy, 1985). Somit werden die P2-Rezeptoren aufgeteilt in die P2Y-Rezeptorfamilie, welche aus G-Protein gekoppelten Rezeptoren besteht und in die P2X-Rezeptorfamilie, welche ligandengesteuerten Ionenkanälen repräsentieren (Webb et al., 1993; Valera et al., 1994). Es gibt acht klonierte Subtyp-Untereinheiten in der P2Y-Rezeptorfamilie und sieben klonierte Subtyp-Untereinheiten in der P2X-Rezeptorfamilie, welche funktionell beschrieben sind (Burnstock, 2004b).

1.3 P2X-Rezeptoren

1.3.1 ATP als endogener Ligand für P2X-Rezeptoren

Schon 1972 wurde erstmals postuliert, dass es eine Nukleotid-vermittelte Neurotransmission in Form von extrazellulärem ATP gibt (Burnstock, 1972). Jedoch dauerte es ca. 20 Jahre, bis diese Aussage allgemein akzeptiert wurde (Abbraccio and Burnstock, 1994). Die Hypothese damals war, dass der Transmitter, der die nicht-adrenergen und nicht-cholinergen (NANC) Wirkungen an der glatten Muskulatur des Gastrointestinal-Traktes und der Blase vermittelt, ATP ist. Da ATP als ubiquitäres Molekül in nahezu allen Zellen vorhanden ist und es dort als Energiequelle genutzt wird, war es schwer vorstellbar, dass dieses Molekül als Neurotransmitter fungiert. Die Hypothese war, dass eine einzelne Nervenzelle in der Lage ist, mehr als nur einen Neurotransmitter in Form einer Kotransmission freizusetzen (Burnstock, 1976). In den 1980er Jahren konnte die sympathische Kotransmission von Noradrenalin und ATP in verschiedenen Blutbahnen wie auch im *Vas deferens* elektrophysiologisch gezeigt werden (Sneddon and Burnstock, 1984; Burnstock and Warland, 1987; Fedan et al., 1981; von, I and Starke, 1991). Später konnte zusätzlich die Kotransmission von Acetylcholin und ATP in parasymphatischen Nerven der Harnblase gezeigt werden (Rocha et al., 2001).

Es hat sich gezeigt, dass die Kotransmission von Neurotransmittern eher die Regel als die Ausnahme ist: so wurde bisher in allen untersuchten peripheren sowie zentralen Nerven eine Kotransmission von ATP - obgleich mit unterschiedlicher physiologischer Relevanz - gefunden (Burnstock, 2004a).

1.3.2 Struktur der P2X-Rezeptoren

Die sieben identifizierten P2X-Rezeptor-Isoformen (P2X₁-P2X₇) reichen in der Gesamtlänge der Aminosäurenkette von 388 Aminosäuren (hP2X₄) bis 595 Aminosäuren (hP2X₇) und können sowohl homomere als auch heteromere Ionenkanäle ausbilden (Brake et al., 1994; Valera et al., 1994; North, 2002). Alle Untereinheiten verfügen über zwei hydrophobe Transmembransegmenten (TM1 und TM2), welche durch eine ca. 280 Aminosäuren große extrazelluläre Schleife verbunden sind (Newbolt et al., 1998). Durch Glykosylierungsexperimente mit artifiziell eingefügten N-Glykosylierungssequenzen in der vermuteten Ektodomäne konnte herausgefunden werden, dass sowohl das aminotermiale-Ende (N-Terminus) als auch das carboxylterminale-Ende (C-Terminus) der Untereinheiten auf der gleichen Seite und intrazellulär lokalisiert sein müssen (Torres et al., 1998b) (Abb. 1-2).

Die N-terminale Domäne bis zur ersten Transmembranregion umfasst ca. 30 Aminosäuren (Nummerierung bezieht sich auf die rP2X₁-Untereinheit) und besitzt in der sonst schwach konservierten Domäne eine konservierte postulierte Proteinkinase C (PKC)-Phosphorylierungsstelle (Y-X-T), welche Einfluss auf das Desensibilisierungsverhalten des Rezeptors nimmt (Ennion and Evans, 2002b; Liang et al., 2005; Boue-Grabot et al., 2000; Franklin et al., 2007).

Die C-terminale Endodomäne ab der zweiten Transmembranregion ist die am wenigsten konservierte Region der verschiedenen P2X-Isoformen. Die Länge der Domäne variiert zwischen 25 Aminosäuren (rP2X₆-Untereinheit) und 237 Aminosäuren (rP2X₇-Untereinheit) (Legende Abb.1-3 siehe nächste Seite

Abb. 1-3). Dabei ist davon auszugehen, dass diese Domäne Subtyp-spezifische Funktionen übernimmt. Das Aminosäuresequenzmotiv Y-X-X-X-K in der Nähe der zweiten Transmembranregion wird zur effizienten Oberflächenexpression und Stabilisierung von P2X-Rezeptoren benötigt und ist unter allen P2X-Isoformen komplett konserviert (Chaumont et al., 2004). Einige Aminosäuren der C-terminalen Endodomäne sind auch für die Internalisierung von P2X-Rezeptoren verantwortlich und somit für die funktionelle Regulierung der P2X-Rezeptoren an Zelloberfläche von Bedeutung (Bobanovic et al.,

2002;Royle et al., 2002). So ist die C-terminale Domäne auch bei der Kanalporenbildung sowie dem Gating beteiligt (Boldt et al., 2003;Eickhorst et al., 2002;Becker et al., 2008). Durch Affinitätsreinigung und massenspektroskopische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der rP2X₇-Rezeptor vermutlich über seine lange zytoplasmatische C-terminale Domäne mit mindestens elf weiteren Proteinen interagiert und einen Signalkomplex bildet, der zur schnellen Neuordnung des Zytoskeletts (*Membrane Blebbing*) führt (Kim et al., 2001). In unserer Arbeitsgruppe konnte eine Tubulin-Interaktions-Domäne in einer prolinreichen C-terminalen Region des rP2X₂-Rezeptors identifiziert werden (Gendreau et al., 2003).

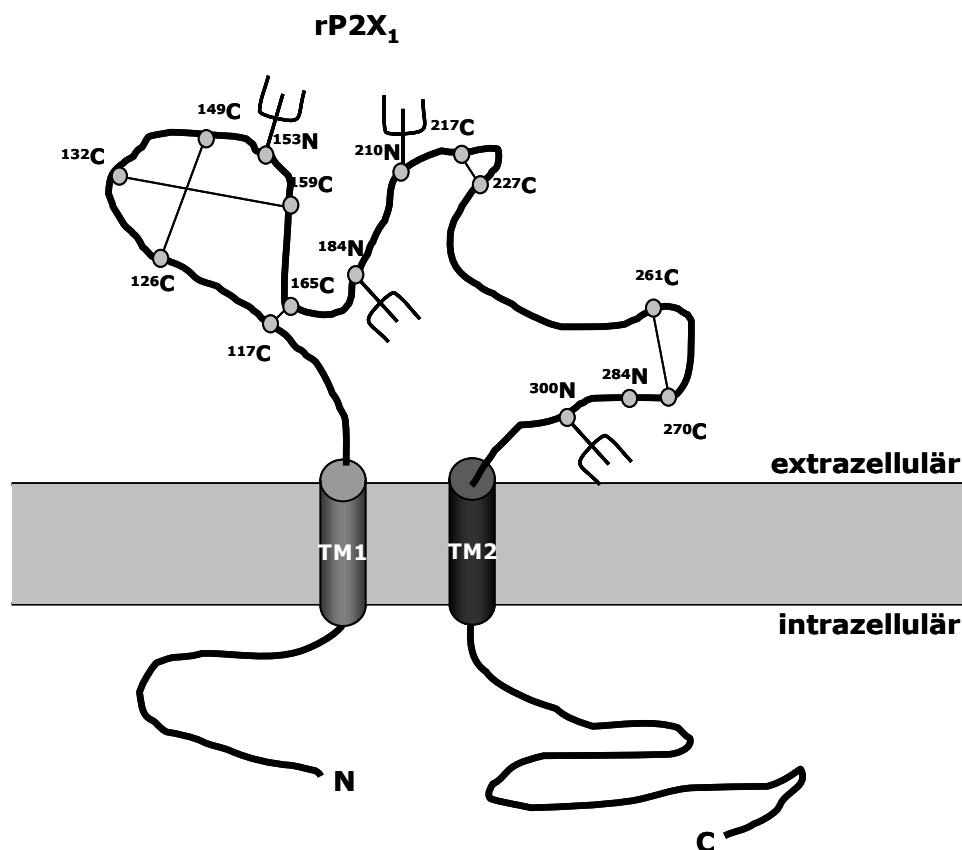


Abb. 1-2: Vorhergesagte Membrantopologie einer Ratten-P2X₁-Rezeptoruntereinheit. Dabei bezeichnet TM1 und TM2 die zwei hydrophoben Transmembransegmente; N und C bezeichnen das aminoternale und das carboxyterminale Ende des Polypeptids. In der Ektodomäne sind die Cysteine (C), welche an den Disulfidbrücken beteiligt sind, durch Kreise hervorgehoben. Asparagine (N), welche N-glykosyliert werden, sind ebenfalls durch Kreise markiert. ²⁸⁴N wird aufgrund eines Prolins in +4 Position nicht glykosyliert (Rettinger et al., 2000a).

In der extrazellulären Schleife der P2X-Untereinheiten sind zehn Cysteine vorhanden, welche in der Lage sind, fünf Disulfidbrücken auszubilden (Ennion and Evans, 2002a;Clyne et al., 2002) (Abb. 1-3). Diese Cysteine scheinen eine wichtige Rolle für die strukturelle Stabilität der Untereinheiten zu spielen, und sind durch alle P2X-Isoformen hindurch konserviert vorhanden. Vorhersagen zur Sekundärstruktur haben ergeben, dass die zweite Hälfte der extrazellulären Schleife homologe Sequenzen zur kristallisierten katalytischen Domäne von

Klasse II Amino-acetyl-tRNA Synthetasen aufweist und eine β -Faltblattstruktur einnehmen könnte (Freist et al., 1998; Yan et al., 2005). P2X-Rezeptoruntereinheiten werden an verschiedenen Position an den Sequenzmotiven Asn-X-Ser, Asn-X-Thr, oder Asn-X-Cys (wobei X eine beliebige Aminosäure außer Prolin darstellt) kotranslational in der Ektodomäne N-glykosyliert (Torres et al., 1998a; Rettinger et al., 2000a) (Abb. 1-3). Dabei konnte für die rP2X₁-Untereinheit gezeigt werden, dass nur vier der fünf mögliche N-Glykosylierungsstellen verwendet werden (Nicke et al., 1998). Einige Mutagenese-Experimente haben gezeigt, dass die ATP-Bindungsstelle in der postulierten Ektodomäne liegt (Roberts and Evans, 2004; Ennion et al., 2000; Jiang et al., 2000). Neuere Studien haben gezeigt, dass die zur ATP-Bindungsstelle beteiligten Aminosäuren aus zwei benachbarten Untereinheiten stammen und die Bindungsstelle somit zwischen zwei Untereinheiten liegen muss (Marquez-Klaka et al., 2007; Roberts and Evans, 2007).

Die Transmembranregionen der P2X-Untereinheiten tragen vermutlich beide zur Bildung der Kanalpore bei, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß (Egan et al., 1998; Haines et al., 2001; Rassendren et al., 1997; Li et al., 2008a). Ob die TM1 dabei eher am Gating als an der Kanalpore beteiligt ist, ist noch ungeklärt. Der Selektivitätsfilter wird einem kleinen polaren Teil innerhalb der TM2 zugeordnet, welcher als Koordinationsersatz für das Wasser der hydratisierten Ionen dienen könnte (Egan and Khakh, 2004; Egan et al., 2004). Weitere Experimente haben gezeigt, dass die TM2 auch eine entscheidende Rolle in der Assemblierung von P2X-Untereinheiten spielt (Torres et al., 1999b; Duckwitz et al., 2006).

Während die bisherigen Studien zur Sekundärstruktur von TM1 übereinstimmend von einer α -helikalen Struktur ausgehen, ist die genaue Struktur der TM2 noch unklar (Jiang et al., 2001; Silberberg et al., 2005; Li et al., 2004). Eine neue Studie hat die Kanalbildungs- und Gatingregionen durch Einfügen von Cysteinen in TM1 und TM2 mit nachfolgender Überprüfung der Zugänglichkeit mit thiolreaktiven Substanzen untersucht. Die Autoren folgerten, dass die TM2 die zentrale Kanalpore bildet, wohingegen TM1 an der Peripherie zu TM2 positioniert ist. Die extrazelluläre Region um TM2 bildet im geschlossenen Zustand das Gate für die Ionen (Li et al., 2008a).

rP2x1 -MARRLODELSAFFEYDTPRMVLRNKKVGFIRLIQVVVYVIGWVFWVEYEGYQTSDD-LISSVSKLKLGLAVTLQOG-----LGPQVMDVADYVFFPAHG
rP2x2 -MVRRLARGCWSAFWDEYETPKVIIVRNRRLGFVHRMVLQLLILLYFVWVFFVQKSYQDSETPGESSIIITKVKGITMS-----EDKVMDEYEEYKPPPEG
rP2x3 -----MNCISDFFTYETTKSVVKSWTIGINRAVQLLIIISYFVGWFLHEKAYQVRDTAIESSVTKVKGFGRY-----ANRVMDSYDVYTPPQG
rP2x4 --MAGCCVLGSLFLEYDTPRIIVLRSRKGIMNRAVQLLIIAYVIGWVFWVEYEGYQTSDD-VVSSVTKAKGAVINT--SOLGFRIWDVADYVIPAQ
rP2x5 -MGQAANKGFVLSLFDYKTAKFVYAKSKVGLYRVLQLLILLYLIIWVFLIKKSYQDIDTSLQSAVTKVKGVAYINTM-----LGERLWDVADYVIPSQG
rP2x6 MASAVAAALVSWGFLDYKTEKYVMTRNCWVGSORLLQLGVVYVIGWVFWVEYEGYQTSDD-LISSVTKVKVKGVAYINTM-----LEKRLWDVADYVIRPSQG
rP2x7 --MPACCSWN--DVFQYETNKVTRIQSVNYGFIKWLHMVFSYVS-FALMSDKLVYQRKEP-LISSVHTKVKGVAYINTM-----LEKRLWDVADYVIRPSQG

rP2x1 DSSFVMTNFIVTPOQTQGHAEENPE--GGIQQDDSGTTPGKAERKAQGRITGNVVPFG-TVKTTEIFGMPVEVDKIPSPALLREAEENFTLITKNSISFPR
rP2x2 GSVVSIITRIEVPSTLGTPESMR-VHSSTHSDDDITAGQLDMQNGIRTGCPYHGDSTKEYSAMCPVEVDG-TSDNHFLGKMAPNFTIILKNSIHYPK
rP2x3 TSVFVIIITKMIVIENMQGFPENE---EKYRVSDSQGP--ERFPGGILLTRGVNYS--VLRTEIQWCPTVD-TVEMPIM-MEAENFTIITKNSIRFPL
rP2x4 ENSLFMTNMIVTVQTOSTPEIPDK--TSTNSDADTPGSDVTHSSGVATGROVPFNE-SVKTTEVAAMCPVENDVGVPTPAFLKAAENFTLIVKNNIWPYK
rP2x5 ENVFFVNTLIVTPNQRQGIJAREG-IPDGESEDDHAGESVAVAGHLKTRCLRGNSTRGTTEIFAWCPVETK-SMPTDPLLKDAESFTIISKNFIRFPK
rP2x6 ENVFLVNTLIVTPAQVQGRPEHPS-VPLANWADEPEGEMGTYSHGKLTGQVAFNGTHR-TTEIWSMCPVESH-AVPRKPLLAQAKNFTLITKNTVTFNK
rP2x7 -NSFFVMTNLYKSEGEQKLEPEYPSR--GKQHSDDQGIKGMWDPQSKGQTGRCIIPYDQ--KRKTTEIFAWCPAEESKEAPRALLRSAEENFTLIVKNNIDFFPG

rP2x1 FKVNRNLVEEVNGTYMKKOLYHKIQHPIQPVNGLYVRESQDFRSLAEKGGVGITIDWZODLDWVPHCKPIYQFHGLYG---EKMLSPGFNFRFARHFVQN
rP2x2 FKFSKGNIASQKSD-YLKHCTFDQSDPYCPIIFLGFIVEKAGENFTELAHKGGVIGVIINWQDLDLSESEONPKYSFRRLDPKYDP--ASSGYNFRFAKYKIN
rP2x3 FNFEGNLLPNLTDKDIKRORHEKAPFOPILFVGDVVKFAGDFAKLARFGVGIKIGWVQDLDKAWDQIPKYSFTFLDGVSEKSSVSPGYNFRFAKYKME
rP2x4 FNFERNILPNIITISYLKSCIYNAQTDPFPIIFLGTIVGDAGHSFOEMAVEGGIMGIQIWDNLDRASILPFRYSFRLLDTRDLEHVSFGYNFRFAKYRDL
rP2x5 FNFKANVLETDNKHLKTCHEFSSTN-LYCPFRIGSIVRWAGADFQDIALKGGVIGIYIEWDQDLDKAASKNPNHYFNRLDNKHTHS-ISSGYNFRFAKYRDP
rP2x6 FNFRTNALDWTNTYFKYCLYDLSLSPYCPFRIGDLVAMTGGDFEDLALGGAVGINIHWQNLDTKGSQSPQYSFQLOE-----RGYNFRFANYWAA
rP2x7 HNYITFRNILPGMN---ISCTFHKTNWQCPIFRGLDIQOEIGENFTEVAVQGGIMGIEIYWDNLDSWSHFQOPKYSFRLLDDKYTNESLFFPGYNFRYAKYKKN

G-INRRHLKVFGIHFIDILVDGKAGKFDIIPMTTIGSGGIGIFGVATVLCDLLLHLLLPK-----RHYKQKFKYAEADMGPGEGEHDPVATS
rP2x2 GTTITRLLIKAYGIRIDVIVHGQAGKFSLIPTIINLATALTSIGVGSFLCDWILLTFMKN-----NKLYSHKKFKVTRTPKHPSSRWPTLIAL
rP2x3 NGSEYRLLKAFGIRFDVIVYGNAGKFNIIPTIISVAAFTSYGVGTVLCDIILLNFKG-----ADHYKARKEFEVTEETLLKGTASTNPFVA
rP2x4 AGKEQRTLTKAYGIRFDIIVFGKAGKFDIIPMTINVGSGLALGVATVLCDVIVLYOMKK-----KYIYRDKKFKYKVEDYEQGLSGEMNQ 388
rP2x5 NGVEFDLMKAYGIRFDIVVNGKAGKFSIIPMTINIGSGLALMGAGAFCDLVLIIIRK-----SEFYRDKKFKVVRGQKEDANVEVEANEM
rP2x6 SGVESRLLKLYGIRFDILVTGQAGKFDIIPMTIVGTGAAMLGMVTFVLCDLLLIIYLDRE-----AGFYWRTKYBEARAPKATNTSA 379
rP2x7 G-MEKRTLIKAFGVRFDILVFGTGGKFDIIOVVYIGSTLSYFGLATVCIIDLIINTYASTCCRSRYPVSCKCEPCAVNEYYRKKCEPIVEPKPTLLKXYSFVDEP

rP2x1 STLQLOENMRTS 399
rP2x2 VLQIPPPPHYSQDQPPSPPPSGEGPTLGEAEELP LAVQSPRPCSISALTEQVVDTLQGHMGQRPPVPEPESQDSTSTDPFKGLAQL 463
rP2x3 SDQATVEKQSTDSGAYSIGH 397
rP2x5 EQERPEDEPLERVERQDEQSOELAQSQRKQNSNCOVILLEPARFGLRENAINVVKQSOILHPVKT 455
rP2x7 HIWMDQQLLKGSLQDVKGQEVPRPQTDLELSRSLSLHHSPPIPGQPEEMQLLQIEAVPFRSDSPDWCQCNCLPQLPENRRALLEELCCRRKPGQCIITSEL

rP2x7 FSKIVLSREALQLLLLYQEPILLALEGEAINSKLIRHCAYSYATWRVFSQDVAFAILPSCCRWKIRKEFPKTOGQYSGFKYPY 595

Legende Abb.1-3 siehe nächste Seite

Abb. 1-3: Aminosäure-Alignment der klonierten Ratten-P2X-Isoformen. Die Aminosäuresequenzen stammen aus der Datenbank UniProt Konsortium (2008). Das Alignment wurde mit ClustalW erstellt. Die durch alle Subtypen hindurch konservierten Cysteine sind durch einen roten Hintergrund hervorgehoben. Die Glykosylierungsmotive N-X-S/T/C der einzelnen Subtypen sind mit einem cyanen Hintergrund gekennzeichnet. Die zwei Transmembranregionen sind gelb unterlegt.

1.3.3 Lokalisation und physiologische Funktion der P2X-Rezeptoren

In jüngster Zeit konnte ein P2X-Rezeptor aus dem parasitisch lebenden Saugwurm *Schistosoma mansoni* kloniert werden, welcher eine 25-36% Sequenzhomologie zu den humanen P2X-Rezeptoren aufweist (Agboh et al., 2004). Darüber hinaus wurde ein P2X-ähnlicher Rezeptor aus der Mikrobe *Dictyostelium discoideum* kloniert, welche auf intrazelluläre Membranen lokalisiert ist und für die Osmoregluation dieses Schleimpilzes verantwortlich ist (Fountain et al., 2007). Trotz dieser Funde ist die Verbreitung der P2X-Rezeptoren und ihre physiologische Funktion in Säugerzellen am besten untersucht. Die größte Bedeutung besitzen sie im zentralen und peripheren Nervensystem (ZNS und PNS) und in Immunzellen (North, 2002; Burnstock, 2004b; Gever et al., 2006).

Der P2X₁-Rezeptor wird in erster Linie im glatten Muskelgewebe und in Thrombozyten exprimiert. In Blutgefäßen führt die P2X₁-Rezeptor-Aktivierung durch extrazelluläres ATP zur Kontraktion der glatten Muskulatur und reguliert so die Gefäßweite. Zusätzlich wird er mit der Regulation verschiedener prothrombotischer Funktionen wie Formveränderung und Aggregation von Thrombozyten unter erhöhter Scherspannung im Blut in Zusammenhang gebracht (Hechler et al., 2003; Erhardt et al., 2003).

Obwohl der P2X₂-Rezeptor auch in nicht-neuronalem Gewebe wie der Skelett- und Herzmuskulatur, der glatten Muskulatur oder der Lymphozyten alleine oder zusammen mit weiteren P2X-Rezeptoren exprimiert wird, liegt die zentrale Aufgabe des P2X₂-Rezeptors im PNS und ZNS, wo er eine wichtige Rolle in der ATP-vermittelten synaptischen interneuronalen Transmissionen spielt (Burnstock and Knight, 2004; Jiang et al., 2005; Lee et al., 2000; Ryten et al., 2001).

Homomere P2X₃-Rezeptoren sowie heteromere P2X₂₊₃-Rezeptoren sind überwiegend auf peripheren und zentralen Endigungen von langsamen unmyelierten C-Nervenfasern und schnellen myelierten A-delta-Nervenfasern lokalisiert, wo sie die nozizeptive Neurotransmission vermitteln (Bradbury et al., 1998).

Die P2X₄-Rezeptoruntereinheiten besitzen eine breite Verteilung in neuronalen und nicht-neuronalen Geweben wie beispielsweise Gehirn, Wirbelsäule, Niere, Leber, Herz und Lunge (Bo et al., 2003; Garcia-Guzman et al., 1997). Die physiologische Funktion des P2X₄-