

## Az „ATP-adenozin veszély ciklus” szerepe a stressz válasz folyamataiban

Sipka Sándor

orvos, professor emeritus, DE Általános Orvostudományi Kar

A természeti folyamatokra érvényes fizikai, második termodinamikai főtételt az élőlényekre Schrödinger így értelmezte: „Az élő szervezet azért olyan rejtélyes (termodinamikai szempontból), mert elkerüli a semleges állapotba való gyors hanyatlást” (1). Ugyanis addig tekinthető egy lény élőnek, amíg a környezetével kialakított anyagcseréje révén rendezetten épít fel és működtet valamiféle egyedi struktúrát, folyamatosan termel belső energiát, fenntartja önmagát és szaporodással a fajtát. Végül meghal. Ezzel a benne működő folyamatok a termodinamikai rendezetlenség, a növekvő entrópia (káosz) visszafordíthatatlan állapotába kerülnek. Kiemelést érdemel eközben annak hangsúlyozása, hogy az élő anyag egyik legfontosabb, általános jellemzője: az *ingerlékenységen alapuló alkalmazkodó képesség*. Az a tulajdonság, hogy a környezetében érzékelt változások széles skáláját, továbbá ezekre az *anyagcseréje valamilyen változásával* válaszol. Ezáltal alkalmazkodik, „adaptálódik” az adott viszonyokhoz a belső egyensúlya, a túlélése érdekében. Ez a jelenség érvényes az egy sejttől az emberig, aki agyával és kezével átformálta a környezetét, és új létezési formát, az „emberi társadalmat” hozta létre.

Claude Bernard francia élettanásztól származik az „állandó belső milió (környezet),” a *homeostasis* fogalmának megalkotása, ami azt jeleníti, hogy az életfolyamatok harmonikus működéséhez minden élőlényben szükséges a genetikailag meghatározott és irányított állandóság fenntartása a külvilág számtalan veszélyt jelentő hatásai, ingerei között. Egy külső inger veszélyessége attól függ, hogy az általa létrehozott anyagcsere változást milyen gyorsan és milyen mértékben képes a sejt, az élőlény visszaállítani a harmonikus működés, a *homeostasis* állapotába. Tud-e adaptálódni ahhoz, vagy elpusztul tőle? A veszély ingerek/jelek által kiváltott alkalmazkodási válaszok általános és fontos formáját jelentik a „stressz reakciók”. A gerinces állatokban és az embernél a stressz válasz kialakításában a központi idegrendszernek és bizonyos hormonoknak, pl. az adrenokortikotrop hormonnak (ACTH), a kortizolnak, továbbá az adrenalinnek és a noradrenalinnek van meghatározó szerepe.

Walter Bradford Cannon így fogalmazott: „Az akut stressz válasz élettani folyamat a túlélést fenyegető veszély helyzetben (2). A „veszélyt jelentő ingereket/jeleket” a tudomány jelenleg két főcsoportba osztja: 1. A patogén (kórokozó)

mikróbák jelei (Pathogen Associated Pattern, PAMP)(3). 2. A belső veszélyt jelző molekulák (Danger Associated Pattern, DAMP) (4).

Az adenzin trifoszfát (ATP) három komponensből álló molekula, mely a víz után a legtöbb kémiai reakcióban vesz részt a Földön. Benne az adenin (purin bázis) és a ribóz mellett a Nap energiáját őrző elektronok három foszforsav kötéseiben vannak jelen. Az életfolyamatokban folyamatos ATP bontás (energia felszabadítás és felhasználás), továbbá ATP újraépítés történik a tápanyagokból. Az ATP a sejtek mitokondriumaiban képződik. A Naptól származó energia megkötése a Földön a növényekben folyik a fotoszintézis során, mikor víz és széndioxid felhasználásával és oxigén termelése mellett olyan szerves molekulák jönnek létre, melyek tápanyagként szolgálnak a növényeknek, továbbá az állatok és az ember számára is.

A mitokondriumok kulcs szerepet játszanak a *homeostasis* fenntartásában. Az ATP képzés mellett – többek között – szabályozzák a  $Ca^{2+}$  anyagcserét, az oxigén szabadgyökök „reactive oxygen species”(ROS) képződését, továbbá meghatározzák a sejt élettartamát: a túlélést, a programozott sejthalált (*apoptosist*), továbbá a teljes sejthalált (*necrosist*). Ebből adódóan a mitokondriumok reagálnak először a különböző veszély ingerekre a  $Ca^{2+}$  és ATP anyagcseréjük változásaival. Ilyenkor a sejt belső  $Ca^{2+}$  szintje megemelkedik, majd a sejten belüli ATP tartalom egy része kiürül, sejten kívülre kerül, „exocytosis” során, de a molekula a továbbiakban már „veszély” jelként működik a többi sejt felé (5). Ez megfigyelhető már az egysejtűekben is (6). A sejten kívülre került „purin típusú” ATP molekulák két lényeges további folyamatban vesznek részt. Egyrészt találkoznak a legtöbb sejtípuson jelenlevő purin (P2) receptor család tagjaival, és azokra különböző aktivációs hatásokat gyakorolnak (7). Olyan anyagok termelődését és kibocsátását indítják el, melyeknek a többnyire *gyulladást fokozó képességük révén védő* hatásuk van a különböző veszély ingerekkel szemben. Másrészt a sejten kívülre kerülő ATP molekulákat lebontják és adenzin molekulává alakítják az „ektonukleotidáz”enzimek. Az így keletkezett adenzinnak is vannak a legtöbb sejtípuson külön receptoraik, a purin 1 (P1) receptorok (6). Ezen keresztül azonban a sejtek aktivitását fékező, a különböző *gyulladást fokozó molekulák képződését gátló* ingerek kerülnek túlsúlyba a sejteken belül. Ez a hatás nélkülözhetetlen a veszélybe került sejtek túlélése szempontjából, mivel megakadályozzák a túlzott aktivációt (8).

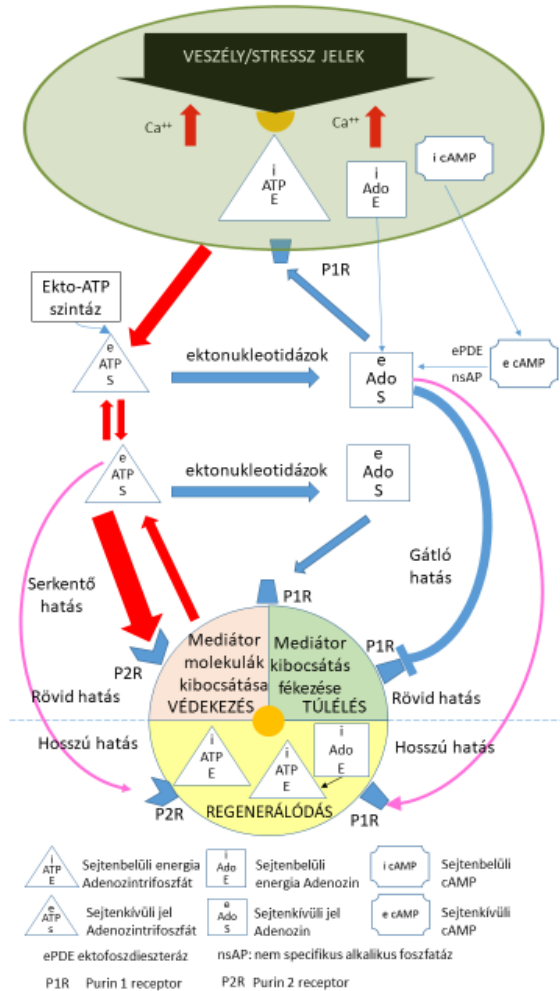
Ezek az alapfolyamatok izoláltan, önmagukban több éve ismertek már, de szintetizáló, összefoglaló modellek róluk csak részleges formában készültek korábban. Ezért a munkatársaimmal olyan új elképzeléseket formáltunk meg (9), mások és magunk (10–12) korábbi munkái alapján, melyekben újdonságként jelennek meg a következők: 1.) mind az ATP, mind az adenzin (Ado) több funkcióval kerül értelmezésre olyan formákban, hogy mindkettőnek van signal (jel) „S”, intracelluláris (sejten belüli) „i” és extracelluláris (sejten kívüli) „e” tulajdonsága, továbbá energia „E” szintet szabályzó képessége. Így az előfordu-

lásuk lehet: iATP E”, „eATP S”, „iAdo E” és eAdo S”. 2.) A veszély ingerek erősségével egyenesen arányos az ATP kibocsátás mennyisége. 3.) A megmaradó belső ATP tartalom határozza meg a sejtek túlélési esélyeit. 4.) A sejten kívüli adenzin és ROS mennyisége szabályozza a stressz válasz lokális vagy szisztémás kiterjedését. 5.) A P2 (ATP) receptorokon át érkező serkentő, továbbá a P1 (adenozin) receptorokon keresztül ható gátló hatások egymással együtt működve biztosítják a védekezést is, a túlélést is a sejt számára, továbbá segítik a lecsökkent belső ATP készleték újra képzését (6). Így bemutatható az a mechanizmus, mellyel a sejt szintről induló, erős stressz állapot az egész szervezetre kiterjedővé válik. Ezek a folyamatok két ábrában és egy táblázatban kerülnek bemutatásra (9).

### *Eredmények*

#### *1. Az „ATP-adenozin veszély ciklus” szintetizált modellje*

Az 1. ábrán a magasabb rendű élőlények sejtjeinek többségére jellemző, általánosítható válaszreakciók, „stressz” folyamatok láthatók, melyeket a különböző veszély ingerek váltanak ki. Az első lépés a sejten belüli  $Ca^{2+}$  szint emelkedése és az ATP kibocsátás. Nem lehet eléggé csodálni ebben a jelenségben az energiát adó, vitális jelentőségű anyag „beáldozását”. Az „iATP E” sejten kívülre kerül és veszélyt jelző jellé alakul a többi sejt számára és „eATP-S” formában hat tovább. Elsődleges funkciója az, hogy a társ sejtek P2 receptoraihoz kötődve fokozza a veszély ingereket semlegesítő molekulák termelését. Ezek legtöbbje gyulladáskeltő (főleg citokin) molekula, ugyanis a „gyulladás” a kórokozót, veszélyingereket kikapcsoló, gyógyító hatású, védekező folyamat. A veszély ingerek azonban lehetnek olyan erősek, hogy pusztító mértékű aktivációt hoznak létre. Az ATP molekulákkal való „gazdálkodás” további természeti csodája az, hogy az „eATP-S”-ből gyors átalakítással (lebontással) a sejten kívüli környezetben lévő ektonukleotidáz enzimek adenzin molekulákat hoznak létre, melyek „eAdo S” formában a sejtek P1 receptoraihoz kötődve gátló jeleket adnak a sejteknek a túlzott aktiváció megakadályozására, a sejt túléléséhez. A veszélyhelyzet korai szakaszában a P2 receptorokon keresztül aktivációs, serkentő jeleket, a P1 receptorokon pedig gátló, fékező jeleket kapnak a sejtek. A késői szakaszban indul el a lecsökkent, sejten belüli „iATP-E” tartalom feltöltése, regenerálódása mind a P2, mind a P1 receptorokon keresztül. Ezen folyamatoknak az önszabályzó köre értelmezhető úgy, hogy a különböző veszély ingerekre adott stressz válaszokban az „ATP-adenozin veszély ciklus” folyamatai érvényesülnek.

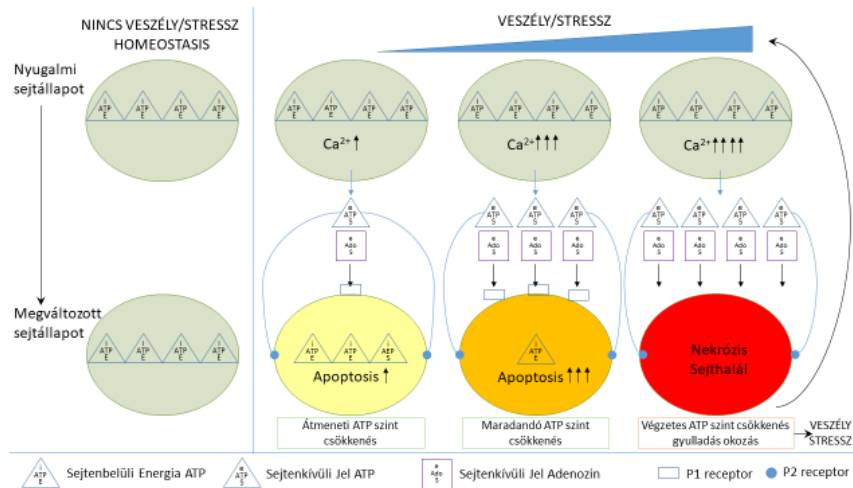


1. ábra: Az „ATP-adenozin veszély ciklus” szintetizált modellje

2. A homeostasis, a programozott sejthalál és a teljes sejthalál kialakulásának szabályozása veszély/stressz helyzetekben a  $Ca^{2+}$ , az ATP és az adenozin anyagcsere folyamataival.

A 2. ábra a sejten belüli  $Ca^{2+}$ , továbbá a sejten belüli és kívüli ATP és adenozin szintek változásait mutatja be négy állapotban. 1.) A sejtre nem hat veszély inger, a sejt a *homeostasis* állapotában van. 2.) Gyenge a veszély inger, átmeneti a  $Ca^{2+}$  szint emelkedése, kis mennyiségű az ATP kibocsátás és az ATP vesztés, így kevés az „eAdo S” képződés, a sejt még működik. 3.) A programozott sejthalál (*apoptosis*) állapotában már olyan nagymértékű az „iATP E” veszteség, hogy az állapot visszafordíthatatlan, a sejten belül jelentős a funkcióvesztés. 4.) A

teljes sejthalál (*necrosis*) az életfunkciók teljes elvesztését jelenti, a sejten belüli energia tartalék kiürülését. Ugyanakkor az elpusztult sejtek önmaguk válhatnak gyulladást kiváltó veszély ingerekké, amint ezt Fésüs László Debrecenben kimutatta munkatársaival együtt (13).



2. ábra: A homeostasis, a programozott sejthalál és a teljes sejthalál kialakulásának szabályozása veszély/stressz helyzetekben a  $\text{Ca}^{2+}$ , az ATP és az adenosin anyagcsere folyamataival

### 3. Az ATP-adenozin és oxigén szabadgyök (ROS) molekulák sejten belüli és sejten kívüli szerepe a stressz válasz egész szervezetre történő kiterjedésében

Az előzőekben a sejten belüli  $\text{Ca}^{2+}$ , továbbá sejten belüli és kívüli ATP és adenosin szintek változásai kerültek bemutatásra különböző veszély/stressz helyzetekben. Feltétlenül említést kell tenni azonban a mitokondriumokban a „reaktív oxigén szabadgyökök, ROS molekulák jelentőségéről is. Ugyanis minél jobban csökken az „iATP E”, annál több ROS képződik a mitokondriumokban, és jut a sejten kívülre. Ezek a molekulák fokozni képesek, – sok egyéb hatásuk mellett – az ATP-ből adenosint formáló ektoneukleotidázok (CD39) működését, azaz a „eAdo-S” molekulák keletkezését, melyeknek fontos serkentő hatásuk van az agyalapi mirigyben képződő adrenokortikotrop hormon (ACTH) termelésére. Az ACTH elindítja és fokozza a mellékvesében a kortizol hormon képződését, ami a teljes szervezetre kiterjedő, generalizált stressz állapotot váltja ki. Ez a kapcsolat rendszer látható az 1. Táblázatban. A nagy mennyiségű adenosinnak az ACTH és kortizol képzést serkentő hatását állatkísérletben magyar kutatók írták le, Szabó József és Bruckner Géza (14). Bruckner Géza egyébként unokája Kardoss Gézának, aki az 1930-as években a Debreceni Csokonai Színház igazgatója volt.

1.táblázat: Az ATP-adenozin és oxigén szabadgyök molekulák sejten belüli és sejten kívüli szerepe a stressz válasz egész szervezetre történő kiterjedésében

VESZÉLY JELEK →	SEJTEN BELÜLI STRESSZ VÁLASZ			SEJTEN KÍVÜLI STRESSZ VÁLASZ	EGÉSZ SZERVEZETRE KIHATÓ STRESSZ VÁLASZ
	Ca <sup>2+</sup> ↑	Ca <sup>2+</sup> ↑↑	Ca <sup>2+</sup> ↑↑↑		
	Átmeneti i ATP-E vesztés	Apoptosis	Necrosis Sejthalál		
	i ATP-E↓	i ATP-E↓↓	i ATP-E↓↓↓	→ e ATP-S → CD39 → e Ado-S → ACTH/Kortizol ↑	
	Átmeneti i ATP-E vesztés	Apoptosis	Necrosis Sejthalál	↑	
	ROS ↑	ROS↑↑	ROS↑↑↑	→ ROS	
	Átmeneti i ATP-E vesztés	Apoptosis	Necrosis Sejthalál		

i ATP-E: intracelluláris energia adenozin-trifoszfát

e ATP-S: extracelluláris szignál (jel) adenozin-trifoszfát

e Ado-S: extracelluláris szignál (jel) adenozin

ROS: „Reactive Oxygen Species” – oxigén típusú szabadgyökök

CD39: ATP-t bontó, adenozint létrehozó ektonukleotidáz enzimek

ACTH: Adreno-kortikotrop hormon, agyalapi mirigy termeli, serkenti a kortizol képződést a mellékvesében. A legfőbb stressz hormonok részei.

### Megbeszélés és összegzés

Az „ATP-adenozin veszély ciklus” szintetizált modellje ábrázolja azt az életfontos biokémiai reakció hálózatot, amely működésbe lép a különböző külső vagy belső ingerekre adott anyagcsere válaszban, stressz állapotban, melyben megvalósul a védekezés a túléléshez, továbbá a regenerálódás a *homeostasis* visszaállításához. Ennek a dinamikus kapcsolatrendszernek a megfogalmazásához szükség volt azt ATP és adenozin molekulák sejten kívüli és belüli funkcióinak szétválasztásához, továbbá az energia és szignál (jel) funkciók elkülönítéséhez. A két molekula hatásai a legtöbb sejten megtalálható receptoraikon, a P2 (ATP) és P1 (adenozin) receptorokon keresztül érvényesül a veszély ingerek korai szakaszában ellentétesen: az ATP serkent, az adenozin gátol. A késői szakaszban már mindkét molekula az új ATP molekulák képzését segíti. A veszély ingerekre adott első válasz az egy sejtüctől kezdve az emberig a sejten belüli Ca<sup>2+</sup>szint emelkedésén és ATP molekulák kibocsátásán alapul, melyek mértéke a veszély inger erősségétől függ. Lehet olyan nagy a sejten belüli ATP vesztés, amely a túlélést veszélyezteti, és a programozott sejthalálhoz, súlyosabb esetben a teljes sejthalálhoz vezet. „A Ca<sup>2+</sup> és ATP együtt kontrolálja az életet és halált”(15).

A sejten kívülre kerülő ATP-ből képződő adenzin szerepével kapcsolatban újdonságként fogalmazzuk meg Szabó József és Bruckner Géza munkája alapján (14), hogy a nagyon erős veszély ingerek a sok külső ATP-n keresztül olyan mennyiségű adenzin képződést eredményezhetnek, ami az ACTH hormon és glükokortikoszteroid (szteroid) típusú kortizol hormon termelődését indítja el. Ez a stressz állapotnak egész testre történő, generalizált kiterjedését jelenti már.

A hosszan tartó stressz által létrehozott „adaptációs betegségeket” Selye János (Hans Selye) ismerte fel Montréalban 1950-ben (16), továbbá azt, hogy bizonyos betegségekből a glükokortikoidok (szteroidok) gyógyszerként történő alkalmazása hasznos és lehetséges.

Az adenzin élettani hatásait leíró, első közlemény egyik szerzője Szent-Györgyi Albert 1929-ben (17). Az adenzin (P1) receptorok felismerése is korábban történt, mint az ATP (P2) receptoroké. Az elmúlt évtizedekben sok olyan molekula vált ismeretté vagy készült, amely valamelyik purin receptort serkenti vagy gátolja, és így hat „ATP-adenzin veszély ciklus” működésére is. A stressz folyamatok szabályozásának szoros kapcsolatrendszerét mutatja, hogy a glükokortikoszteroid molekulák adása visszahat a képződésüket serkenti adenzin szintek alakulására (18). Emellett a vérben kialakuló magas adenzin szintnek a stressz állapot kialakításán kívül kóros szerepe van a nagyon súlyos „hasi kompartment szindróma” betegségben is. Ezt Bodnár Zsolt fiatal munkatársammal mutattuk ki (19), továbbá azt, hogy a kórkép gyógyítása egy adenzin receptort gátló szerrel lehetséges (20).

Összegzésül általánosíthatóan fogalmazható meg a bemutatott modellek alapján, hogy egy sejt élete vagy halála azon múlik a veszély ingerekre adott stressz válasza során, hogy maga által pótolható vagy nem pótolható mértékű csökkenés történik a belső ATP tartalmában. Más szavakkal: „Miként működik esetében az „ATP-adenzin veszély ciklus?”

Természetesen ez a reakció hálózat az egész stressz válasz rendszernek csak az egyik, de nagyon lényeges részét jelenti.

#### Irodalom

1. Schrödinger, Erwin. *Válogatott tanulmányok* (1970) Gondolat Kiadó, Budapest.
2. Cooper, S.J. (2008) *From Claude Bernard to Walter Cannon. Emergence of the concept of homeostasis.* *Appetite.* S1:419–427.
3. Matzinger, P. (1994) *Tolerance, danger and the extended family.* *Annual Review of Immunology* 12:991–1045.
4. Akira, S., Hemmi, H. (2003) *Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family.* *Immunological Letters* 85:85–96.
5. Manoli I., Alesci, S., Blackman MR., Su, YA, Rennert OM, Chrousos, GP.(2007) *Mitochondria as key components of the stress response.* *TRENDS in Endocrinology and Metabolism* 18: 190–198.
6. Sivaramakrishnan, V., Fountain, J.J. (2015) *Evidence for extracellular ATP as a stress signal in a single celled organism.* *Eukaryotic Cell.* 14i. 775–782.

7. Burnstock, G. (2016) *Short- and long term (trophic) purinergic signalling*. Philosophical Transactions of the Royal Society London. Biological Sciences. 371-20150422.
8. Bours, MJL., Swennen, ELR., Di Virgilio, F., Cronstein, BN., Dagnelle, PC. (2006) *Adenosine 5'triphosphate and adenosine as endogenous signalling molecules in immunity and inflammation*. Pharmacology and Inflammation 112:358–404.
9. Sipka, S., Pázmándi, K., Sipka, S. jr., Bruckner, G., Bodnár, Zs. (2022) *Quantitative and qualitative changes in the Ca<sup>2+</sup>, ATP-adenosine cycle and ROS metabolism depending on the strength of danger signals during apoptosis and necrosis compared to homeostasis in various danger/stress situations*. Haematological Oncological Current Research 5(2) 1019.
10. Sipka, S., Kovács, I., Szántó, S., Szegedi Gy., Brugós L., Bruckner, G., Szentmiklósi, AJ. (2005). *Adenosine inhibits the release of interleukin 1 beta in activated human peripheral mononuclear cells*. Cytokine 31:258–263.
11. Sipka, S., Kovács, I., Szántó, S., Szegedi, Gy., Brugós, L., Bruckner, G., Szentmiklósi, AJ. (2007) *Adenosine inhibits the release of arachidonic acid and its metabolites (AAM) in activated human peripheral mononuclear cells*. Inflammation Research 56:468–472.
12. Sipka, S., Dinya, Z., Koltai, M., Braquet, P., Szegedi, Gy. (1992) *Release of adenosine from neutrophils stimulated by platelet activating factor, leukotriene B4 and opsonized zymosan*. Mediators of Inflammation 1:267–271.
13. Ayna, G., Krysko, DV, Kaczmarek, A., Petrovsky, G, Vandenbeebe, P., Fésüs, L. (2012) *ATP release from dying autophagic cells and their phagocytosis are crucial for inflammasome activation in macrophages*. PLoS ONE 7:1–13.
14. Szabó, J., Kósa, E., Tóth, JE., Bruckner, GG. (1995) *Effect of adenosine and its metabolites on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis*. Nutritional Biochemistry 6:334–339.
15. Verhratsky, Burnstock, G.(2014) *Biology of purinergic signalling; its ancient evolutionary roots; its omnipresence and its multiple functional significance*. Bioessays 697–705.
16. Selye, H. (1950) *The physiology and pathology of exposure to stress, a treatise based on the control of the general adaptation syndrome and the disease of adaptation*. ACTA inc. Medical Publishers, Montreal.
17. Drury, AN, Szent-Györgyi, A. (1929) *The physiological activity of adenine compounds with special reference to their action upon the mammalian heart*. Journal of Physiology 68: 213–237.
18. Shabani D., Mustafa, L., Islami, P., Iljazi A, Dauti, A., Islami, H. (2020) *Effect of glucocorticoids following application of adenosine blockers in patients with chronic obstructive bronchitis and bronchial asthma*. Macedonian Journal of Medical Sciences, 8(B) 597–601.
19. Bodnár, Zs., Keresztes T., Kovács, I., Hajdú, Z., Boissoneault, G., Sipka, S. (2010) *Increased serum adenosine and interleukin 10 levels as new laboratory markers of increased intra-abdominal pressure*. Langenbecks Archives of Surgery 395:969–972.
20. Bodnár, Zs., Szentkereszty, Zs., Hajdú, Z., Boissoneault, G., Sipka, S. (2011) *Beneficial effects of theophylline infusions in surgical patients with intra-abdominal hypertension*. Langenbecks. Archives of Surgery 396:793–800.