



Adenozinin Uyku-Uyanıklık Döngüsündeki Etkileri

Effects of Adenosine on the Sleep-Wake Cycle

Meriç Demeli, Sibel Bayrak*, Bilge Pehlivanoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
*Serbest Hekim, Türkiye

Öz

Uyku ve uyanıklık tüm canlılarda gerçekleşen çok faktörlü, karmaşık ve çok iyi düzenlenen fizyolojik süreçlerdir. Uyku ve uyanıklığı etkileyen çevresel ve genetik faktörler, sirkadyen ritim ve günlük beyin aktivitesinin süresi ve yoğunluğu ile belirlenen döngüyü değiştirebilir. İyi bir uykunun sağlık için gerekliliği de göz önüne alındığında, spontan uyku-uyanıklık döngüsünü düzenleyen faktörlerin tanımlanmasının birçok uyku bozukluğunun önlenmesi, tanı ve tedavisi açısından önemi açıktır. Bunlardan endojen bir uyku faktörü olarak tanımlanan adenozinin hücre dışı konsantrasyonunun uzun süreli uyanıklık sırasında özellikle korteks ve bazal ön beyinde artarken, uyku sırasında azalması; ek olarak günlük yaşamda çok sık tüketilen kafeinin etkisini bu molekül üzerinden göstermesi uykunun homeostasisinde dikkate alınması gereken bir molekül olduğuna işaret etmektedir. Bu derlemede, birbirini takip eden uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesi ve adenozinin bu düzenlemedeki rolünü inceleyen çalışmalar özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Adenozin, sirkadyen ritim, uyku ve uyanıklık, kafein

Abstract

Sleep and wakefulness are multifactorial, complex and well-regulated physiological processes that occur in all living things. Environmental and genetic factors that affect sleep and wakefulness can change the cycle determined by the circadian rhythm and the duration and intensity of daily brain activity. Considering the necessity of good sleep for health, it is clear that defining the factors that regulate the spontaneous sleep-wake cycle is important for the prevention, diagnosis and treatment of many sleep disorders. The facts that the extracellular concentration of adenosine which is defined as an endogenous sleep factor increases during long-term wakefulness, especially in the cortex and basal forebrain, and decreases during sleep, and in addition, caffeine, which is frequently consumed in daily life, acts via this molecule, indicate that it is a molecule that should be considered in the homeostasis of sleep. In this review, studies examining the regulation of the sequential sleep-wake cycle and the role of adenosine in this regulation are summarized.

Keywords: Adenosine, circadian rhythm, sleep and wakefulness, caffeine

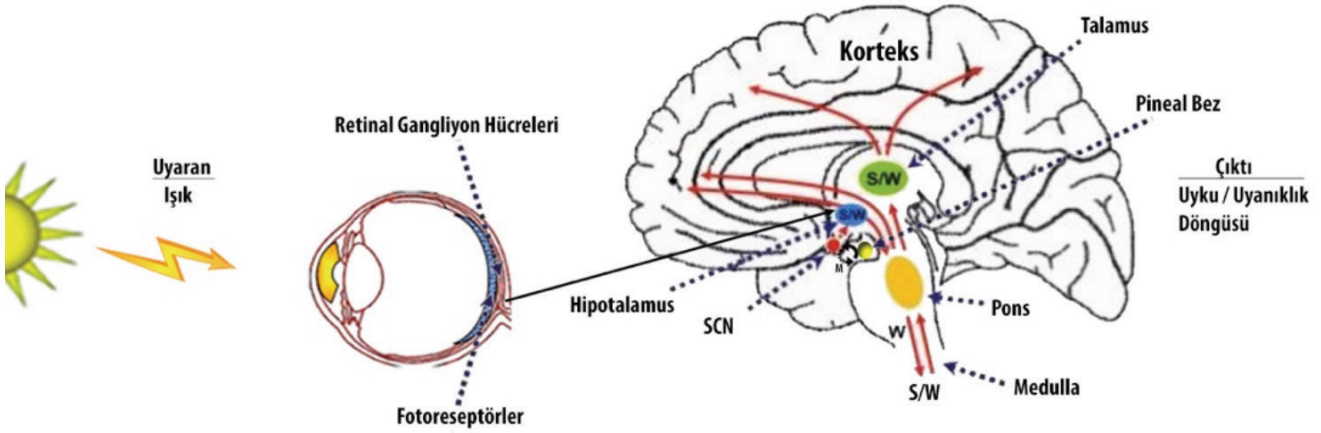
Giriş

Biyolojik ritimler, yaşam boyu tekrarlayan, canlının pek çok işlevini yerine getirmesini ve dış ortama uyumunu sağlayan, farklı zaman dilimlerini kapsayabilen fizyolojik olaylardır. Bunlardan sirkadiyen ritim, biyolojik ritimlerin en sık karşılaşılanlarından biri olup, bir döngüsü yaklaşık olarak 24 saat sürer (1,2). Uyku ve uyanıklık döngüsü gibi sirkadiyen ritim gösteren fizyolojik süreçlerin temel düzenleyicisi (*master clock*) ön hipotalamusta yer alan suprakiazmatik çekirdektir (SCN). Ortamdaki ışık miktarını algılayan fotoreseptörler retinal gangliyon hücreleri aracılığıyla, aydınlık ya da karanlık bilgisini retinohipotalamik traktus aracılığı ile SCN'ye iletir. SCN'den çıkan nöral sinyaller, taşınan ışık miktarına bağlı olarak, sempatik sinir sistemi aracılığı ile melatonin salgılayan pineal bezeye ulaşır (Şekil 1). Melatonin salgılanması karanlıkta en yüksek seviyelere ulaşır ve dolaşımdaki melatonin uyku-uyanıklık döngüsünün kontrolünde görev alan

beyin sapındaki sinirsel ağların aktivitelerinin düzenlenmesinde rol oynar. Ayrıca, melatonin SCN'de yoğun olarak ifade edilen reseptörlerine bağlanarak buradaki nöronların aktivitesini negatif geri bildirim mekanizması ile baskılar (3,4). SCN'nin fizyolojik süreçlerin ritmini belirlemesini sağlayan bir başka yolda ise SCN'den kaynaklanan bilgi hormonların salgılanması, besin alımı ve vücut sıcaklığının düzenlenmesi gibi işlevleri kontrol eden merkez olan hipotalamusa iletilir (5,6). Uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesini açıklayan "ikili süreç modeli"ne göre bu kontrolde sirkadiyen ve homeostatik mekanizmalar birlikte görev almaktadır. Sirkadiyen kontrol (C süreci) SCN girdisi, vücut iç sıcaklığı ve melatonin hormonu gibi faktörler aracılığı ile uykunun günün hangi zamanında oluşacağını, derinliğini ve süresini belirlerken, homeostatik kontrol (S süreci) olasılıkla uyanıklık süresince miktarı artan bir molekül veya protein aracılığı ile uyanıklıkta geçen süreyi, uykuya eğilimi ve uykunun süresini belirlemektedir (Şekil 1) (7). Bu bilgilerden yola

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Asistan Meriç Demeli, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 305 15 67 E-posta: mericdml@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-7305-960X
Geliş Tarihi/Received: 03.02.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 23.05.2022

©Telif Hakkı 2022 Türk Uyku Tıbbı Derneği / Türk Uyku Tıbbı Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.



Şekil 1. Uyku-uyanıklık döngüsünü kontrol eden çevresel girdi ve merkezi sinir sistemi bölümleri

SCN: Suprakiazmatik çekirdek, M: Melatonin, S: Uyku, W: Uyanıklık

çıkarak bu derlemede uyku-uyanıklık döngüsünü düzenleyen mekanizmaları ve uyku faktörlerinden biri olarak anılan adenozinin bu döngüdeki rolünü açıklamaya çalıştık.

Uykunun Tanımı ve Evreleri

Uyku, uyanıklık döneminin sonlandığı ve türe özgül olarak vücudun belirli bir pozisyonda, çevre ile etkileşim halinde ama çevreye verdiği cevabın azaldığı, sinir sisteminin çeşitli bölgelerinin katılımını gerektiren geri dönüşümlü doğal bir süreç olarak tanımlanabilir (4,8-10). Uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesi ile ilişkili olan fizyolojik ve biyokimyasal süreçlerin araştırılmasında kullanılan polisomnografik yöntemler, beyin elektriksel aktivitesinin ölçüldüğü elektroensefalografi (EEG) ile birlikte göz hareketlerinin incelendiği elektrookülografi ve kas tonusunun belirlendiği elektromiyografidir (11,12). Rechtschaffen ve Kales uykuyu periyodik olarak birbirini takip eden, hızlı göz hareketlerinin görüldüğü paradoksal veya REM uykusu ve görülmediği non-REM (NREM) uykusu olmak üzere iki ana evreye ayırmıştır. Ek olarak, NREM uykusu sırasında hafiften derin uykuya doğru dört evre tanımlamışlardır, Rechtschaffen ve Kales'in sınıflandırmasına göre uykunun 1.ve 2. evreleri yüzeysel uyku 3. ve 4. evreleri yavaş dalga uykusu ya da derin uyku olarak adlandırılmaktadır. Bu evrelerin belirlenmesinde temel alınan beynin EEG ile ölçülen elektriksel aktivitesinin frekansı 0,05 Hz ila 500 Hz arasındadır. Uyanıklık dönemi, düşük genlikli yüksek frekanslı EEG aktivitesi ve artmış kas tonusu ile karakterize iken yavaş dalga uykusunda yüksek genlikli ve düşük frekanslı, REM uykusunda ise uyanıklık dönemine benzer şekilde düşük genlikli yüksek frekanslı EEG aktivitesi gözlenmektedir (9-12).

Günümüzde Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi'nin uyku ve ilişkili olayların skorlanmasıyla ilgili 2007 yılında yaptığı güncelleme temel alınmaktadır; buna göre uyku 4 evrede değerlendirilmektedir. Bunlar N1 (önceki evre 1), N2 (önceki evre 2), N3 (önceki evre 3 ve 4) ve R uykusudur (önceki REM uykusu). Uyanıklık dönemi ise W evresi olarak isimlendirilmiştir (13).

NREM, uykunun büyük bir kısmını oluşturan derin ve dinlendirici bölümüdür. Uyanıklık dönemine göre düşük frekanslı ve yüksek genlikli EEG aktivitesinin görülmesi kortikal nöronların yüksek bir senkronizasyonla aktive olduğunu işaret eder. Uyku ile uyanıklık arasındaki birkaç dakikalık geçiş dönemi NREM uykusunun N1 evresini oluşturur. Bu evrede EEG dalgalarının genliğinde azalma, frekansında artış görülmeye başlanır, yavaş göz hareketleri ve düşük amplitüdü karışık frekanslı teta aktivitesi gözlenir. N2 evresi "K kompleksleri" ve "uyku içcikleri" (8-14 Hz) olarak adlandırılan EEG bileşenleri ile karakterize olup yaklaşık 10-25 dakika sürer. "Delta uykusu" veya "yavaş dalga uykusu" olarak tanımlanan N3 evresinde ise yüksek genlikli ve çok düşük frekanslı delta dalgaları (0,5-4 Hz) gözlenir, uykunun en derin olduğu bu evre ilk döngüde 20-40 dakika sürebilir (14).

REM uykusu (R evresi), NREM uykusunun N3 evresinden sonra oluşur. Bu evrede EEG'de uyanık halindeki benzer düşük genlikli, yüksek frekanslı beta (15-30 Hz) ve gama (30-90 Hz) dalgaları gözlenir ve genellikle REM uykusu aktif düş görme ile birlikte seyredir. Uyanıklığa benzer EEG aktivitesi ve kişilerin bu dönemde uyandırılma zorluğu nedeniyle uykunun bu dönemi "paradoksal uyku" olarak da ifade edilmektedir (5,6,8,11). Toplam uyku süresinin yaklaşık olarak %75'i NREM (%2-5 evre 1, %45-55 evre 2, %20-25 evre 3) ve %20-25 R uykusundan oluşur ve uyku boyunca yaklaşık 90-110 dakika süren NREM-REM döngülerinde NREM süresi giderek kısılırken, REM süresi uzar (10,12,14).

Uykunun NREM ve REM evrelerinde bazı vücut işlevleri de belirgin olarak değişiklik gösterir; NREM uykusu sırasında artmış parasempatik sinir sistemi aktivitesine bağlı olarak kalp hızı, kan basıncı, solunum hızı ve kas tonusu azalır, ayrıca vücut sıcaklığı ve enerji tüketimi en düşük düzeylerine iner. R evresi sırasında baskın olan sistem sempatik sinir sistemidir ve bazen iskelet kaslarının tonusu paralizisi derecesine kadar azalır. Bu durumun istisnası göz hareketlerini kontrol eden kasların ve iç kulaktaki kasların aktivitesindeki artıştır. Uykunun bu döneminde

beyin oksijen tüketimi artar, kalp hızı, kan basıncı ve solunum düzensizleşir ve vücut sıcaklığının regülasyonu bozulur (8,10).

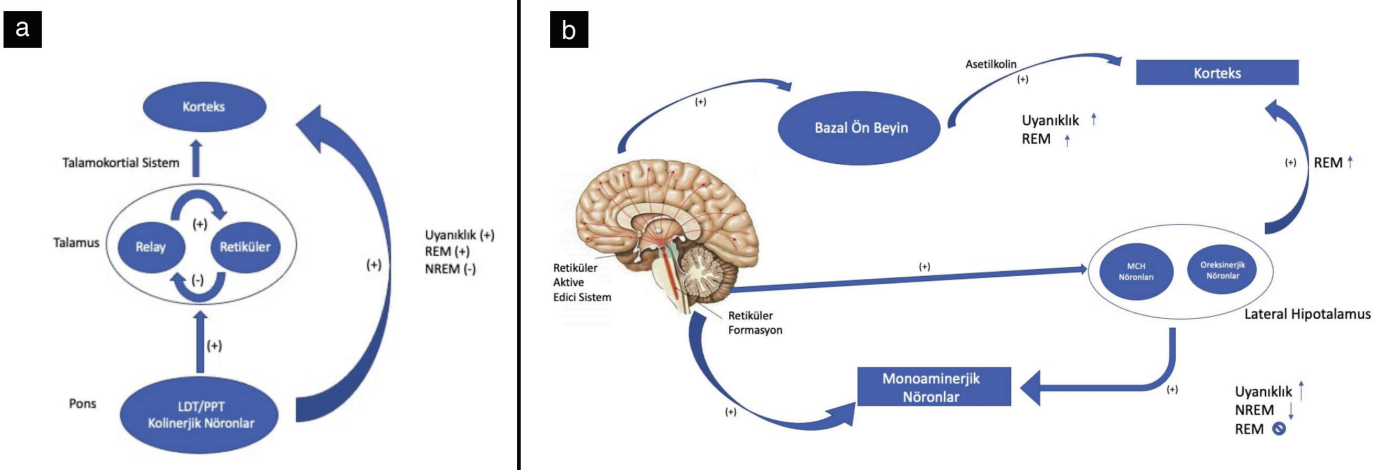
Uyku ve Uyanıklık Döngüsünün Sinirsel Düzenlenmesi

Uyku ve uyanıklığın gün içinde birbirini takip eden döngüleri, her iki durumun başlatılması ve sürdürülmesinde görev alan kortikal ve subkortikal birçok beyin bölgesinin birbiri ile uyumlu işlevleri aracılığı ile gerçekleşir (15). Uyanıklık dönemi, beyin sapı ve hipotalamustaki ilgili nöron gruplarının tonik aktiviteleri ile sağlanır. Beyin sapında bulunan ve medulla oblongatadan diensefalona kadar uzanan retiküler formasyonda yer alan retiküler aktive edici sistem (RAS) ile kortekse gönderilen uyanıklar, iki farklı yolak üzerinden uyanıklığın sağlanmasına katkıda bulunurlar. Birinci yolda beyin sapında yer alan pedinkülopontin tegmental ve laterodorsal tegmental nükleusta bulunan kolinerjik nöronlar; korteksi, talamustaki iletili nöronları ve talamustaki retiküler nükleus nöronlarını (talamokortikal sistem) uyarak uyanıklığı sağlar (Şekil 2a). Bu kolinerjik nöronların aktivitesi uyku sırasında R evresinde artmakta, NREM döneminde baskılanmaktadır (5,8,10,15,16).

Şekil 2b'de gösterildiği gibi RAS'den kaynaklanan ikinci yolak ise talamusa uğramadan lateral hipotalamus, bazal ön beyin ve korteksi uyaran nöron gruplarından başlar. Bu yolak temel olarak monoaminerjik sistemin kontrolündedir. Posterior hipotalamus ve beyin sapında yer alan, dorsal ve median rafe çekirdeklerinde bulunan serotonerjik nöronlar, tüberomamillar çekirdekte bulunan histaminerjik nöronlar, lokus seruleusta bulunan noradrenerjik nöronlar ve ventral periakvaduktal gri maddede bulunan dopaminerjik nöronlar birlikte monoaminerjik sistemi oluşturur. Bunun yanı sıra uyanıklığın sağlanmasında görev alan ve lateral hipotalamusta bulunan hipokretin (oreksin) serbestleyen oreksinerjik nöronlar ise beyinde çok geniş bir alana projekte olur ve uyanıklığın sağlanması ile ilgili kolinerjik, noradrenerjik, serotonerjik, dopaminerjik ve histaminerjik sistemleri önemli derecede modüle ederler (8,10,17). Monoaminerjik çekirdeklere

bulunan nöronlar uyanıklık dönemi boyunca düzenli ve ritim belirleyici benzeri uyarıcı aktivite gösterirken, bu etkileri N1, N2 ve N3 evrelerinde azalır ve R evresinde ise neredeyse tamamen durur. Oreksinerjik nöronların da uyanıklıkta maksimum aktivite gösterdiği ve uykunun hem NREM hem de REM evrelerinde aktivitelerinin baskılandığı belirtilmiştir. Melanin konsantre edici hormon (MCH) içeren lateral hipotalamik nöronlar ile bazal ön beyinde bulunan kolinerjik ve GABAerjik nöronlar da korteksin uyanılmasına katkıda bulunur. MCH nöronları REM uykusunun homeostazisinde önemli role sahiptir ve R evresinde maksimum aktivite gösterirler. Bazal ön beyinde (substantia innominata-magnoselüler preoptik nükleus ve nükleus bazalis, medial septal nükleus, Brocanın diagonal bant nükleusu) bulunan kolinerjik nöronlar korteks, hipokampus ve daha az oranda talamusa projekte olarak salgıladıkları asetilkolin aracılığı ile uyanıklığı sağlar ve benzer şekilde REM uykusunda daha aktiftirler (8,10,12,15-19).

Uyku-uyanıklık döngüsünde, uykunun başlatılmasında hipotalamusun preoptik bölgesinde yer alan ventrolateral preoptik nükleus (VLPO) ve medyan preoptik nükleustaki (MnPN) nöronların aktivitesinin önemli rolü olduğu belirtilmektedir. Her iki bölgedeki nöron aktivitelerinin NREM ve REM uykularında arttığı ve uyanıklıkta azaldığı, ayrıca, VLPO'da oluşturulan lezyonların uykunun tüm evrelerinin sürelerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, MnPN nöron aktivitesinin uyanıklıktan stabil NREM uykusuna geçişte, VLPO nöronlarının ise uykunun stabilitesinin ve devamlılığının sağlanmasında daha önemli rolü olduğu belirtilmektedir. Yakın zamanda, medulla oblongatada bulunan GABAerjik parafasyal bölgenin, yavaş dalga uykusunu başlattığı gösterilmiştir. Uyku sırasında VLPO ve MnPN nükleuslarında aktif olan nöronlar sırasıyla inhibitör nörotransmitterler olan GABA ve galanin ve GABA salgılamaktadırlar (5,6,8,17,19-24). VLPO'dan kaynaklanan efferent impulslar hipotalamus ve beyin sapındaki monoaminerjik nöronlarda sonlanarak histaminerjik, serotonerjik ve noradrenerjik nöronların uyanıklıkla ilgili



Şekil 2. Uyku-uyanıklık döngüsünü kontrolünde retiküler aktive edici sistem ve korteks ilişkisi

a) Talamus aracılı yolak, b) Talamus aracılı olmayan yolak

LDT: Laterodorsal tegmental nükleus, PPT: Pedinkülopontin tegmental

aktivitelerini inhibe ederler. Benzer şekilde MnPN'dan kalkan uyarılar da monoaminerjik nöron aktivitesini baskılar. VLPO'dan histaminerjik nöronlara giden uyarılar uyanıklıktan NREM uykusuna geçiş sırasında ve dorsal rafe nükleusu ile lokus seruleusa giden uyarılar ise R evresine geçişte önemlidir. Ayrıca her iki çekirdekten lateral hipotalamustaki oreksinerjik nöronlara inhibitör uyarılar gönderilmektedir. Oreksinerjik nöronlar uyanıklığı sağlayan monoaminerjik ve kolinerjik nöronların aktivitelerini uyarırken, uyanıklıkta aktif olan ve lokus seruleus ve rafe nükleusundan serbestlenen noradrenalin ve serotonin, tüberomamiller nükleustan serbestlenen GABA ve galanin VLPO nöronlarını baskılar ve kendilerinin üstündeki inhibisyonun ortadan kalkmasına neden olurlar. VLPO nöronları üzerinde reseptörleri bulunmadığı için direkt olarak inhibitör bir etkiye sahip değildir. Böylece, uyku ve uyanık dönemlerinde aktif hale gelen nöron grupları arasında karşılıklı gerçekleştirilen inhibisyonlar aracılığı ile korteksin uyanıklık ve/veya uyku durumu fizyolojik, sağlıklı koşulları sağlayacak şekilde uyku-uyanıklık döngüsünün zamanlaması belirlenir. Uyku ve uyanıklıkta aktif nöronların karşılıklı etkileşimi ile sağlanan bu düzenleme uykunun regülasyonunu açıklayan Borbely'nin ikili süreç modelinde de açıklandığı gibi homeostatik ve sirkadyen mekanizmalarla birlikte çalışarak uykunun zamanlamasını ve süresini belirler (7,8,15-17,19,21).

Yukarıda özetlenen karmaşık nöral ağ ve nörotransmitter etkileşimlerine ek olarak uyku homeostazisinde ileri sürülen "uyku faktörü teorisine" göre, bazı moleküllerin uyanıklık dönemi süresince özellikle bazal ön beyin ve kortekste olmak üzere beyinde miktarlarının arttığı ve uykunun başlatılmasına katkıda buldukları bildirilmektedir. Bir maddenin uyku faktörü olarak tanımlanabilmesi için; konsantrasyonunun uyanıklık döneminde daha yüksek olması ve uzamış uyanıklık dönemi boyunca giderek artması ve maddenin dışardan verildiğinde uykunun başlatılabilmesi gereklidir. Uyku faktörleri uykuyu başlatıcı etkilerini, belirli bir konsantrasyona ulaştığında, uyanıklığı sağlayan RAS ve kortekste bulunan nöron gruplarının aktivitelerini baskılayarak gösterirler. Şu ana kadar tanımlanmış uyku faktörlerinden bazıları adenozin, nitrik oksit, prostaglandin D2, muramil peptidler, GHRH ve IL-1, TNF-alfa gibi sitokinlerdir (8,18,23).

Uykunun başlatılması ve sürdürülmesinde görev aldığı düşünülen uyku faktörleri arasında ilk kez 1929 yılında Drury ve Szent-Györgyi (25) tarafından tanımlanan adenozin sahip olduğu özellikler nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir (18). Adenozin, hücre içi ve hücre dışı alanlarda yüksek miktarda bulunabilen ve hücre düzeyinde etkileri hızla oluşan bir moleküldür. Ayrıca, nitrik oksit ve prostaglandin D2 gibi diğer bazı önemli uyku faktörlerinin etkilerine de aracılık ettiği düşünülmektedir (8,18,26).

Adenozin ve Metabolizması

Adenozin, adenin bazına bir pentoz halkasının eklenmesiyle oluşan ve adenozin trifosfatın (ATP) yapısında bulunduğu için hücrelerin işlevlerinin düzenlenmesinde kritik rolü olan bir moleküldür. Adenozin sinaptik veziküllerde depolanmadığı ve uyarıya yanıt olarak veziküllerden serbestlenmediği için klasik bir nörotransmitter olarak etki göstermez, bunun yerine,

sitoplazmadan hücre dışı alana serbestlenir ve sinir sisteminde nöromodülatör olarak görev yapar (26-28).

Hücre içinde en önemli adenozin kaynağı ATP'dir. Hücre içinde enerji kaynağı olarak kullanılan ATP, seri defosforilasyonlar ile önce adenozin difosfata, ardından adenozin monofosfata (AMP) ve sonrasında adenozine dönüştürülür (27,29). AMP'den adenozinin oluşumu hücre içinde bulunan 5'-nükleotidaz enzimi tarafından katalizlenir. Ayrıca G-protein kenetli reseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak oluşan siklik AMP (c-AMP), fosfodiesteraz enzimi ile daha yavaş olarak AMP'ye ve sonrasında adenozine dönüştürülür (26). Hücre içinde adenozin sentezi için kullanılan bir başka önemli kaynak olan S-adenozil homosistein yolağının beyinde adenozin üretimine katkısı ise önemli değildir (18,29,30).

MSS'deki hücre dışı adenozin konsantrasyonunu belirleyen en önemli mekanizma nöron ve glia hücresi kaynaklı hücre dışı ATP'nin (18,27), ektonükleozid trifosfat difosfohidrolaz (CD39) ve ekto-5'-nükleotidaz (CD73) enzimleri aracılığı ile adenozine dönüştürülmesidir (28,31). Ayrıca, hücre içinde sentezlenen adenozin hücre zarında bulunan taşıyıcı moleküller aracılığıyla hücre dışına taşınabilir (31). Nükleozid taşıyıcı sistemlerinden, dengeleyici nükleozid taşıyıcılar ailesine ait nükleozid taşıyıcıları adenozini konsantrasyon farkı doğrultusunda her iki yöne doğru taşıyabilirken, konsantre edici nükleozid taşıyıcılar ailesine ait taşıyıcılar ise adenozini sodyum konsantrasyonuna bağımlı olarak sodyumla birlikte hücre içine doğru taşırlar (Şekil 3) (18,30,32).

Fizyolojik koşullarda hücre dışı adenozin seviyeleri 30-200 nM arasında değişir (31) ve hücre içindeki adenozin konsantrasyonunun düşük olmasına bağlı olarak adenozin hücre içine doğru taşınır (18). Ancak hücre içi adenozin seviyelerinin arttığı ve sodyum gradiyentinin azaldığı hipoksi ve iskemi gibi patolojik koşullarda adenozinin net taşınma yönü hücre dışına doğru değişir (33). Hücre dışı adenozin üretiminin bir başka kaynağı ise hücre içinden dışına probenesid duyarlı taşıyıcılar aracılığıyla taşınan c-AMP'dir (26).

Adenozinin yarılanma ömrü yaklaşık 0,6-1,5 saniyedir (18). Adenozin, hücre içinde, adenozin kinaz enzimi tarafından fosforillenecek AMP'ye veya adenozin deaminaz enzimi tarafından geri dönüşümsüz olarak inozine dönüştürülür ve inaktive olur. Hücre dışı adenozin ise taşıyıcılar aracılığıyla hücre içine taşınarak veya ekto-adenozin deaminaz enzimi ile inozine dönüştürülerek metabolize edilir (18,26,27). Fizyolojik koşullarda hücre dışı adenozinin metabolize edilmesini sağlayan en önemli yol adenozin kinaz enzimi iken, epilepsi ve iskemi gibi patolojik koşullarda oluşabilen yüksek adenozin konsantrasyonlarında ise muhtemelen adenozin taşıyıcılarının inaktivasyonuna bağlı olarak adenozin deaminaz enzimi daha önemli hale gelir (30,33,34).

Adenozin Reseptörleri

Adenozin, fizyolojik etkilerini G-protein kenetli reseptör ailesine ait A_1 , A_{2A} , A_{2B} ve A_3 olmak üzere 4 farklı spesifik reseptörü aracılığı ile gösterir. Bu reseptörlerin kendine özgü doku dağılımları ve etkilerine aracılık eden sinyal yolları vardır (11). Ayrıca bütün adenozin reseptörleri hücre bölünmesi, büyümesi

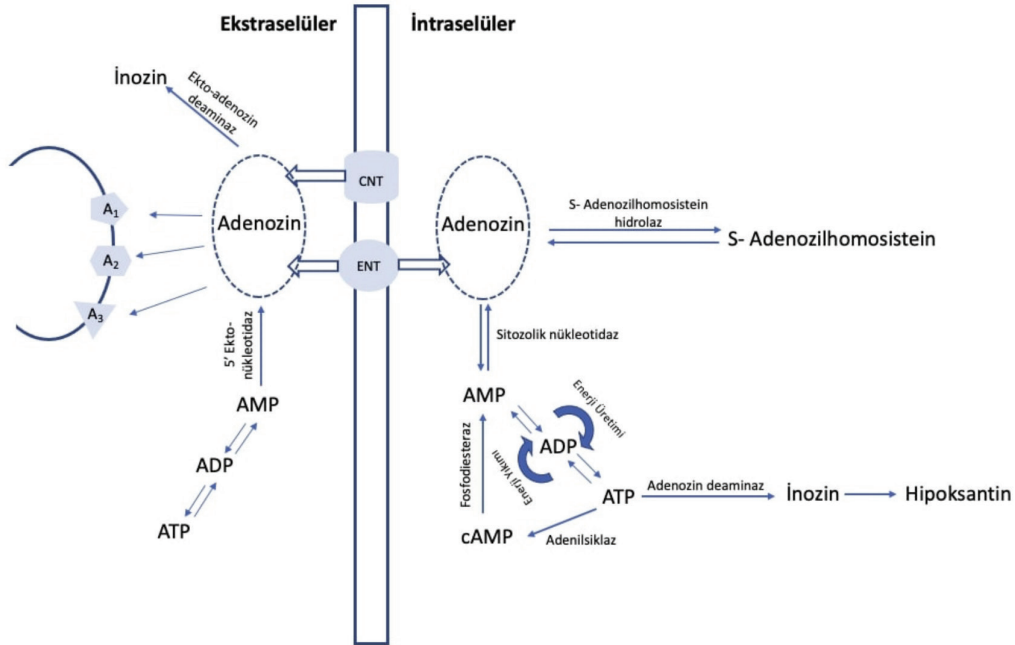
ve farklılaşması ile ilgili etkiler oluşturabilen mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) sinyal yolları ile kenetlidir (35,36). Presinaptik yerleşimli A_1 reseptörü etkilerini N tipi Ca^{+2} kanalının inhibisyonu ve K^+ /ATP kanallarının aktivasyonu ile gösterirken postsinaptik etkilerini ise kenetlendiği G_i proteini aracılığı ile adenilat siklazın inhibisyonu veya fosfolipaz C'nin aktivasyonu ile oluşturur (11,33,37). A_1 reseptörleri merkezi sinir sisteminde yaygın bir dağılım göstermektedir ve özellikle korteks, serebellum, talamus, hipokampus, bazal gangliyonlar ve medulla spinaliste yüksek miktarlarda ifade edilmektedir (18,33,38).

A_{2A} ve A_{2B} reseptörlerinin aktivasyonu ise G_s protein aracılığı ile adenilat siklaz aktivitesini ve cAMP oluşumunu artırır. Buna ek olarak A_{2B} fosfolipaz C aktivasyonuna da neden olur (18,26,33). A_{2A} reseptörleri beyinde kaudat putamen, nükleus akübens, olfaktor tüberkül ve olfaktor bulb'da yüksek konsantrasyonlarda, hipokampus ve VLPO gibi diğer beyin alanlarında daha az miktarda eksprese edilmektedir. Adenozin, A_1 ve A_{2A} reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır (27,35,39). A_1 ve A_{2A} reseptörleri heterodimer olarak da bulunabilir. Adenozin düşük konsantrasyonlarda belirgin olarak A_1 reseptörlerini aktive ederken yüksek konsantrasyonlarda ise A_{2A} reseptörleri aktive olur (40). Adenozin reseptörleri arasında adenozine duyarlılığı en düşük olan A_{2B} reseptörüdür ve uyarılması için gerekli olan mikromolar seviyelere fizyolojik koşullarda çoğunlukla ulaşamaz (31,39). Adenozin seviyelerinin arttığı hipoksi, iskemi ve enflamasyon gibi patolojik koşullarda A_{2B} reseptörü aracılığı ile olan sinyal iletimi daha fazla önem kazanmaktadır (27,31). Türler arasında farklılık gösteren A_3 reseptörü ise etkisini adenilat siklazı inhibe edip fosfolipaz C enzimini uyararak gösterir (11,36). İnsanlarda adenozine yüksek afinite ile bağlanırlar

ancak genellikle dokularda düşük seviyelerde eksprese edilmektedir (27,38,39). A_3 reseptörlerinin özellikle hipokampus ve serebellumda ekspresyonu gösterilmiş olmakla birlikte A_{2B} ve A_3 reseptörleri beyinde diğer adenozin reseptörlerine göre daha az miktarda eksprese edilmektedir (26,38,41).

Adenozinin Uyku-Uyanıklık Döngüsündeki Etkileri

Uyku faktörlerinden birisi olarak tanımlanan adenozin, uyku uyanıklık döngüsündeki uykuyu uyarıcı etkilerini (9,26,27,42,43) A_{2A} reseptörü daha belirgin olmak üzere (26) A_1 ve A_{2A} reseptörleri aracılığı ile göstermektedir (42). Adenozin uykuyu uyarıcı etkisini, A_1 reseptörü aracılığı ile mezopontin tegmentum (44) ve bazal ön beyindeki (42) kolinerjik nöronları (44) ve uyanıklıkta aktif olan lateral hipotalamustaki oreksinerjik nöronları (45) baskılayarak, ek olarak preoptik/anterior hipotalamus ve ventrolateral preoptik alandaki nöronların inhibisyonunu ortadan kaldırarak göstermektedir (46,47). Agonist uygulanarak A_{2A} reseptörü aracılığı ile uykunun başlatılmasında bazal ön beyin diğer bölgelerle karşılaştırıldığında çok önemli olduğu gösterilmiştir (48). Her iki reseptörün uykunun yoğunluğu ve homeostazisi ile ilgili etkileri birbiri ile ilişkili olduğu, A_{2A} reseptörünün genetik bir varyantı ile yapılan bir çalışmada, uyku ile ilgili etkilerinin A_1 reseptör ekspresyonu üzerinden gerçekleşmiş olabileceği ileri sürülmüştür (49). Ayrıca, A_{2A} reseptörü direkt olarak (50) veya A_1 reseptör aracılı inhibisyonu baskılayarak uyarıcı etkiler de oluşturmaktadır (51). Bütün bu bilgiler ışığında adenozinin uyku-uyanıklık döngüsündeki etkilerini bölge ve reseptör bağımlı olarak gösterdiği söylenebilir (26).



Şekil 3. Hücre içinde ve dışında adenozin metabolizmasının basamakları

CNT: Konsantrasyon artırıcı nükleozid taşıyıcılar, ENT: Dengeleyici nükleozid taşıyıcılar, AMP: Adenozin monofosfata, ADP: Adenozin difosfata, ATP: adenozin trifosfat

Uyanıklığın sağlanmasında görev alan kolinerjik ve non-kolinerjik nöronların bulunduğu bazal ön beyindeki adenozin konsantrasyon değişikliklerinin uyku homeostazisinde önemli rolü olduğu bildirilmektedir (8,27,42). Bu bölgede adenozin konsantrasyonunun uyanıklık süresi ile orantılı olarak arttığı (23,52-54), adenozin agonistlerinin uyanıklık süresini azalttığı ve uyku (özellikle yavaş dalga uykusu) süresini artırdığı gösterilmiştir (9,26).

Bazal ön beyindeki kolinerjik ve non-kolinerjik nöronların çoğu adenozinin tonik baskılayıcı etkisi altındadır (52,55). Adenozin bazal ön beyinde diğer beyin bölgelerine göre her zaman daha yüksektir (52) ve bu bölgedeki kolinerjik nöronlar uyku düzenlenmesinde son derece önemlidir (8). Adenozinin bazal ön beyinde uykuyu başlatıcı etkisini magnoselüler preoptik nükleus ve substantia innominata (MCPO/SI) bölgesinde bulunan kolinerjik ve bir kısım non-kolinerjik nöronların aktivitesini baskılayarak gösterdiği ve bu etkinin adenozin A₁ reseptörü aracılığı ile oluştuğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarla bazal ön beyinde artan adenozin seviyeleri veya adenozin A₁ reseptör agonistlerinin uygulanması uyanıklıkta aktif olan nöronların aktivitesini azaltırken, A₁ reseptör antagonistlerinin bu nöronların aktivitelerini artırdığı gösterilmiştir (55,56). Bazal ön beyinin kolinerjik nöronlarında adenozin veya adenozin taşıyıcılarının inhibisyonu sonucunda oluşan yüksek adenozin seviyelerinin uyanıklıkta aktif olan nöronların aktivitesini azalttığı ve bu etkiye spesifik olarak A₁ reseptörünün aracılık ettiği gösterilmiştir (52,53,55,56).

In vitro ve *in vivo* koşullarda adenozinin agonist ve antagonistlerinin uygulanmasının uyku-uyanıklık döngüsü ile ilgili olarak çeşitli beyin bölgelerinde farklı etkilere neden olduğu bulunmuştur. Yukarıda da bahsedildiği gibi perifornikal lateral hipotalamusta bulunan ve uyanıklığın sağlanmasında görev aldığı gösterilen oreksinerjik nöronların A₁ reseptörlerini eksprese ettikleri bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda da perifornikal lateral hipotalamusta A₁ reseptör agonistleri uygulandığında uyanıklık sürelerinin uzadığı, NREM ve REM sürelerinin kıaldığı, antagonist uygulaması ile zıt yönde değişikliklerin oluştuğu gösterilmiştir (55,57). Uykunun başlatılmasında görev alan lateral preoptik alanda A₁ ve A_{2A} reseptör agonist uygulamalarının birbirine zıt etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Methippara ve ark.'nın (58) lateral preotik alan üzerinde yaptıkları çalışmada A₁ reseptör agonistlerinin uyku süresini baskıladığı ve uyanıklık süresini artırdığı, A₂ reseptör agonistlerinin ise uykunun özellikle NREM süresini artırdığı gösterilmiştir.

Spontan uyku-uyanıklık döngüsünde ekstraselüler adenozin konsantrasyonu bazal ön beyin yanı sıra, korteks, talamus ve hipotalamusun preoptik alanında uyanıklık süresince artarken uykunun tüm evrelerinde azalmaktadır (59). Uyku yoksunluğu sonrasında ise belirgin olarak bazal ön beyinde ve daha az olarak kortekste adenozin (53,59) ve A₁ reseptör miktarının arttığı (42) ve adenozinin rebound uykusunu özellikle A₁ reseptörü aracılığı ile (60) ve zamana bağlı olarak düzenleyici etkisi olabileceği gösterilmiştir (61). Buna zıt olarak, bir başka çalışmada, bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların harabiyeti sonrasında adenozin seviyelerinde artış olmadan uyku homeostazisinin devam ettiği gösterilmiştir (62).

Adenozin, bazal ön beyin ve beyin sapındaki kolinerjik nöronlar (44,63), oreksinerjik nöronlar (45) ve hipokampal/neokortikal piramidal nöronlardaki (64) postsinaptik inhibitör etkilerini içeri düzeltici rektifiye potasyum kanallarının (K_{ir}) aktivasyonu aracılığı ile gerçekleştirirken bazal ön beyindeki non-kolinerjik nöronları, hiperpolarizasyonla aktive olan katyon akımı üzerindeki etkileri ile inhibe eder (9,42). Ayrıca, bazal ön beyinde adenozin uygulamasının selektif olarak kolinerjik nöronlarda hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir (65). Özellikle kolinerjik nöronlarda A₁ reseptörü aracılığı ile NF-kB artışına yol açtığı ve bu artışın rebound uykusuna etki ettiği bulunmuştur (42). Adenozin presinaptik inhibitör etkiler de oluşturarak nöron aktivitesini baskılar ve uykuyu indükler. Kortikal glutamaterjik nöronlar (66), uyanıklıkta aktif olan kolinerjik nöronlar (66-69) ve oreksinerjik (70) nöronlardaki eksitatör glutamaterjik uyarımı ve buna ek olarak uykuda aktif olan VLPO nöronlarındaki inhibitör GABAerjik uyarımı presinaptik etkileri aracılığı ile baskılayarak uykuyu indükler (46,47).

REM uykusunun merkezi düzenleyicisi olan pons, adenozinin etki gösterdiği bir başka bölgedir. R evresi süresince bu bölgedeki nöronlar aktiftir. Uyanıklık ve yavaş dalga uykusuna göre asetilkolin en yüksek seviyelerine ulaşır. A₁ reseptörü agonistleri uygulandığında R evresinde uzun süreli bir artış sağladığı gösterilmiştir (71).

Uykunun adenozin ile düzenlenmesinde önemli diğer bir alan hipotalamustur. Tuberomamillar nükleusta A₁ reseptörünün aktivasyonu veya adenozin deaminazın inhibisyonunun sıçanlarda uyanıklığı sağlayan histaminerjik sistemi inhibe ettiği ve NREM uykusunu başlattığı gösterilmiştir (72). Perifornikal lateral hipotalamik alana A₁ reseptör agonistinin uygulanması uyanıklığı, antagonistin uygulanması ise NREM ve REM uykularını baskılamıştır (55). Perifornikal-lateral hipotalamik alanda oreksinerjik nöronların bulunduğu bölgeye, A₁ reseptör antagonisti uygulandığında uyanıklığın uyarıldığı ve NREM ve REM uykusunun baskılandığı gösterilmiştir (57). Adenozin, hipotalamusta tüberomammiller nükleusta A_{2A} reseptörü aracılığı ile GABA'nın artmasına, böylece histaminerjik sistemin baskılanmasına ve uykunun başlamasına neden olur (19,73). Adenozinin A₁ reseptörü üzerinden oreksinerjik nöronların aktivitesini baskıladığı ve bu nöronlarda glutamaterjik sinaptik iletimi ve plastisiteyi baskıladığı gösterilmiştir (45,70).

Adenozin VLPO'da A_{2A} reseptörü üzerinden GABAerjik uyku indükleyen nöronları uyarak uykuyu başlatır. Selektif A_{2A} reseptör agonistlerinin VLPO ve hipotalamusta nükleus akümbenste NREM uykusunu başlattıkları gösterilmiştir (74). Uykuyu indükleyen VLPO nöronlarının bu etkisinin direkt olarak A_{2A}'nın postsinaptik olarak uyarılmasının sonucu olduğu gösterilmiştir (75). Benzer şekilde A_{2A} reseptörü agonistleri ponsa uygulandığında hem REM hem de NREM uykusunun arttığı gösterilmiştir (76). VLPO'da birbiri ile ilişki içerisinde olan uyku nöronlarının iki alt tipi belirlenmiştir. Bu iki grup nöron hem NA ile hem de ACh ile inhibe edilir, ancak adenozin ve serotonin (5-HT) verdikleri farmakolojik cevapları farklıdır. Tip 2 nöronlar 5-HT ve adenozin ile A_{2A} reseptörü üzerinden uyarılırken, tip 1

nöronlar inhibe edilirler. Dolayısıyla bu bölgede adenozinin ve 5-HT'nin sinerjistik etkisinden söz edilir. Tip 2 nöronlar uykunun başlatılmasındaki erken süreçte yer alırken, tip 1 nöronlar sadece uyanma (*arousal*) sistemin inhibisyonu sağlandığında aktifleştikleri için uykunun derinleşmesine katkı sağlamaları daha muhtemel görünmektedir (75). Lateral preoptik alanda ise A₁ reseptörü agonisti uygulaması ile uyanıklık uyarılır ve uyku baskılanırken, A₂ reseptör agonisti uygulaması ile uyku uyarılmaktadır (58).

Günlük hayatımızda sıklıkla tükettiğimiz kahve, çay ve kola gibi içeceklerin içeriğinde bulunan kafeinin A₁ ve A_{2A} reseptörleri üzerindeki etkileri adenozinin uyku ile ilgili düzenleyici rolünü destekleyen bir başka bulgudur (77). Kafein mikromolar düzeyde her iki reseptör üzerinde yüksek afinite ile yarışmalı inhibitör etki gösterir (41). Dolayısıyla kafein, adenozin gibi, endojen adenozinin reseptörlerini tonik olarak aktive etmesi koşuluyla, tüm beyin alanları üzerinde potansiyel olarak etki gösterebilir. Pozitron emisyon tomografisi görüntülemeleri sonucunda ortalama 70 kg'lık bir insanda 4-5 fincan kahve (~450 mg kafein) alımının, serebral A₁ reseptörlerinin %50'sinde endojen adenozinin yerini alabileceğini göstermektedir (78). Bununla birlikte A₁ ve A_{2A} reseptörleri silinmiş (*knockout*) farelerle yapılan çalışmalarda kafeinin uyanıklığı uyarıcı etkisinin daha çok A_{2A} reseptörü aracılığı ile oluştuğu ve uyarılabilirliği artırıcı etkisinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (79).

Adenozinin uyku faktörü olarak görev yaptığını destekleyen diğer çalışmalar metabolizmasında görev alan enzimlerle yapılmıştır. Adenozini hücre dışından uzaklaştıran adenozin deaminaz (72,80) ve hücre içi metabolizmasından sorumlu adenozin kinaz (81) aktivitelerinin baskılanması ile hücre dışı adenozin konsantrasyonunun, uykunun süresinin ve EEG'de yavaş dalga aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (11,82).

Adenozin seviyeleri uyanıklık süresi ile korelasyon gösterir. Uyanık kalınan süre arttıkça endojen hücre dışı adenozin seviyeleri özellikle bazal ön beyin, korteks ve hipokampüste artarken uykuda ise azalır (23,26,59,83). Adenozinin uyanıklıkta aktif olan nöronların inhibisyonu ve aynı nöronları uyanık talamokortikal sistemin inhibisyonu aracılığı ile uykunun başlatılmasına katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (9). Ayrıca bazal ön beyinde hasar oluşturularak yapılan çalışmalarda adenozin ve nitrik oksitin uyku düzenlenmesi ile ilişkili olarak yükseldiği gösterilmiştir (84).

Bugüne kadar var olan çalışmalar, hücre dışı adenozin miktarının artışının subkortikal ve kortikal yapılarda uyku-uyanıklık döngüsünde görev alan sinir ağında geri bildirim sinyali sağlayarak uyku-uyanıklık geçişlerine katkıda bulunduğu ve uyku yoğunluğu gibi önemli uyku parametrelerini düzenlediği görüşünü desteklemektedir. Ancak, adenozinin uyku düzenlenmesindeki rolünü ön plana çıkaran çok sayıda çalışmaya rağmen, ATP ve adenozinin hücre dışında hızla metabolize olmaları ve uzaklaştırılmaları nedeniyle uzun dönemde uyku-uyanıklık düzenlenmesindeki rolleri tartışmalıdır. Ayrıca, olası diğer uyku faktörleri ve adenozin arasındaki bu etkileşimlerin uyku-uyanıklık homeostazisinde rolü olup olmadığı açığa çıkarılmalıdır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.D., S.B., Dizayn: M.D., S.B., Analiz veya Yorumlama: M.D., B.P., Literatür Arama: M.D., Yazan: M.D., S.B., B.P.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Balkancı ZD, Sevgili AM. Biyolojik Ritimler ve Anestezi. *Anestezi Dergisi* 2005;13:223-36.
2. Chassard D, Allaouchiche B, Boselli E. Timing is everything: the pendulum swings on. *Anesthesiology* 2005;103:454-6.
3. Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation. *Sleep Med* 2007;8(Suppl 3):27-33.
4. Şahin L, Aşçıoğlu M. Uyku ve Uykunun Düzenlenmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013;22:93-8.
5. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. Sleep and Dreaming. In: Principles Of Neural Science [Internet]. The McGraw Hill Components, 2013;1140-58.
6. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaManita A-S, White LE. Sleep and Wakefulness. In: Purves D, Platt ML (eds). *Neuroscience*. 5th ed. Sunderland, Massachusetts U.S.A.: Sinauer Associates, Inc; 2012;625-46.
7. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res* 2016;25:131-43.
8. Porkka-Heiskanen T. Sleep regulatory factors. *Arch Ital Biol* 2014;152:57-65.
9. Bjorness TE, Greene RW. Adenosine and Sleep. *Curr Neuropharmacol* 2009;7:238-45.
10. Bear MF, W. CB, Paradiso MA. Brain Rhythms and Sleep. In: Bear MF, W. CB, Paradiso MA (eds). *Neuroscience Exploring The Brain*. 4th ed. China: Wolters Kluwer, 2016;645-83.
11. Landolt HP. Sleep homeostasis: a role for adenosine in humans? *Biochem Pharmacol* 2008;75:2070-9.
12. Kryger M, Roth T, Dement WC. Normal Human Sleep: An Overview. In: Kryger M, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine* China: Elsevier, 2017.
13. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications 1ed. Westchester, Illionis: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
14. Demir A, Ursavaş A, Aslan AT, Gülnay B, Çiftçi B, Çuhadaroğlu Ç, et al. Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. İstanbul; 2012.
15. Gvilia I. Underlying brain mechanisms that regulate sleep-wakefulness cycles. *Int Rev Neurobiol* 2010;93:1-21.
16. Schwartz JR, Roth T. Neurophysiology of sleep and wakefulness: basic science and clinical implications. *Curr Neuropharmacol* 2008;6:367-78.
17. Inutsuka A, Yamanaka A. The physiological role of orexin/hypocretin neurons in the regulation of sleep/wakefulness and neuroendocrine functions. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:18.
18. Porkka-Heiskanen T, Kalinchuk AV. Adenosine, energy metabolism and sleep homeostasis. *Sleep Med Rev* 2011;15:123-35.

19. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005;437:1257-63.
20. Han KS, Kim L, Shim I. Stress and sleep disorder. *Exp Neurobiol* 2012;21:141-50.
21. Szymusiak R, McGinty D. Hypothalamic regulation of sleep and arousal. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:275-86.
22. Lu J, Greco MA, Shiromani P, Saper CB. Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *J Neurosci* 2000;20:3830-42.
23. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev* 2012;92:1087-187.
24. Anaclet C, Ferrari L, Arrigoni E, Bass CE, Saper CB, Lu J, Fuller PM. The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center. *Nat Neurosci* 2014;17:1217-24.
25. Drury AN, Szent-Györgyi A. The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart. *J Physiol* 1929;68:213-37.
26. Huang ZL, Zhang Z, Qu WM. Roles of adenosine and its receptors in sleep-wake regulation. *Int Rev Neurobiol* 2014;119:349-71.
27. Holst SC, Landolt H-P. Sleep Homeostasis, Metabolism, and Adenosine. *Current Sleep Medicine Reports* 2015;1:27-37.
28. Borea PA, Gessi S, Merighi S, Varani K. Adenosine as a Multi-Signalling Guardian Angel in Human Diseases: When, Where and How Does it Exert its Protective Effects? *Trends Pharmacol Sci* 2016;37:419-34.
29. Kayir H, Uzbay T. Santral Adenozinerjik Sistem ve Klinik Önemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004;14:159-67.
30. Latini S, Pedata F. Adenosine in the central nervous system: release mechanisms and extracellular concentrations. *J Neurochem* 2001;79:463-84.
31. Chen JF, Eltzhig HK, Fredholm BB. Adenosine receptors as drug targets--what are the challenges? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:265-86.
32. Podgorska M, Kocbuch K, Pawelczyk T. Recent advances in studies on biochemical and structural properties of equilibrative and concentrative nucleoside transporters. *Acta Biochim Pol* 2005;52:749-58.
33. Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:31-55.
34. Lloyd HC, Fredholm BB. Involvement of adenosine deaminase and adenosine kinase in regulating extracellular adenosine concentration in rat hippocampal slices. *Neurochem Int* 1995;26:387-95.
35. Schulte G, Fredholm BB. Signalling from adenosine receptors to mitogen-activated protein kinases. *Cell Signal* 2003;15:813-27.
36. Antonioli L, Blandizzi C, Pacher P, Hasko G. Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine. *Nat Rev Cancer* 2013;13:842-57.
37. Biber K, Klotz KN, Berger M, Gebicke-Harter PJ, van Calker D. Adenosine A1 receptor-mediated activation of phospholipase C in cultured astrocytes depends on the level of receptor expression. *J Neurosci* 1997;17:4956-64.
38. Sebastião AM, Ribeiro JA. Adenosine receptors and the central nervous system. *Handb Exp Pharmacol* 2009;471-534.
39. Koupenova M, Ravid K. Adenosine, adenosine receptors and their role in glucose homeostasis and lipid metabolism. *J Cell Physiol* 2013. doi: 10.1002/jcp.24352.
40. Ciruela F, Fernández-Dueñas V, Llorente J, Borroto-Escuela D, Cuffí ML, Carbonell L, Sánchez S, Agnati LF, Fuxe K, Tasca CI. G protein-coupled receptor oligomerization and brain integration: focus on adenosinergic transmission. *Brain Res* 2012;1476:86-95.
41. Fredholm BB, AP IJ, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev* 2001;53:527-52.
42. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol* 2004;73:379-96.
43. Boison D, Aronica E. Comorbidities in Neurology: Is adenosine the common link? *Neuropharmacology* 2015;97:18-34.
44. Rainnie DG, Grunze HC, McCarley RW, Greene RW. Adenosine inhibition of mesopontine cholinergic neurons: implications for EEG arousal. *Science* 1994;263:689-92.
45. Liu ZW, Gao XB. Adenosine inhibits activity of hypocretin/orexin neurons by the A1 receptor in the lateral hypothalamus: a possible sleep-promoting effect. *J Neurophysiol* 2007;97:837-48.
46. Morairty S, Rainnie D, McCarley R, Greene R. Disinhibition of ventrolateral preoptic area sleep-active neurons by adenosine: a new mechanism for sleep promotion. *Neuroscience* 2004;123:451-7.
47. Chamberlin NL, Arrigoni E, Chou TC, Scammell TE, Greene RW, Saper CB. Effects of adenosine on gabaergic synaptic inputs to identified ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience* 2003;119:913-8.
48. Satoh S, Matsumura H, Koike N, Tokunaga Y, Maeda T, Hayaishi O. Region-dependent difference in the sleep-promoting potency of an adenosine A2A receptor agonist. *Eur J Neurosci* 1999;11:1587-97.
49. Hohoff C, Garibotto V, Elmenhorst D, Baffa A, Kroll T, Hoffmann A, Schwarte K, Zhang W, Arolt V, Deckert J, Bauer A. Association of adenosine receptor gene polymorphisms and in vivo adenosine A1 receptor binding in the human brain. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:2989-99.
50. Dias RB, Ribeiro JA, Sebastião AM. Enhancement of AMPA currents and GluR1 membrane expression through PKA-coupled adenosine A2A receptors. *Hippocampus* 2012;22:276-91.
51. Bannon NM, Zhang P, Ilin V, Chistiakova M, Volgushev M. Modulation of synaptic transmission by adenosine in layer 2/3 of the rat visual cortex in vitro. *Neuroscience* 2014;260:171-84.
52. Strecker RE, Morairty S, Thakkar MM, Porkka-Heiskanen T, Basheer R, Dauphin LJ, Rainnie DG, Portas CM, Greene RW, McCarley RW. Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behav Brain Res* 2000;115:183-204.
53. Murillo-Rodriguez E, Blanco-Centurion C, Gerashchenko D, Salin-Pascual RJ, Shiromani PJ. The diurnal rhythm of adenosine levels in the basal forebrain of young and old rats. *Neuroscience* 2004;123:361-70.
54. Wigren HK, Schepens M, Matto V, Stenberg D, Porkka-Heiskanen T. Glutamatergic stimulation of the basal forebrain elevates extracellular adenosine and increases the subsequent sleep. *Neuroscience* 2007;147:811-23.
55. Alam MN, Szymusiak R, Gong H, King J, McGinty D. Adenosinergic modulation of rat basal forebrain neurons during sleep and waking: neuronal recording with microdialysis. *Journal of Physiology-London* 1999;521:679-90.
56. Thakkar MM, Delgiacco RA, Strecker RE, McCarley RW. Adenosinergic inhibition of basal forebrain wakefulness-active neurons: a simultaneous unit recording and microdialysis study in freely behaving cats. *Neuroscience* 2003;122:1107-13.
57. Thakkar MM, Engemann SC, Walsh KM, Sahota PK. Adenosine and the homeostatic control of sleep: effects of A1 receptor blockade in the perifornical lateral hypothalamus on sleep-wakefulness. *Neuroscience* 2008;153:875-80.
58. Methippara MM, Kumar S, Alam MN, Szymusiak R, McGinty D. Effects on sleep of microdialysis of adenosine A1 and A2a receptor analogs into the lateral preoptic area of rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;289:R1715-23.

59. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, McCarley RW. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience* 2000;99:507-17.
60. Gass N, Porkka-Heiskanen T, Kalinchuk AV. The role of the basal forebrain adenosine receptors in sleep homeostasis. *Neuroreport* 2009;20:1013-8.
61. Kalinchuk AV, McCarley RW, Stenberg D, Porkka-Heiskanen T, Basheer R. The role of cholinergic basal forebrain neurons in adenosine-mediated homeostatic control of sleep: lessons from 192 IgG-saporin lesions. *Neuroscience* 2008;157:238-53.
62. Blanco-Centurion C, Xu M, Murillo-Rodriguez E, Gerashchenko D, Shiromani AM, Salin-Pascual RJ, Hof PR, Shiromani PJ. Adenosine and sleep homeostasis in the Basal forebrain. *J Neurosci* 2006;26:8092-100.
63. McCormick DA, Williamson A. Convergence and divergence of neurotransmitter action in human cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:8098-102.
64. Gerber U, Greene RW, Haas HL, Stevens DR. Characterization of inhibition mediated by adenosine in the hippocampus of the rat in vitro. *J Physiol* 1989;417:567-78.
65. Basheer R, Arrigoni E, Thatte HS, Greene RW, Ambudkar IS, McCarley RW. Adenosine induces inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-mediated mobilization of intracellular calcium stores in basal forebrain cholinergic neurons. *J Neurosci* 2002;22:7680-6.
66. Arrigoni E, Rainnie DG, McCarley RW, Greene RW. Adenosine-mediated presynaptic modulation of glutamatergic transmission in the laterodorsal tegmentum. *J Neurosci* 2001;21:1076-85.
67. Brambilla D, Chapman D, Greene R. Adenosine mediation of presynaptic feedback inhibition of glutamate release. *Neuron* 2005;46:275-83.
68. Morton RA, Davies CH. Regulation of muscarinic acetylcholine receptor-mediated synaptic responses by adenosine receptors in the rat hippocampus. *J Physiol* 1997;502(Pt 1):75-90.
69. Van Dort CJ, Baghdoyan HA, Lydic R. Adenosine A(1) and A(2A) receptors in mouse prefrontal cortex modulate acetylcholine release and behavioral arousal. *J Neurosci* 2009;29:871-81.
70. Xia J, Chen F, Ye J, Yan J, Wang H, Duan S, Hu Z. Activity-dependent release of adenosine inhibits the glutamatergic synaptic transmission and plasticity in the hypothalamic hypocretin/orexin neurons. *Neuroscience* 2009;162:980-8.
71. Marks GA, Birabil CG. Enhancement of rapid eye movement sleep in the rat by cholinergic and adenosinergic agonists infused into the pontine reticular formation. *Neuroscience* 1998;86:29-37.
72. Oishi Y, Huang ZL, Fredholm BB, Urade Y, Hayaishi O. Adenosine in the tuberomammillary nucleus inhibits the histaminergic system via A1 receptors and promotes non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:19992-7.
73. Hong ZY, Huang ZL, Qu WM, Eguchi N, Urade Y, Hayaishi O. An adenosine A receptor agonist induces sleep by increasing GABA release in the tuberomammillary nucleus to inhibit histaminergic systems in rats. *J Neurochem* 2005;92:1542-9.
74. Scammell TE, Gerashchenko DY, Mochizuki T, McCarthy MT, Estabrooke IV, Sears CA, Saper CB, Urade Y, Hayaishi O. An adenosine A2a agonist increases sleep and induces Fos in ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience* 2001;107:653-63.
75. Gallopin T, Luppi PH, Cauli B, Urade Y, Rossier J, Hayaishi O, Lambolez B, Fort P. The endogenous somnogen adenosine excites a subset of sleep-promoting neurons via A2A receptors in the ventrolateral preoptic nucleus. *Neuroscience* 2005;134:1377-90.
76. Coleman CG, Baghdoyan HA, Lydic R. Dialysis delivery of an adenosine A2A agonist into the pontine reticular formation of C57BL/6J mouse increases pontine acetylcholine release and sleep. *J Neurochem* 2006;96:1750-9.
77. Fredholm BB, Battig K, Holmen J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 1999;51:83-133.
78. Elmenhorst D, Meyer PT, Winz OH, Matusch A, Ermert J, Coenen HH, Basheer R, Haas HL, Zilles K, Bauer A. Sleep deprivation increases A1 adenosine receptor binding in the human brain: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 2007;27:2410-5.
79. Huang ZL, Qu WM, Eguchi N, Chen JF, Schwarzschild MA, Fredholm BB, Urade Y, Hayaishi O. Adenosine A2A, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nat Neurosci* 2005;8:858-9.
80. Okada T, Mochizuki T, Huang ZL, Eguchi N, Sugita Y, Urade Y, Hayaishi O. Dominant localization of adenosine deaminase in leptomeninges and involvement of the enzyme in sleep. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;312:29-34.
81. Radek RJ, Decker MW, Jarvis MF. The adenosine kinase inhibitor ABT-702 augments EEG slow waves in rats. *Brain Res* 2004;1026:74-83.
82. Rétey JV, Adam M, Honegger E, Khatami R, Luhmann UF, Jung HH, Berger W, Landolt HP. A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of deep sleep in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:15676-81.
83. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, Bjorkum AA, Greene RW, McCarley RW. Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* 1997;276:1265-8.
84. Kalinchuk AV, Porkka-Heiskanen T, McCarley RW, Basheer R. Cholinergic neurons of the basal forebrain mediate biochemical and electrophysiological mechanisms underlying sleep homeostasis. *Eur J Neurosci* 2015;41:182-95.