

통증 신호 전달에 있어서 ATP의 역할

구 현 모, 남 기 원
대구대학교 대학원 재활과학과 물리치료전공
김 진 상
대구대학교 물리치료학과

The Role of the ATP in the Pain Signal Transmission

Koo, Hyun-Mo, P.T., M.S., Nam, Ki-Won, P.T., M.S.
Department of Physical Therapy, Graduate School of Rehabilitation Science, Daegu
University
Kim, Jin-sang, Ph D., D.V.M.
Department of Physical Therapy, Daegu University

<Abstract>

A role for ATP in nociception and pain induction was proposed. ATP-gated P2X ion channel receptors are localized throughout the nervous system and have been identified on neurons which participate in conduction of nociceptive information from the periphery to central nervous system.

We consider the role of ATP as a peripheral activator of nociceptive sensory neuron via ATP-gated ion channels.

I. 서론

ATP(adenosine 5'-triphosphate)는 모든 살아있는 세포내의 에너지원으로서 생화학적 현상들에서 중요한 역할을 하고 있다. ATP는 이러한 세포내 기능과 달리 신경전달, 영양성 작용(trophic action), 세포 독성과 관련된 중요한 세포외 기능들도 밝혀지고 있다(Virgilio, 2000; Neary, 2000). 신경원 사이의 연결에서 ATP가 일차성 감각 신경원들을 활성화시킬 수 있다는 생각들을 증명하기 위해 많은 연구들이 이루어져 왔다. Chen 등(1995)과 Lewis 등(1995)은 ATP의 세포외 작용들에 대한 연구를 통해 통증 신호의 발생과 관련되어 있음을 주장하였다. ATP는 혈관을 지배하는 교감신경들에서 유리되는 노르아드레날린(noradrenaline)이나 방광과 같은 조직들을 조절하는 부교감신경으로부터 유리되는 아세틸콜린(acetylcholine)과 함께 유출되어(Brunstuck과 Ann, 1990), 교감신경절과 뇌에서 신경전달물질로서의 작용을 나타낸다(Edwards, 1992). 조직 손상 후에 세포외 공간으로 유리된 많은 양의 ATP는 침해수용성 감각신경원들을 통해 다양한 통증성 병리 현상들을 유발할 수 있다(Bodin과 Burnstock, 1998).

최근까지 ATP의 일차 구심성 신경전달물질 또는 신경조절물질로서의 역할들에 대한 연구 결과들이 많이 제시되어져왔고, ATP 수용체들에 대한 분자적 구조들도 많이 연구되고 있다.

본 연구에서는 ATP가 통증의 발생 및 전달과정에서 어떠한 역할을 하는지를 문헌적으로 고찰함으로써 조직 손상시 ATP에 의해 유발되는 말초성 통증의 생리적 기전을 이해하고자 한다.

II. 본론

1. 통증과 관련된 ATP 수용체

실제로서 거의 모든 세포의 내부에 존재하고 있는 ATP는 말초성 통증 매개체로 작용할 수 있다(Hamilton과 McMahon, 2000). ATP는 P2 퓨린수용체(purinoreceptor)를 통해 그 효과를 나타낸다.

P2 퓨린수용체는 작용물질(agonist)의 종류에 따른 반응에 기초하여 P2X 퓨린수용체와 P2Y 퓨린수용체로 구별된다(Burnstock과 Kennedy, 1985). 즉, 통증 전달과정에 있어서 ATP는 리간드-의존성 이온 통로인 P2X 수용체들 및 G-단백질과 결합된 이온 통로인 P2Y 수용체들을 통해서 효과를 나타낸다(Fredholm 등, 1997). 현재까지 P2X 수용체와 P2Y 수용체로 분류되는 15 종류의 퓨린 수용체가 규명되었다(Burnstock, 2000)

P2X 수용체는 포유류의 중추신경계에 존재하는 ATP-의존성 양이온 통로이다(Khakh와 Kennedy, 1998). Valera 등(1994)에 의해 P2X 수용체가 P2X₁, P2X₂의 두 가지 아형(subtype)이 존재하고, 이들의 mRNA는 신체 전반에 광범위하게 분포되어 있음이 밝혀진 이후에, P2X 수용체의 세 번째 아형인 P2X₃가 Chen 등(1995)에 의해 발견되었다. 그리고 최근까지 P2X₇ 형태까지 보고되고 있다. P2X₁₋₆는 척수후근 신경절에서 발견된 반면에, P2X₇은 면역계의 세포들에서 주로 존재하는 것으로 알려져 있다. 특히 P2X₃ 형태는 다른 P2X 수용체와 다르게 특정 부위에 제한적으로 분포하는 특성을 보인다. P2X₃ 수용체들은 혀, 피부, 방광, 치수(tooth pulp)를 포함하는 몇몇 조직들 내의 신경 말단부에서 발견되었다(Cook 등, 1997; Hamilton과 McMahon, 2000, Bo 등, 1999, Bradbury 등, 1998).

Alan 등은 P2X 수용체가 큰 세포외 고리(extracellular loop)와 세포내 N, C-말단부를 가진 두 개의 막투과 부위(transmembrane region)로 형성되어 있음을 보고하였다. 이러한 형태는 소듐(Na⁺) 통로의 구조와 아주 유사하다(Canessa, 1994). 그리고 P2X 퓨린수용체(purinoreceptor)는 397-492개의 아미노산으로 구성되어 있고, P2X₃는 P2X₁, P2X₂와 43% 및 47%의 상동성을 가지고 있다. P2X 하위단위(subunit)들은 ATP-의존성 양이온 통로로서 특징적인 약리적·동력학적 특성을 나타낸다(Kennedy와 Leff, 1995). P2X₁과 P2X₃는 α,β-methylene-ATP에 의해 활성화되고 빠르게 탈감작되는 반면에, P2X₂는 α,β-methylene-ATP에 반응하지 않고 느리게 탈감작되는 특성을 보인다(Lewis 등, 1995).

2. ATP에 대한 C 유해수용기의 반응

일반적으로 알려진 유해수용기는 A-유해수용기와 C-유해수용기가 있다. A-유해수용기는 P2X 작용제(agonist)들에 대해 나타내는 반응이 미약하므로(Hamilton과 McMahon, 2000) 본 연구에서는 C-유해수용기에 대하여 자세히 다루기로 한다.

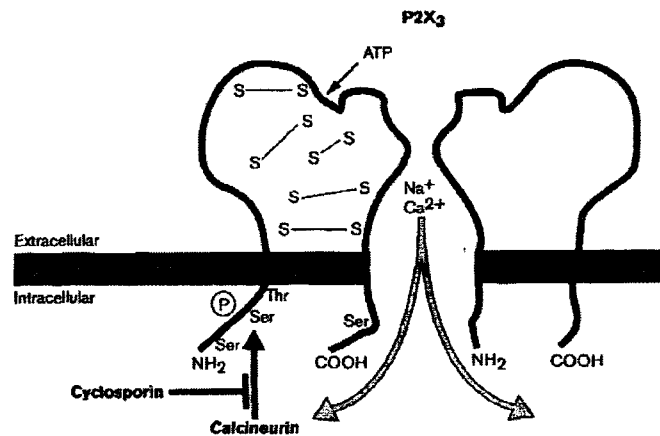
다양한 통증성 병리 조건들에서 ATP 농도가 상승한다(Bodin과 Burnstock, 1998; Gordon, 1986; Siems 등, 1993). 최근까지 유해수용성 신경원들에서 선택적으로 나타나는 P2X₃ 수용

체에 대한 연구가 많이 이루어졌다. 직경이 작은 감각 신경원들 내에 주로 존재하는 ATP 의존성 P2X₃ 수용체는 분자적으로도 규명되었고(Chen 등, 1995; Lewis 등, 1995), 유해감각 수용에 있어서 신호전달 인자로서의 역할들에 대한 연구도 활발하게 이루어져 왔다(그림 1).

ATP가 유리되면 P2X 수용체와 결합하여 큰 전류를 유발한다. 감각 신경원들의 세포체에 위치하는 기능적인 이온성(ionotropic) ATP 수용체가 양이온 전류(cationic current)를 유발한다는 사실은 잘 알려져 있다(Khakh 등, 1995; Bouvier 등, 1991; Bean, 1990; Krischtal 등, 1988). 이러한 ATP에 의해 매개되는 기전은 흰쥐나 고양이 등의 감각신경절 신경원에 대하여 전기생리학적 실험기법인 패치 클램프(patch clamp) 기법을 이용하여 빠른 탈분극을 야기하는 내향성 양이온 전류를 기록함으로써 증명되었다(Krischtal 등, 1983). Jahr과 Jessell(1985)의 실험에서도 ATP가 배양된 척수후각 신경원들의 탈분극을 유발함을 확인함으로써 이러한 생각을 지지하고 있다. 이와 반대로 척수에 P2 수용체의 길항제(antagonist)를 처리한 경우에는 ATP의 작용이 차단되기 때문에 척수 후근에서 발생하는 연접성 전류가 유발되지 않는다(Li와 Perl, 1995).

면역조직화학기법을 이용하여 P2X₃ 수용체의 정확한 위치를 확인한 결과 직경이 작은 신경섬유의 말단부에서 관찰되었고 그 비율이 척수후근절 신경원의 35-40%를 차지하고 있는 것으로 나타났다(Llewellyn-Smith와 Burnstock, 1998). 그리고 이 신경섬유들은 척수 후각의 층판 II로 투사된다(Vulchanova 등, 1998). 흰쥐의 L4/5 척수 후근 신경절에서는 이러한 신경섬유들이 같은 비율로 피부와 내장 부위로 이어지지만, 골격근으로는 거의 투사되지 않는 것으로 나타났다(Brabury 등, 1998). Hilliges 등(2002)은 5 mM 농도의 ATP가 C-유해수용기(nociceptor)들의 흥분을 유발시킴을 실험을 통해 확인하였다. 더욱이 P2X₃ 수용체는 감각 신경원에 제한적으로 위치하고, 특징적으로 감각 신경단백질(neuropeptide)인 물질 P(substance P)와 CGRP(calcitonin gene-related peptide)가 결합되어 있다(Guo 등, 1999). P2X₃ 수용체는 통증성 자극들을 척수로 전달하는 C-신경섬유의 중추측 말단부위에 높은 밀도로 존재하고 말초측 말단부위에도 발견되기 때문에 통증과 ATP 사이의 연결 가능성을 보여주고 있다(Kennedy와 Leff, 1995). 그리고 최근에는 P2X₃ 수용체가 결합된 생쥐의 척수 후근 신경절에서 ATP에 의한 빠른 감작을 유발하는 내향전류가 발생하지 않는다는 실험결과도 보고된 바 있다(Cockayne 등, 2000; Souslova 등, 2000).

ATP에 반응하는 인체의 C 유해수용기는 기계적·열적 자극에 대한 반응성에 따라서 몇 가지의 하위그룹으로 나눈다. 기계적·열적 자극 모두에 반응하는 C 단위(CMH), 열적 자극에만 반응하는 C 단위(CH), 기계적, 열적 자극 모두에 반응하지 않는 C 단위(CM_iH)로



(그림 1) ATP-의존성 이온 통로인 P2X₃ 수용체의 분자적인 구조(Burnstock과 Wood, 1996에서 수정) P2X₃ 수용체의 탈감작은 세포외부 Ca²⁺이 유입되어 calcineurin이 활성화됨에 따라서 이루어진다. 그리고 이러한 작용은 cyclosporin에 의해 차단된다.

분류된다(Schmidt 등, 1995).

3. 세포 손상시의 ATP와 유해수용기

세포가 손상되면 브라디키닌(bradykinin), 프로스타글란딘(prostaglandin), 류코트리엔(leukotrien)과 같은 물질들이 생성되고, 면역 세포들에 의해 세로토닌(serotonin)과 히스타민(histamine) 등이 유리된다(Cook과 McCleskey, 2002). 이러한 물질들에 의해 유해수용기들이 활성화되어 통증을 유발하게 된다(Basbaum과 Jessell, 2000, Belmonte와 Cervero, 1996). 그러나 이러한 다양한 염증성 매개물질들이 손상 후에 어떻게 통증성 감각을 지속적으로 전달할 수 있는지에 대하여 완전히 설명하기는 어렵다.

유해수용기의 말초성 감각 말단부는 낭(capsule)에 의해 싸여져있지 않은 자유신경종말(free nerve ending)로 이루어져 있기 때문에(Cervero, 1994; Fields, 1987), 손상된 세포로부터 유리된 사이토졸(cytosol)에 노출될 경우에 사이토졸 내의 여러가지 물질들에 의해 쉽게 영향을 받을 수 있게 된다. 사이토졸 내에는 K^+ , H^+ 농도가 세포외부보다 높아서 이온 통로를 통한 유해수용기의 탈분극이 유발될 수 있다. 그 외에도 감각 신경원의 종류에 따라서, 즉 아세틸콜린은 니코틴성 이온 통로(nicotinic ion channel)를 통해서(Sucher 등, 1990), 글루탐산은 카이네이트 통로(kinate channel)들을 활성화시켜서 통증 신호를 촉발시킨다(Huettner, 1990). 사이토졸 내에 10^{-3} M 농도로 존재하고 있는 ATP도 또한 빠른 유해 감각 전달에 있어서 중요한 전달자로서 알려지고 있다(Burnstock, 1996). 이를 뒷받침하는 연구 결과들이 많이 제시되고 있다. 대부분의 유해수용들에는 P2X 수용체가 높은 밀도로 존재하고 있고(Vulchanova 등, 1998; Chen 등, 1995), 세포외부 ATP 농도가 10^{-6} M 이상일 경우에 유해수용기에 존재하는 이온 통로들이 열리게 된다(MacKenzie 등, 1999).

Dowd 등(1998)의 연구에서는 ATP가 슬관절을 지배하는 유해수용성 구심성 신경 섬유들의 빠르고 짧은 흥분성 반응을 일으킨다고 보고하였다. 실제로 관절염이 유발된 슬관절로부터 채취한 관절액 내의 ATP 농도가 매우 높아져 있음이 확인되었다(Ryan 등, 1991). 그리고 최근에는 쥐의 척수후근 신경절 세포들의 종류에 따라서 ATP에 대한 반응성이 다르다는 사실도 확인되었다(Pertuska 등, 2000).

Bleehen과 Keele(1977)는 ATP를 피부내로 직접 주입하여 통증이 유발됨을 실험적으로 확인하였다. 이러한 연구들을 종합하면, ATP가 세포 손상시에 유리되어 일차성 감각 신경원을 활성화시킬 수 있음을 알 수 있다.

감각 신경원에서 사이토졸 분획에 의해서 유발되는 전류의 98% 정도가 P2X 수용체들에 작용하는 ATP에 의해 발생한다는 주장도 제시되었는데(Cook과 McCleskey, 2002). K^+ 은 사이토졸내 농도 보다 3배 희석된 농도인 50mM 이상에서 통증을 유발하지만, ATP는 사이토졸내 농도보다 1000배 희석된 10^{-6} M 정도의 농도에서도 통증 유발 효과가 지속된다는 점을 그 근거로 제시하였다.

부가적으로 Coutts 등(1981)은 피부 진피 내로 ATP를 주입한 실험에서 ATP에 의해 유발되는 혈관의 변화를 관찰하기도 하였고, ATP가 지속적인 타는 듯한 통증도 유발시킨다는 결과를 보고하였다. 이러한 실험 결과는 유해성 말초 자극으로서 작용하는 ATP와 피부 유해수용기들과의 강한 관련성을 뒷받침한다.

세포 손상으로 인하여 사이토졸내의 ATP가 유리되어 발생하는 유해수용성 신호는 매우 신속하게 유발되고, 브라디키닌, 프로스타글란딘, 혈소판으로부터 유리되는 세로토닌과 같은

통증 유발성 물질들에 의한 유해수용성 신호는 조직 손상 이후에 수 초 동안 지속되는 특징을 나타낸다. 세포외부의 ATP는 염증성 매개물질 및 염증세포들과의 상호작용을 통해서 통증 유발에 대한 간접적인 영향을 초래할 수도 있다(Dubyak과 El-Moatassim, 1993). Gyres와 Torma(1984)가 프로스타글란딘 수용체에 대한 길항제를 처리한 경우에 ATP에 의해 유발되는 통증이 억제된다는 사실을 확인함으로써 통증에 있어서 ATP의 간접적인 기전을 뒷받침하고 있다. 또한 ATP는 브라디키닌에 의해 매개되는 급성 염증을 더욱 증가시킨다는 연구결과도 제시되어 있다(Green 등, 1991). Tudsa 등(1999)도 α, β -methylene ATP에 의해 열적 통각과민(hyperalgesia)이 유발됨을 확인하였다. 이러한 통각과민 현상은 ATP 주입 이후에 기계적·열적 자극에 대한 역치가 변화된 결과는 아니다(Hilliges 등, 2002).

III. 결론

본 연구에서는 ATP를 수용하는 리간드 의존성 이온 통로에 초점을 맞추어 전기생리학적 인 측면의 통증신호 발생에 대하여 살펴보았다.

조직의 손상으로 인해 세포내로부터 유리되는 사이토졸성 ATP는 신경전달물질로써 작용할 수 있다. 이러한 ATP의 통증 신호 전달 작용은 유해성 감각신경 말단부에 분포하고 있는 퓨린수용체들과 결합함으로써 중추신경계로 강력한 유해수용성 신호를 전달하게 된다. 이러한 퓨린수용체의 작용은 통증을 조절하는 다른 매개물질인 브라디키닌, 히스타민 등과 상호작용함으로써 통증의 조절기능도 수행하고 있다.

<참 고 문 헌>

- Khakh BS, Kennedy C : Adenosine and ATP: progress in their receptors' structures and functions, TIPS, 19, 39-41, 1998.
- Basbaum A, Jessell T : The perception of pain. Principales of neural science, New York, McGraw-Hill, 472-490, 2000.
- Bean BP : ATP-activated channels in rat and bulfrog sensory neurons: concentration dependence and kinetics. J Neurosci, 10, 1-10, 1990.
- Belmonte C, Cervero F : Neurobiology of nociceptors, New York, Oxford University Press, 1996.
- Bleehen T, Keele CA : Observations on the algogenic actions of adenosine compounds on the human blister base preparaion. Pain, 3, 367-377, 1977.
- Bo X, Alavi A, Xiang Z, Oglesby IB, Ford APDW, Burnstock G : Localization of P2X₂ and P2X₃ receptor immunoreactive nerves in rat taste buds. NeuroReport, 10, 1107-1111, 1999.
- Bodin P, Burnstock G : Increased release of ATP from endothelial cells during acute inflammation. Inflamm Res, 47, 351-354, 1998.
- Bouvier MM, Evans ML, Benham CD : Calcium influx induced by stimulation of ATP receptors on neurons cultured from rat dorsal root ganglion. Eur J Neurosci, 3, 285-291.
- Bradbury EJ, Burnstock G, McMahon SB : The expression of P2X₃ purinoceptors in sensory neurons: effects of axotomy and glial-derived neurotrophic factor. Mol Cell

Neurosci, 12, 256-268, 1998.

Burnstock G : P2X receptors in sensory neurons. *Br J Anesth*, 84, 476-488, 2000.

Burnstock G, Kennedy C : Is there a basis for distinguishing two types of P2 purinoceptor ? *Gen Pharmacol*, 16, 433-440, 1985.

Burnstock G, Wood JN : Purinergic receptors: their role in nociception and primary afferent neurotransmission. *Current Opin in Neurobiology*, 6, 526-532, 1996.

Canessa CM, Schild L, Buell G, Thlrens B, Gautschi I, Horisberger JD, Rossier BC : Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature*, 367, 463-467, 1994.

Cervero F : Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. *Physiol Rew*, 74, 95-138, 1994.

Chen CC, Akopian AN, Sivilotti L, Colquhoun D, Burnstock G, Wood JN : A P2X purinoceptor expressed by a subset of sensory neurons. *Nature*, 377, 428-431, 1995.

Cockayne DA, Hamilton SG, Zhu QM, Dunn PM, Zhong Y, Novakovic S, Malmberg AB, Cain G, Berson A, Kassotakis L, Hedley L, Lachnit WG, Burnstock G, McMahon SB, Ford AP : Urinary bladder hypoflexia and reduced pain-related behaviour in P2X₃-deficient mice. *Nature*, 407, 101-1015, 2000.

Cook SP, McCleskey EW : Cell damage excites nociceptors through release of cytosolic ATP, *Pain*, 95, 41-47, 2002.

Cook SP, Vulchanova L, Hargreaves KM, Elde R, McCleskey EW : Distinct ATP receptors on pain-sensing and stretch-sensing neurons. *Nature*, 387, 505-508, 1997.

Coutts AA, Jorizzo JL, Eady RA, Greaves MW, Burnstock G : Adenosine triphosphate-evoked vascular changes in human skin: mechanism of action, *Eur. J. Pharmacol*, 76, 391-401.

Davis KD, Meyer RA, Campbell JN : Chemosensitivity and sensitization of nociceptive afferents that innervate the hairy skin of monkey, *J Neurophysiol*, 69, 1071-1081, 1993.

Dowd E, McQueen DS, Chessell IP, Humphrey PPA : P2X receptor-mediated excitation of nociceptive afferents in the normal and arthritic rat knee joint. *Br J Pharmacol*. 125, 341-346, 1998.

Dubyak GR, El-Moatassim C : Single transduction via P2-purinergic receptors for extracellular ATP and other nucleotides. *Am J Physiol*, 256, C577-C606, 1993.

Edward FA, Gibb AJ, Colquhoun D : ATP receptor-mediated synaptic currents in the central nervous system. *Nature*, 359, 144-147, 1992.

Fields HL : *Pain*, New York, NY, McGraw-Hill, 1987.

Fredholm BB, Abbracchio MP, Burnstock G, Dubyak GR, Harden TK, Jacobson KA, Godon JL : Extracellular ATP: effects, sources and fate. *Biochem J*, 233, 309-319, 1986.

Green PG, Basbaum AL, Helms C, Levine JD : Purinergic regulation of bradykinin-induced plasma extravasation and adjuvant-induced arthritis in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88, 4162-4165, 1991.

Guo A, Vulchanova L, Wang J, Li X, Elde R : Immunocytochemical localization of the vanilloid receptor 1 (VR1): relationship to neuropeptides, the P2X₃ purinoceptor and IB4

binding sites. *J Neurosci*, 11, 946-958, 1999.

Gyres K, Torma Z : The use of writhing test in mice for screening different types of analgesics. *Arch Int Pharmacodyn*, 267, 131-140, 1984.

Hamilton SG, McMahon SB : ATP is peripheral mediator of pain, *Journal of the Autonomic Nervous System*, 81, 187-194, 2000.

Heuttner JE, Glutamate receptor channels in rat DRG neurons: activation by kainate and quisqualate and blockade of desensitization by Con A. *Neuron*, 5, 255-266, 1990.

Hilliges M, Weidner C, Schmelz M, Schmidt R, Ørstavik K, Torebjörk E, Handwerker H : ATP responses in human C nociceptors. *Pain*, 98, 59-68, 2002.

Jahr CE, Jessel TM, Synaptic transmission between dorsal root ganglion and dorsal horn neurons in culture: antagonism of monosynaptic excitatory postsynaptic potentials and glutamate excitation by kynurenate. *Journal of Neuroscience*, 5, 2281-2289, 1985.

Kennedy C, Leff P : Painful connection for ATP. *Nature*, 377, 385-386, 1995.

Khakh BS, Humphrey PP, Surprenant A : Electrophysiological properties of P2X₂-purinoceptors in rat superior cervical, nodose and guinea-pig coeliac neurons. *J. Physiol*, 484, 385-395, 1995.

Krishtal OA, Marchenko SM, Pidoplichko VI : Receptor for ATP in the membrane of mammalian sensory neurones. *Neuroscience letter*, 35, 41-45, 1983.

Krishtal OA, Marchenko SM, Obukhov AG : Cationic channels activated by extracellular ATP in rat sensory neurons. *Neuroscience*, 27, 995-1000, 1988.

Lewis C, Neidhar S, Holy C, North RA, Buell G, Surprenant A : Coexpression of P2X₂ and P2X₃ receptor subunits can account for ATP-gated currents in sensory neurons. *Nature*, 377, 432-435, 1995.

Li J, Perl ER : ATP modulation of synaptic transmission in the spinal substantia gelatinosa, *Journal of Neuroscience*, 15, 3357-3365, 1995.

Llewellyn-Smith IJ, Burnstock G : Ultrastructural localization of P2X₃ receptors in ratsensory neurons. *Neuroreport*, 9, 2545-2550, 1998.

MacKenzie AB, Surprenant A, North RA : Functional and molecular diversity of purinergic ion channel receptors. *Ann NY Acad Sci*, 868, 716-729, 1999.

Neary JT : Trophic actions of extracellular ATP: gene expression profiling by DNA array analysis. *J Auton Nerv Syst*, 81, 200-204, 2000.

Petruska JC, Napaporn J, Johnson RD, Gu JD, Cooper BY : Subclassified acutely dissociated cells of rat DRG: histochemistry and patterns of capsaicin-, proton-, and ATP-activated currents. *J Neurophysiol*, 84, 2365-2379, 2000.

Ryan LM, Rachow JW, McCarty DJ : Synovial fluid ATP: a potential substrate for the production of inorganic pyrophosphate. *J Rheumatol*, 18, 716-720.

Schmidt R, Schmelz M, Forster C, Ringkamp M, Torebjörk E, Handwerker H, Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci*, 15, 333-341, 1995.

Schwabe U, Williams M : Towards a revised nomenclature for P1 and P2 receptors, *Trends Pharmacol*. 18. 79-82. 1997.

- Siems WG, Grune T, Schmidt H, Tokhonov YV, Pimenov AM : Purine nucleotide levels in host tissues of Erlich ascites tumor-bearing mice in different growth phases of tumor. *Cancer Res*, 53, 5143-5147, 1993.
- Souslova V, Cesare P, Ding Y, Akopian AN, Stanfa L, Suzuki R, Carpenter K, Dickenson A, Boyce S, Hill R, Nebunius-Oosthuizen D, Smith AJ, Kidd EJ, Wood JN : Worm-coding deficits and aberrant inflammatory pain in mice lacking P2X₃ receptors. *Nature*, 407, 1015-1017, 2000.
- Sucher NJ, Cheng TP, Lipton SA : Neural nicotinic acetylcholine responses in sensory neurons from postnatal rat. *Brain Res*, 533, 248-254, 1990.
- Tsuda M, Ueno S, Inoue K : In vivo pathway of thermal hyperalgesia by intrathecal administration of α,β -methylene ATP in mouse spinal cord: involvement of the glutamate-NMDA receptor system. *Br J Pharmacol*, 127, 449-456, 1999.
- Valera S, Hussy N, Evans RJ, Adami N, North AR, Suprenant A, Buell G : A new class of ligand-gated ion channel defined by P2X receptor for extracellular ATP. *Nature*, 371, 516-519, 1994.
- Virgilio FD : Dr Jekyll/Mr Hyde: the dual role of extracellular ATP. *J Auton Nerv Syst*, 81, 59-63, 2000.
- Vulchanova L, Riedl MS, Shuste SJ, Stone LS : P2X₃ is expressed by DRG neurons that terminate in inner lamina II. *Eur J Neurosci*, 10, 340-34, 1988.