بررسی اثر ضد توموری آدنوزین و سیکلوهگزیل آدنوزین،آگونیست اختصاصی گیرنده A1 آدنوزین، به روش دیسک سیب‌زمینی

*دکتر حسین حسین‌زاده، ** دکترجواد بهروان، **دکتر محمد رمضانی، ***دکتر زهرا زرگرنیا

* گروه فارماکودینامی و سم‌شناسی دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

** گروه بیوتکنولوژی و فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

***داروساز

تاریخ دریافت مقاله: ۸۳/۳/۳۱ ، تاریخ پذیرش مقاله: ۸۳/۱۱/۱۵

خلاصه

در این مطالعه خاصیت ضد تومور دو ترکیب آدنوزین و سیکلوهگزیل آدنوزین (آگونیست اختصاصی گیرنده A1 آدنوزین) به روش سنجش دیسک سیب‌زمینی با میکروب اگروباکتریوم تومه فشنز بررسی شد. برای بررسی فعالیت ضد باکتری آدنوزین و سیکلوهگزیل آدنوزین علیه اگروباکتریوم تومه فشنز، آزمون MIC به روش میکروپلیت انجام گرفت. در روش بررسی اثر ضد توموری، دیسکهای سیب‌زمینی با قطر مشخص زیر هود لامینار به آگار ۱/۵٪ منتقل شد. ۵۰ میکرولیتر از مخلوط سوسپانسیون اگروباکتریوم و مواد به روی دیسکهای سیب‌زمینی قرار داده شده در پلیت تلقیح شد. پلیتها در دمای ۲۵°C و به مدت ۲۱ روز انکوبه شد تا تومورهای حاصله بر روی دیسکها شمارش شود.

آدنوزین و سیکلوهگزیل آدنوزین علیه اگروباکتریوم تومه فشنز فعالیت ضد باکتری نشان ندادند. IC_{50} به دست آمده در مهار رشد تومورهای ناشی از اگروباکتریوم تومه فشنز برای آدنوزین و سیکلوهگزیل آدنوزین به ترتیب ۹۳/۷۸ µM و ۱۹/۵۶ تعیین شد. DPCPX (آنتاگونیست اختصاصی گیرنده A1 آدنوزین) در غلظت ۱۰۰ nM بر روی دیسک سیب زمینی خاصیت تحریک یا مهار تومور زایی نداشت ولی باعث مهار اثر ضد توموری آدنوزین و و سیکلوهگزیل آدنوزین شد. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که آدنوزین و سیکلوهگزیل آدنوزین از طریق گیرنده های A1 آدنوزین باعث مهار رشد تومور در مدل دیسک سیب زمینی می شود.

کلمات کلیدی : آدنوزین، سیکلوهگزیل آدنوزین، ضد تومور، دیسک سیب‌زمینی.

مقدمه

سرطان به عنوان بزرگترین عامل مرگ در جهان باقی مانده و منجر به مرگ بیش از ۶ میلیون نفر در هر سال می‌شود (۱). یافتن داروهای موثر در درمان این بیماری همواره از موضوع های مهم تحقیقاتی محسوب می شده است.

آدنوزین و ATP پورینهایی هستند که نقش مهمی در متابولیسم انرژی همه گونه‌های زنده دارند. امروزه معلوم شده این پورینها از عصب‌ها و بقیه سلولها آزاد شده و اثر وسیعی روی اندام‌های بدن پس از اتصال به گیرنده‌های پورینرژیک سطح سلولها اعمال می کنند (۱۰). آدنوزین به عنوان تعدیل کننده عصبی مطرح بوده و اثرات تضعیفی بر روی CNS دارد. گیرنده‌های آدنوزین به سه دسته A1، A2 (A2a و A2b) و A3 تقسیم‌بندی می‌شوند. از آگونیستهای گیرنده های A1 آدنوزین می توان سیکلوهگزیل آدنوزین، فنیل ایزوپروپیل آدنوزین و ۲-کلروآدنوزین را نام برد. آنتاگونیستهای اختصاصی این گیرنده ۸-سیکلوپنتیل، ۱ و ۳- دی پروپیل گزانتین (DPCPX) و سیکلو پنتیل تئوفیلین و غیر اختصاصی آن تئوفیلین و کافئین می باشند(۶). مطالعات مختلفی صورت گرفته که نشان می‌دهد فعالیت سمیت سلولی وابسته به مهار آنزیم آدنوزین دآمیناز وجود دارد. مهار این آنزیم سبب افزایش غلظت آدنوزین می‌شود. آنالیزهای سیتومتریک Serial-flow روی محتوای DNA لنفوسیت B و T برای مربوط کردن شرایط سمیت سلولی ناشی از مهار آدنوزین دآمیناز با تغییر سنتز DNA و توزیع چرخه

نویسنده مسئول: دکتر حسین حسین زاده، تلفن: ۶۶- ۳۲۵۵ ۸۸۲-۰۵۱۱، نمابر: ۸۸۲۳۲۵۱-۰۵۱۱، E.mail: hosseinzadehh@yahoo.com

Archive of SID

www.SID.ir

سلولی صورت گرفته است. اضافه کردن داکسی آدنوزین تا حد ۵۰ میکرومولار به طور وسیعی رشد لنفوسیت T را کاهش می‌دهد و این اثر با افزودن هموسیستئین تیولاکتون (۱۰۰ میکرومولار) افزایش می‌یابد. در حضور آدنوزین ۵۰ میکرومولار نیز کاهش رشد T لنفوسیت ایجاد می‌شود ولی در حضور هموسیستئین تیولاکتون تغییری در رشد آن ایجاد نشده است.

چنین تفاوتی بین آدنوزین و داکسی آدنوزین روی لنفوسیت B عکس می‌شود. این مشاهدات نشان دهنده حمایت غیر وابسته سنتز DNA با سمیت سلولی ناشی از مهار آدنوزین دآمیناز است (۳). معلوم شده فعالیت مهاری آدنوزین در حضور تئوفیلین آنتاگونیزه می‌شود (۶).

در مطالعه‌ای دیگر ۲-کلروآدنوزین عاملی با سمیت سلولی مناسب، باعث مهار عمل ماکروفاژ شد (۱۳). ۸-کلروآدنوزین و ۸-کلروcAMP با مکانیسم مشابهی روی سلولهای مولتیپل میلوما عمل می‌کنند و اثرات سمیت سلولی دارند. مطالعات نشان می‌دهد متابولیت با خاصیت مزبور این دو، ۸-کلرو ATP است (۴). در این مطالعه اثر ضد توموری آدنوزین و آگونیست اختصاصی گیرنده‌های A_1 آدنوزین (سیکلوهگزیل آدنوزین) علیه تومور ایجاد شده در مدل سیب‌زمینی بررسی شد.

مواد و روش کار

مواد شیمیایی: وینکریستین، جنتامایسین شرکت البرز دارو، آدنوزین، N^6، سیکلوهگزیل آدنوزین (CHA) و ۸-سیکلوپنتیل، ۱ و ۳- دی پروپیل گزانتین (DPCPX): ساخت شرکت Sigma، ۲ و ۳ و ۵-تری فنیل تترازولیوم کلراید: ساخت شرکت Riedel-de Haen

آزمون دیسک سیب‌زمینی: پس از شستشو، سیب‌زمینی در هیپوکلریت ۰/۱ w/v به مدت ۲۰ دقیقه غوطه‌ور و ضد عفونی شد و تحت هود لامینار دیسکهایی به قطر ۱/۵ cm و ارتفاع ۰/۵ cm از سیب‌زمینی‌ها تهیه شد. دیسکهای سیب‌زمینی تهیه شده به پلیت حاوی آگار (۱/۵٪) منتقل و در هر پلیت پنج دیسک قرار داده شد. برای هر غلظت از مواد سه تا پنج پلیت حاوی دیسک تهیه شد. پس از کشت باکتری اگروباکتریوم تومه فشنز (ATCC 23341) در محیط Soybean Casein Digest Agar، توسط سمپلر باکتری و مواد مورد آزمایش بر روی دیسکهای سیب‌زمینی منتقل شد. DPCPX در متانول حل شد. سپس پلیتهای حاوی دیسک به مدت ۲۰ روز در انکوباتور ۲۵°C قرار داده شد. پس از این مدت تومورها بر روی دیسکهای سیب‌زمینی با محلول لوگول آغشته و شمارش شدند. تومورها به دلیل نشاسته خیلی کم در برابر لوگول بی‌رنگ ولی بافت سیب‌زمینی آبی پررنگ می‌شود. درصد مهار رشد نسبت به گروه کنترل منفی (سوسپانسیون میکروبی همراه آب مقطر) سنجیده به صورت IC_{50} محاسبه شد. از وینکریستین به عنوان کنترل مثبت استفاده شد (۱۲).

بیان نتایج: نتایج به صورت درصد + و یا - نسبت به تعداد تومورهای دیسکهای کنترل منفی در همان پلیت در نظر گرفته شد. پاسخ منفی نشان دهنده اثر مهاری و پاسخ مثبت بیانگر تحریک تشکیل تومور است. هنگامی فعالیت معنی‌دار است که در دو سنجش یا بیشتر، مهار ایجاد شده در مقایسه با کنترل ۲۰ درصد یا بیشتر باشد. فرمول مربوطه برای محاسبه درصد مهار عبارت است از (۱۲):

$$\text{درصد مهار} = \frac{\text{متوسط تعداد تومور در کنترل منفی} - \text{متوسط تعداد تومور در نمونه‌ها}}{\text{متوسط تعداد تومور در کنترل منفی}} \times ۱۰۰$$

تعیین حداقل غلظت عصاره‌ها در مهار رشد اگروباکتریوم تومه فشنز: اثر ضد میکروبی احتمالی مواد بر روی میکروب اگروباکتریوم به روش میکروپلیت و در محیط کشت Nutrient Broth صورت گرفت. جنتامایسین به عنوان کنترل مثبت در نظر گرفته شد.

آنالیز آماری: جهت تعیین IC_{50} از برنامه نرم‌افزاری Pharm. PCS استفاده و توسط این برنامه مقایسه شد.

نتایج

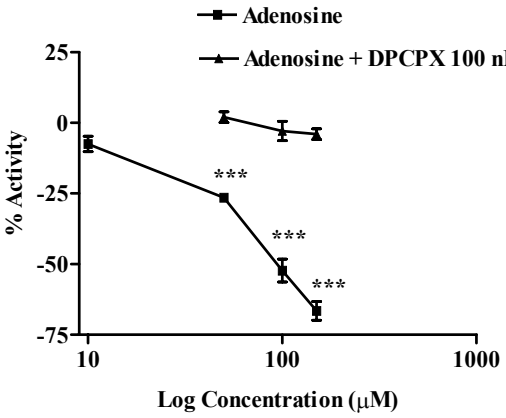
با تلقیح متانول خالص روی ۵ دیسک، متانول اثر مخربی روی دیسکها نداشته و سیب‌زمینی‌ها سالم باقی ماندند. تعداد تومور در کنترل متانولی (۵۰/۶۶) با کنترل آبی (۴۸/۳۷) تفاوت معنی داری نداشت. نتایج حاصل از سنجش ضد میکروبی نشان داد که در تمام غلظتهای کار شده از آدنوزین و سیکلوهگزیل آدنوزین، رنگ صورتی همراه با تشکیل رسوب صورتی رنگ مشاهده می شود که همرنگ با خانه‌های حاوی کنترل مثبت (حاوی آب و سوسپانسیون باکتری) بودند. در خانه‌های حاوی آب مقطر پس از ریختن تترازولیوم رنگی مشاهده نشد و رنگ

Archive of SID
www.SID.ir

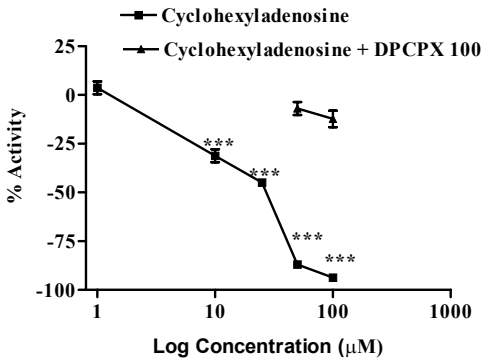
اولیه آب یا محیط کشت اولیه حفظ شده بود. در خانه‌های حاوی کنترل منفی (حاوی جنتامایسین رقیق و سوسپانسیون باکتری) رنگ شفاف اولیه باقی مانده بود.

روی دیسکهای تلقیح شده با وینکریستین (۰/۰۸ mg/ml) هیچ توموری مشاهده نشد و سطح سیب‌زمینی صاف و خشک بود. به کمک برنامه نرم افزاری Pharm/PCS و دادن درصد فعالیت آدنوزین و سیکلوهگزیل آدنوزین به آن، IC_{50} برای آدنوزین ۹۳/۷۸ میکرومولار محاسبه شد که محدودهٔ آن ۱۱۸/۵۴-۷۴/۲۰۲ می‌باشد (شکل ۱). IC_{50} برای سیکلوهگزیل آدنوزین ۱۹/۵۶ میکرومولار به دست آمده که در محدوده ۴۷/۵۰۷-۸/۰۶۷ قرار دارد (شکل ۲). همچنین تفاوت بین IC_{50} آدنوزین و سیکلوهگزیل آدنوزین طبق این برنامه نرم افزاری معنی‌دار بود (P< ۰/۰۵).

حداقل تعداد تومور روی دیسک تلقیح شده با DPCPX با غلظت ۱۰۰ نانومولار ۴۳ عدد و حداکثر ۵۴ تومور بوده است. متوسط تعداد تومور روی دیسکها ۴۸/۹۲ تومور بوده که نسبت به کنترل متانولی در حد ۳/۴ درصد کاهش تومور داده و نسبت به سه کنترل در مجموع سه پلیت تلقیح شده با DPCPX، ۱/۲ درصد کاهش تومور داشته است. DPCPX در غلظت ۱۰۰ nM بر روی دیسک سیب زمینی با وجود آنکه خاصیت تحریک یا مهار تومور زایی معنی داری نداشت ولی باعث مهار اثر ضد توموری آدنوزین و و سیکلوهگزیل آدنوزین شد (شکل های ۱ و۲).



شکل ۱: درصد مهار رشد توموری ناشی از اگروباکتریوم تومه فشنز توسط آدنوزین به تنهایی و همراه با آنتاگونیست اختصاصی گیرنده A1 ۸-سیکلوپنتیل، ۱ و ۳- دی پروپیل گزانتین (DPCPX). هر نقطه مبین میانگین درصد مهار رشد ± SD می‌باشد. تعداد دیسکهای سیب‌زمینی مورد مطالعه در هر غلظت ۱۲ عدد می‌باشد که میانگین درصد مهار نسبت به کنترل منفی سنجیده شده است (آزمون Tukey-Kramer: P< ۰/۰۰۱***).



شکل ۲: درصد مهار رشد توموری ناشی از اگروباکتریوم تومه فشنز توسط سیکلوهگزیل آدنوزین به تنهایی و همراه با آنتاگونیست اختصاصی گیرنده A1 ۸- سیکلوپنتیل، ۱ و ۳- دی پروپیل گزانتین (DPCPX). هر نقطه مبین میانگین درصد مهار رشد ± SD می‌باشد. تعداد دیسکهای سیب‌زمینی مورد مطالعه در هر غلظت ۱۲ عدد می‌باشد که میانگین درصد مهار نسبت به کنترل منفی سنجیده شده است (آزمون Tukey-Kramer: P< ۰/۰۰۱***).

بحث

بر اساس نتایج به دست آمده از این تحقیق، آدنوزین و سیکلوهگزیل آدنوزین به روش دیسک سیب‌زمینی باعث کاهش تعداد تومورهای ایجاد شده از اگروباکتریوم تومه فشنز در دیسکهای سیب‌زمینی شدند و اثر ضد توموری با این روش نشان دادند.

در سنجش دیسک سیب‌زمینی اثر ضد توموری بر اساس کاهش ۲۰ درصد و بالاتر از آن در تعداد تومورهای ناشی از اگروباکتریوم تومه فشنز نسبت به دیسک کنترل منفی مشخص می‌شود و برای اینکه نتایج قابل قبول باشد باید در تمام غلظتهای مواد تهیه شده تقریباً تعداد مشخص باکتری (10^8 باکتری در هر میلی‌لیتر) وجود داشته باشد و باید توجه داشت مواد در غلظتهای مورد بررسی باعث مرگ باکتری نشود زیرا در غیر این صورت نتایج منفی کاذب ایجاد می‌شود. نتایج انجام سنجش ضد میکروبی با آدنوزین نشان می‌دهد رنگ صورتی فورمازان تشکیل شده در میکروپلیت‌های حاوی آدنوزین با غلظتهای مختلف و کنترل مثبت یکی است. یعنی آدنوزین خاصیت ضد باکتری در غلظتهای کار شده در روش سنجش دیسک سیب‌زمینی نداشته است. عدم ایجاد رنگ در میکروپلیت حاوی جنتامایسین و میکروپلیت حاوی آب مقطر

Archive of SID
www.SID.ir

استریل یا محیط کشت به تنهایی نیز دلیل بر صحت انجام این آزمون است. پس، می‌توان نتیجه گرفت خاصیت ضد توموری آدنوزین به دلیل اثر ضد میکروبی آن نبوده است.

در مطالعه روی سلولهای لنفوسیت T و B به روش برون تنی، آدنوزین خاصیت سمیت سلولی داشته و سبب کاهش رشد لنفوسیتها شده است (۳) که این اثر در حضور مهارکننده‌های آدنوزین دآمیناز افزایش یافته و در حضور تئوفیلین اثر آن آنتاگونیزه شده است (۱۸).

مشتقات دیگر آدنوزین از جمله ۲-کلروآدنوزین هم خاصیت سمیت سلولی دارد (۱۳). ۸-کلروآدنوزین و ′۲-داکسی آدنوزین هم خاصیت سمیت سلولی از خود نشان داده‌اند (۳، ۴). این مطالعات احتمال سمیت سلولی مشتقات دیگر آدنوزین را تقویت می‌کند.

نتایج تلقیح سیکلوهگزیل آدنوزین روی دیسک سیب‌زمینی نشان می‌دهد که این ماده در غلظت ۱ میکرومولار خاصیت ضد توموری نداشته، از نظر آماری هم اختلاف معنی‌داری در تعداد تومور ایجاد شده با این غلظت با تومورهای روی کنترل آبی در پلیت‌های مربوطه دیده نمی‌شود ولی در غلظتهای بالاتر مهار ایجاد شده نسبت به کنترل بیش از ۲۰ درصد است. مهار ایجاد شده توسط غلظت ۱۰۰ بیش از ۵۰ میکرومولار است هرچند از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری بین تعداد تومورهای ایجاد شده در این دو غلظت وجود ندارد. مهار ایجاد شده توسط غلظت ۲۵ میکرومولار از غلظت ۱۰ این ماده بیشتر بوده ولی از غلظت ۵۰ میکرومولار کمتر است که نشان دهنده اثر مهاری وابسته به دوز سیکلوهگزیل آدنوزین است. IC_{50} بالاتر آدنوزین (۹۳/۷۸) نسبت به IC_{50} سیکلوهگزیل آدنوزین (۱۹/۵۶)، نشان می‌دهد سیکلوهگزیل آدنوزین، قدرت اثر مهاری بالاتری دارد. طبق مقایسه صورت گرفته در بخش آزمون آماری می‌توان گفت آدنوزین در غلظت ۱۰ میکرومولار معادل غلظت ۱ میکرومولاری سیکلوهگزیل آدنوزین بوده و نیز غلظت ۱۰۰ آن معادل غلظت ۲۵ و غلظت ۱۵۰ میکرومولاری آن معادل با غلظت ۵۰ میکرومولاری سیکلوهگزیل آدنوزین است. از آنجایی که در سیستم عصبی سیکلوهگزیل آدنوزین نسبت به آدنوزین روی گیرنده A_1 اثر انتخابی دارد (۶) و چنین تمایلی با نتایج به دست آمده در این آزمایش همخوانی دارد، شاید بتوان گفت چنین گیرنده‌ای یا گیرنده مشابهی در سلولهای سیب‌زمینی یا باکتری وجود داشته و اثر این دو ماده از طریق این گیرنده صورت گرفته است. به منظور محقق‌تر شدن این فرضیه این دو ماده در حضور یک آنتاگونیست انتخابی گیرنده A_1 یعنی DPCPX با غلظت ثابت ۱۰۰ نانومولار تلقیح شدند.

با توجه به نتایج به دست آمده که نشان می‌دهد سیکلوهگزیل آدنوزین، آگونیست انتخابی گیرنده A_1، از آدنوزین در مهار تومور مؤثرتر عمل کرده و آنتاگونیست انتخابی گیرنده A_1 یعنی DPCPX اثر هر دو را آنتاگونیزه کرده می‌توان این فرضیه را عنوان کرد که در سلولهای سیب‌زمینی یا اگروباکتریوم تومه فشنز گیرنده‌های A_1 یا گیرنده‌ای مشابه به آن وجود دارد که در عمل مهاری آدنوزین و مشتق آن سیکلوهگزیل آدنوزین نقش داشته است. وجود چنین گیرنده‌ای در سلول گیاهی یا باکتری امری بعید به نظر نمی‌رسد چرا که در مطالعات دیگر نیز وجود گیرنده‌هایی مثل گیرنده cytokinin که در تنظیم تقسیم سلولهای گیاهی و تعدادی فرایندهای گسترش دیگر آنها نقش دارد (۱۵) یا وجود گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی (۱۴) و گیرنده اتیلنی در سلولهای خانواده گوجه از جنس Solonaceae (۱۶) ثابت شده است. اخیراً انواع متنوعی از گیرنده‌ها و لیگاندهای آنها در سطح سلولهای گیاهی و نقش آنها شناخته شده است (۹) به طوری که در سال ۲۰۰۱ چهار نوع گیرنده پپتیدی و پاسخهای وابسته به آنها در سلول گیاهی شناخته شد (۱۱). در سلول باکتری هم گیرنده‌های مختلفی شناسایی شده است مثل گیرنده لکتین در دیواره سلولی اشرشیاکلی، میکروکوکوس لوتئوس، لاکتوباسیل پلانتار و باسیلوس سوبتیلیس (۷) یا گیرنده پلی پپتیدی coroncob در گونه *Fusobacterium nucleatum* (۸).

طی تحقیقی در سال ۱۹۸۵ مشاهده شد فعالیت مهاری آدنوزین در رشد لنفوسیت توسط تئوفیلین آنتاگونیزه شده است (۱۸) که این نشان دهنده دخیل بودن نقش گیرنده آدنوزین در عمل آدنوزین روی لنفوسیتها است. در حالی که در مطالعهٔ دیگری پیشنهاد شده آدنوزین روی سلولهای NK (Natural Killer Cell) گیرنده جدیدی دارد که از طریق آن سبب مهار اگزوسیتوز گرانولی این سلولها می‌شود (۱۶) و نیز طی تحقیق دیگری

Archive of SID

www.SID.ir

عنوان شد ۲-کلروآدنوزین، سبب مهار فعالیت سیتولیتیک لنفوسیتهای AK (anti-COB-activated Killer) می‌شود که اثر آن از طریق گیرنده جدیدی غیر از گیرنده‌های شناخته شده A_1 و A_2 آدنوزینی بوده است (۵). تحقیقات اخیر نیز مبین اثر بعضی از مشتقات آدنوزین بر روی سلولهای سرطانی است. ۸- کلروآدنوزین اثرات سمیت سلولی بر روی سلولهای سرطانی ریه را از طریق mitotic catastrophe اعمال کرد(۲). CF101، آگونیست اختصاصی گیرنده A3 آدنوزین، رشد کارسینوم کولون را در محیط کشت مهار کرد (۱۹).

این گزارش‌ها نشان می‌دهد آنالوگهای مختلف آدنوزین در سلولهای مختلف یوکاریوتی از طریق گیرنده‌های مختلف آدنوزینی یا گیرنده‌ای مشابه گیرنده‌های شناخته شده آدنوزین عمل می‌کنند. پس احتمال وجود چنین گیرنده‌ای در سلولهای سیب‌زمینی که یک سلول یوکاریوتی است و یا در سلول باکتری که پروکاریوت است با توجه به نتایج به دست آمده امکان‌پذیر است به طوری که عمل مهاری آدنوزین و سیکلوهگزیل آدنوزین روی رشد سرطانی سلولهای سیب‌زمینی از طریق این گیرنده صورت گرفته است.

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که آدنوزین و سیکلوهگزیل آدنوزین دارای اثر ضد تومور به روش برون تنی می باشند و همچنین این تحقیق نشان داد که روی سلولهای سیب‌زمینی یا اگروباکتریوم تومه فشنز گیرنده‌های A_1 یا گیرنده‌ای مشابه به آن وجود دارد به طوری که اثر مهاری این ترکیبات از طریق این گیرنده ها اعمال می شود.

References

1. Abdullaev F. I., Rivera Luna R., Roitenburd Belacortu V., Espinosa Aguirre J., 2000, Pattern of childhood cancer mortality in Mexico, Arch. Med. Res., 31: 526–531.
2. Bar-Yehuda S., Madi L., Silberman D., Gery S., Shkapenuk M., Fishman P., 2005, CF101 an agonist to the A3 adenosine receptor enhances the chemotherapeutic effect of 5-fluorouracil in a colon carcinoma murine model, Neoplasia., 7: 85-90.
3. Faller J., Palella T. D., Fox I. H., 1984, Altered cell distribution of cultured humanlumphoblasts during cytotoxicity related to adenosine deaminose inhibition, Metabolism., 33: 369-74.
4. Gandhi V., Ayres M., Halgren R. G., Krett N. L., Newman R. A., Rosan S. T., 2001, 8-chloro-cAMP and 8-chloro-adenosine act by the same mechanism in multiple myeloma cells, Cancer Res., 61: 5474-9.
5. Hoskin D. W., Reynolds T., Blay J., 1994, 2-Chloroadenosine inhibits the MHC-unrestricted cytolytic activity of anti-CD_3-activated killer cell: evidence for the involvement of a non-A_1/A_2 cell-surface adenosine receptor, Cell. Immunol., 59: 85-93.
6. Hosseinzadeh H., Stone T. W., 1996, Adenosine in the central nervous system, MJIRI., 9: 361-368.
7. Kahn L. D., 1982, Nonspecific and cooperative binding of microorganisms, Physiol. Chem. Phys., 14: 3-7.
8. Kaufman J., Dirrienzon J. M., 1989, Isolation of a corncob (Coagregation) receptor polypeptide from *Fusobacterium nucleatume*, Infect. Immun., 57: 331-7.
9. Kohdrn B. D., 2001, WAKs., Cell wall associated kinases, Curr. Opin. Cell. Biol., 13: 529-33.
10. Linden J., Purinergic system, in: Siegel G. J., Agranoff B.W., Albers R. W., Molinoff (eds.), Basic of Neurochemistry. 5th ed., New York, Raven Press, 1994, 401-16.
11. Matsubayashi Y., Yang H., Sakagami Y., 2001, Peptide signals and their receptors in higher plants. Trends Plant. Sci., 6: 573-5.
12. Mclaughlin J. L., Crown gall tumors on potato discs and brine shrimp lethality: two simple bioassays for higher plant screening and fractionation, in: Hostettmann K., (ed), Methods in Plant Biochemistry, London, Academic Press, 1991, 6: 1-31.
13. Ohtani A., Kumazawa Y., Fujisawa H., Nishimura C., 1982, Inhibition of macrophage function by 2-chloroadenosine, J. Reticuloendothel. Soc., 32: 189-200.
14. Pautot V., Dockx J., Hamant O., Kromenberger J., Grandjean O., Jublot D., Traas J., 2001, KANT2: evidence for a link between knotted-like genes and carpel development, Plant Cell., 13: 1719-34.
15. Schmlling T., 2001, CRE_{am} of cytokinin signaling: receptors identified, Trends. Plant Sci., 6: 281-4.
16. Terajima Y., Nukui Kobayashi A., Fujimoto S., Hase S., Yoshioka T., Hashiba T. O., Sotoh S., 2001, Molecular cloning and characterization of a cDNA for a novel ethylene receptor NI-ERS1 of tobacco (Nicotiana tobacum L.), Plant Cell Physiol., 42: 308-13.
17. Williams B. A., Manzer A., Blay J., Hoskin D. W., 1997, Adenosine acts through a novel extracellular receptor to inhibit granule exocytosis by natural killer cells, Biochem. Biophy. Res. Commun., 231: 264-9.
18. Wolberg G., Zimmerman T. P., 1985, Effect of adenosine deaminase inhibitors on lymphocyte-mediated cytolysis, Ann. N.Y. Acad. Sci., 451: 215-26.
19. Zhang H. Y., Gu Y. Y., Li Z. G., Jia Y. H., Yuan L., Li S. Y., An G. S., Ni J. H., Jia H. T., 2004, Exposure of human lung cancer cells to 8-chloro-adenosine induces G2/M arrest and mitotic catastrophe. Neoplasia., 6: 802-12.

Archive of SID

www.SID.ir

Archive of SID

www.SID.ir