

흰쥐 해마에서 Norepinephrine 유리에 미치는 N⁶-cyclopentyladenosine 및 Forskolin의 영향

최봉규 · 김도경 · 손 용 · 양의종

원광대학교 의과대학 약리학교실, 원광대학교 의약자원연구소

Interaction of Forskolin with the Effect of N⁶-cyclopentyladenosine on Norepinephrine Release in Rat Hippocampus. Bong Kyu Choi, Do Kyung Kim, Yong Son, and Ue Jong Yang Departments of Pharmacology and Anesthesiology, Wonkwang University School of Medicine and Medicinal Resources Research Center of Wonkwang University, Iksan 570-749, Korea

As it has been reported that the depolarization-induced norepinephrine (NE) release is modulated by activation of presynaptic A₁-adenosine heteroreceptor and various lines of evidence indicate the involvement of adenylate cyclase system in A₁-adenosine post-receptor mechanism in hippocampus, it was attempted to delineate the role of adenylate cyclase system in the A₁-receptor-mediated control of NE release in this study. Slices from rat hippocampus were equilibrated with [³H]-NE and the release of the labelled products was evoked by electrical stimulation (3 Hz, 5 Vcm⁻¹, 2 ms, rectangular pulses). The influence of various agents on the evoked tritium-outflow was investigated.

N⁶-Cyclopentyladenosine (CPA), a specific A₁-adenosine receptor agonist, in concentrations ranging from 0.1 to 10 μM decreased the [³H]-NE release in a dose-dependent manner without any change of basal rate of release. 8-Cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine (DPCPX, 2 μM), a selective A₁-receptor antagonist, inhibited the CPA effect. The responses to N-ethylmaleimide (3 & 10 μM), a SH-alkylating agent of G-protein, were characterized by increments of the evoked NE-release and the CPA effects were completely abolished by NEM pretreatment. Forskolin, a specific adenylate cyclase activator, in concentrations ranging from 0.1 to 30 μM increased the evoked and basal rate of NE release in a dose-dependent manner and the CPA effects were inhibited by forskolin pretreatment. Rolipram (1 & 10 μM), a phosphodiesterase inhibitor, did not affect the evoked NE release, but reduced the CPA effect. And 8-bromo-cAMP (100 & 300 μM), a membrane permeable cAMP analogue, inhibited the CPA effect significantly.

These results suggest that the A₁-adenosine heteroreceptor plays an important role in NE-release via nucleotide-binding protein G_i in the rat hippocampus and that the adenylate cyclase system might be participated in this process.

Key Words: Forskolin, N⁶-cyclopentyladenosine, Norepinephrine, Hippocampus

서 론

Adenosine 수용체는 A₁-과 A₂-아형으로 나뉘어집은 주된 사실이며(Daly et al, 1983; Hamprecht & Van Calker, 1985), 중추신경계에서 acetylcholine, norepinephrine, 5-hydroxytryptamine 및 glutamate 등의 여러가지 신경전달 물

질들의 유리가 adenosine에 의하여 억제되며, 여기에 관여하는 adenosine 수용체는 A₁-아형임이 밝혀져 있다(Jackisch et al, 1985; Fredholm & Lindgren, 1987). 해마조직에서 norepinephrine(NE)의 유리는 전연접부의 α₂-아드레날린성 수용체의 활성화(Jackisch et al, 1984; Hertting et al, 1987)에 의한 뿐만 아니라 A₁-adenosine 수용체의 활성화(Jonzon & Fredholm, 1984; Fredholm & Lindgren, 1988)에 의해서도 억제될 수 있음이 밝혀진 바 있으나 A₁-adenosine 수용체의 약물-수용체 결합 후 세포내 기전에 관

책임저자 : 최봉규, ☎ 570-749 전북 익산시 신용동 344-2
원광대학교 의과대학 약리학교실

하여는 아직 그 전모가 밝혀지고 있지 않다.

Starke(1987)는 adenylate cyclase를 활성화 시킬 수 있는 물질들(forskolin, fluoride), phosphodiesterase 억제제 및 cAMP 유사체들이 전기자극에 의한 NE 유리를 증가시키는 것을 관찰하여 세포내 cAMP 농도변화가 신경전달물질의 유리에 중요한 역할을 한다고 하였고, Fredholm 등(1983)은 A₁-adenosine 수용체 자극시 cAMP가 감소하고 A₂-수용체 자극시에는 cAMP 농도가 증가한다는 것을 관찰하였다. 한편 흰쥐 해마 조직에서 NE 유리를 감소시키는 A₁-수용체 및 α₂-아드레날린 수용체는 G-단백과는 연관이 있으나 adenylate cyclase와는 관련이 없다는 보고(Fredholm et al, 1986)도 있다.

따라서 본 연구에서는 흰쥐 해마에서 NE 유리에 미치는 A₁-adenosine 수용체의 흥분약의 효과 및 세포내 cAMP 농도를 변화시킬 수 있는 여러가지 약물들의 영향을 관찰하여 아드레날린성 신경 말단이 NE 유리에 미치는 A₁-adenosine 수용체의 세포내 기전에 adenylate cyclase 계가 관여하는지를 확인하고자 하였다.

실험 재료 및 방법

흰쥐(Sprague-Dawley, 250~300 gm)를 암수 구별없이 단둥기를 사용하여 두부를 떼어낸 후 곧 절개하여 얼음 위에서 해마(hippocampus)를 손상되지 않도록 적출한 다음, 조직절단기(tissue chopper, Balzers[®])를 이용 0.4 mm의 두께로 절단하여 중간부위만을 실험에 사용하였다. 절단한 조직들을 0.1 μmol/L의 ³H-norepinephrine이 함유된 영양액(modified Krebs-Henseleit solution)에 37°C로 30분간 평형시킨 다음 영양액으로 잘 씻어 관류장치(superfusion chamber, Brandel[®])로 옮긴 후 95% O₂ 및 5% CO₂로 포화시켜 pH를 7.4로 맞추고, 1 μM의 desipramine과 1 μM의 yohimbine을 함유한 영양액을 분당 1 ml의 속도로 관류시켰다. 관류시작후 50분부터 5분 간격으로 관류액을 채집하였으며, 60분(S₁) 및 125분(S₂)의 두차례에 걸쳐 전기 자극(구형파, 3 Hz, 2 ms, 24 mA, 5 Vcm⁻¹, 2 min)을 하였다. 약물 투여는 S₁과 S₂ 사이에 실시하였으며, 실험종료 후 조직을 조직 용해액(0.5 N quaternary ammonium hydroxide in toluene)에 녹였다. 채집관류액 및 조직용해액내의 3중 수소의 측정은 liquid scintillation counter(Beckman[®] LS5000 TD)로 하였으며, 단위 분당 유리되는 3중 수소는 Hertting 등(1980)의 방법에 의하여 계산하고, 이때 유리되는 norepinephrine(NE)의 양은 조직내 함유된 양에 대한 백분율(%)로 나타내었다. NE 유리에 미치는 약물들의 효과는 S₂/S₁으로 추정하였으며 기저유리는 S₁과 S₂

직전의 유리량인 b₂/b₁으로 계산하였다.

실험에 사용한 영양액의 조성(mM)은 NaCl 118, KCl 4.8, CaCl₂ 1.3, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 1.2, glucose 11, ascorbic acid 1.57, Na₂EDTA 0.03이었으며, 약물들은 1-[7,8-³H]-noradrenaline(30-50 Ci mmol⁻¹, Amersham), desipramine HCl(Sigma), yohimbine HCl(Sigma), N-ethylmaleimide(Sigma), N⁶-cyclopentyladenosine(RBI), 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine(RBI), rolipram (4-(3'-cyclopentyl-4'-methoxyphenyl)-2-pyrrolidone, Schering, Berlin, FRG), 8-bromo-cAMP(RBI) 및 forskolin(RBI) 등이었으며, 이들 중 desipramine, yohimbine, N-ethylmaleimide 등은 증류수에, rolipram은 ethyl alcohol에, 나머지 약물들은 dimethylsulfoxide (DMSO)에 각각 녹여서 투여직전에 증류수로 희석하여 사용하였다.

모든 실험성적은 mean ± SEM으로 나타내었고 각 실험군 간의 유의성 검정은 ANOVA 후에 Student's t-test로 하였다.

실험 결과

N⁶-cyclopentyladenosine(CPA) 및 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine (DPCPX)의 효과

³H-norepinephrine(NE)에 30분간 평형시킨 흰쥐 해마 조직을 NE 재흡수 차단제인 desipramine(1 μM) 및 유리된 NE에 의한 전 연결부 α₂-아드레날린성 수용체의 자극을 방지하기 위하여 1 μM의 yohimbine이 함유된 영양액을 관류시키면서 두 번의 자극을 실시하였다. Fig. 1에는 NE 유리에 미치는 A₁-adenosine 수용체에 선택성이 강한 CPA 1 μM의 영향을 나타내었으며, 이러한 CPA의 효과를 Table 1에 종합하였다. CPA 0.1 μM에서 10 배씩 증량시켜 10 μM 까지 용량-의존적인 NE 유리의 감소를 일으켰다.

A₁ 수용체의 선택적 차단제인 2 μM DPCPX는 그 자체로 NE 유리에 별다른 영향을 보이지 않았으며, DPCPX와 CPA 동시 투여시 CPA에 의한 NE 유리 억제효과가 완전히 차단됨을 볼 수 있었다(Fig. 1, Table 2).

CPA의 효과에 미치는 N-ethylmaleimide(NEM)의 영향

CPA의 NE 유리 억제효과가 NEM의 작용점을 통하는지를 확인하기 위하여 NEM 존재하에서 CPA의 효과를 관찰하였다. NEM 자체로 NE 유리증가를 일으켰고 3 μM NEM 하에서는 CPA의 효과는 그대로 출현하였으나 10 μM NEM 하에서는 CPA의 효과가 차단됨을 볼 수 있었다(Fig. 2).

Forskolin의 효과 및 CPA의 효과에 미치는 forskolin의 영향

Adenylate cyclase 활성화제인 forskolin은 투여량에 비례하여 유발성 NE 유리를 증가시켰으며 기저유리도 증가시켰다(Table 3).

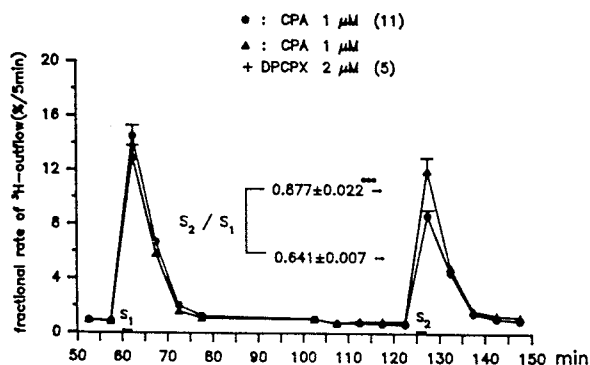


Fig. 1. A typical presentation of the tritium outflow from the rat hippocampal slice preincubated with ³H-norepinephrine. The slices were electrically stimulated twice for 2 min each, after 60 and 125 min of superfusion (S₁, S₂). The drug effect on the stimulation-evoked tritium outflow is expressed by the ratio S₂/S₁. The radioactivities of the tissues at the start of experiment were 2.834 ± 0.234 (●) and 2.604 ± 0.385 (▲) pmol. N⁶-cyclopentyladenosine (CPA) and 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine (DPCPX) were added 15 min before S₂. Asterisks indicate significant difference (***) p < 0.001 between the CPA- and CPA plus DPCPX-treated groups.

Forskolin 10과 30 μM 존재하에서 CPA의 효과를 관찰한 결과 CPA의 효과는 forskolin 전처리에 의하여 약화될 수 있었으나 각 량에 따른 회귀곡선 기울기의 비교는 CPA 단독투여시 $y = -0.0215x + 0.7171$, 10 μM 존재하에는 $y = -0.0151x + 0.8278$ 및 30 μM 존재하에는 $y = -0.0133x + 0.8960$ 으로서 forskolin 존재하에서는 기울기가 약간의 차이는 있었으나 각 군간의 통계적으로 의의는 없었다(Fig. 3).

Table 1. Effect of N⁶-cyclopentyladenosine (CPA) on the electrically-evoked and basal outflows of tritium from the rat hippocampal slices preincubated with ³H-norepinephrine

| Drugs before S ₂ (μM) | n | S ₂ /S ₁ | b ₂ /b ₁ |
|----------------------------------|----|--------------------------------|--------------------------------|
| Control | 6 | 0.902 ± 0.017 | 0.805 ± 0.034 |
| CPA 0.1 | 10 | 0.735 ± 0.013*** | 0.730 ± 0.018* |
| 1 | 11 | 0.603 ± 0.038*** | 0.731 ± 0.021* |
| 10 | 7 | 0.549 ± 0.030*** | 0.693 ± 0.018* |

After preincubation, the slices were superfused with medium containing 1 μM desipramine & 1 μM yohimbine, and then stimulated twice (S₁, S₂). Drugs were presented from 15 min before S₂ onwards at the concentrations indicated. Drug effects on basal outflow are expressed as the ratio b₂/b₁ between fractional rates of outflow immediately before S₂ (120-125 min) and before S₁ (55-60 min). Mean ± SEM from number (n) of observation are given. Significant differences from the drug-free control are marked with asterisks (*p < 0.05 and ***p < 0.001).

Table 2. Influence of DPCPX upon the effect of CPA on the electrically-evoked tritium outflows from the rat hippocampus

| Drugs at S ₂ (μM) | | n | S ₂ /S ₁ | net inhibition by adenosine (%) |
|------------------------------|-----|----|--------------------------------|---------------------------------|
| DPCPX | CPA | | | |
| — | — | 6 | 0.902 ± 0.017 | |
| 2 | — | 6 | 0.908 ± 0.019 | |
| — | 0.1 | 10 | 0.735 ± 0.013 | -0.167 (-18.5) |
| 2 | 0.1 | 4 | 0.933 ± 0.004 | +0.025 (+2.8) |
| — | 1 | 11 | 0.603 ± 0.038 | -0.299 (-33.1) |
| 2 | 1 | 4 | 0.877 ± 0.019 | -0.031 (-3.4) |
| — | 10 | 7 | 0.549 ± 0.030 | -0.353 (-39.1) |
| 2 | 10 | 4 | 0.848 ± 0.028 | -0.060 (-6.6) |

Legends are the same as in Table 1

Table 3. Effect of forskolin on the electrically-evoked and basal outflows of tritium from the rat hippocampal slices preincubated with ³H-norepinephrine

| Drugs before S ₂ (μ M) | n | S ₂ /S ₁ | b ₂ /b ₁ |
|--|----|--------------------------------|--------------------------------|
| none | 12 | 0.8692 \pm 0.0391 | 0.8130 \pm 0.0070 |
| Forskolin 0.1 | 4 | 0.8645 \pm 0.0201 | 0.7544 \pm 0.0390 |
| 1 | 4 | 0.9529 \pm 0.0156 | 0.9021 \pm 0.0399* |
| 10 | 4 | 0.9566 \pm 0.0392 | 0.9506 \pm 0.0411** |
| 30 | 4 | 0.9991 \pm 0.0365* | 1.0407 \pm 0.0374*** |

Drugs were presented from 30 min before S₂ onwards at the concentrations indicated. Asterisks (**p<0.01) indicate significant difference between groups. Other legends are the same as in Table 1.

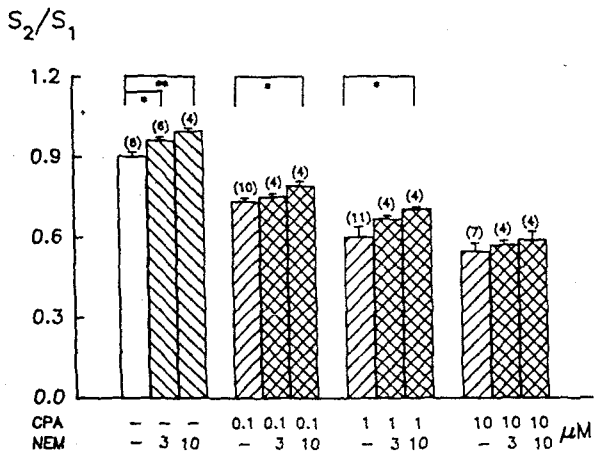


Fig. 2. Influence of the N-ethylmaleimide (NEM) on the effect of CPA on the electrically-evoked tritium outflow from the rat hippocampus. NEM was added to the medium between the two stimulation for 30 min. In parentheses are the number of experiments. Asterisks indicate significant difference (*p<0.05) between the NEM-free and NEM-treated groups. Other legends are the same as in Fig. 1.

CPA의 효과에 미치는 rolipram 및 8-bromo-cAMP의 영향

Phosphodiesterase 억제제인 rolipram의 효과와 8-bromo-cAMP의 효과를 비교하였다. Rolipram 1 및 10 μ M 자체로는 NE 유리에 영향을 미치지 못하였으나 10 μ M 존재하에서 CPA의 효과는 크게 감소됨을 볼 수 있었다(Fig.

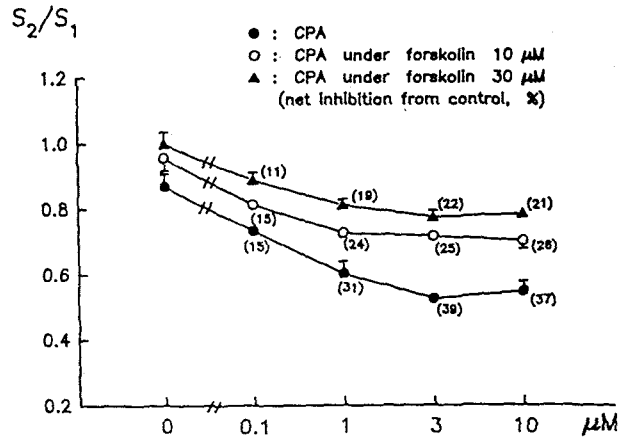


Fig. 3. Influence of the forskolin upon the effect of CPA on the electrically evoked tritium outflow from the rat hippocampal slices. Forskolin was added in 30 min before S₂ onwards. Each point denotes mean \pm SEM from 4-11 experiments per group. Other legends are the same as in Fig. 2.

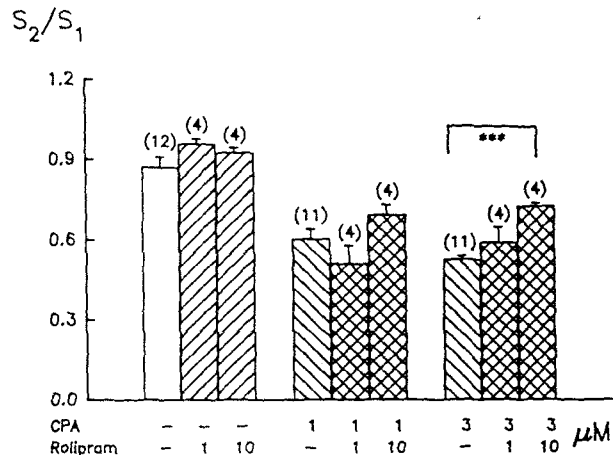


Fig. 4. Influence of rolipram on the effect of CPA. Legends are the same as in Fig. 2.

4). 세포막에 투과성이 있는 8-bromo-cAMP는 그 자체로 NE 유리를 약간 증가시켰으며 이 역시 CPA의 효과를 약간 차단시킴을 볼 수 있었다(Fig. 5).

고 찰

본 연구에서 A₁-adenosine 수용체의 선택적 흥분약인 CPA는 ³H-NE를 흡수시킨 흰쥐 해마 조직에서 전기자극으로 유발되는 NE-유리를 용량의존적으로 감소시켰으

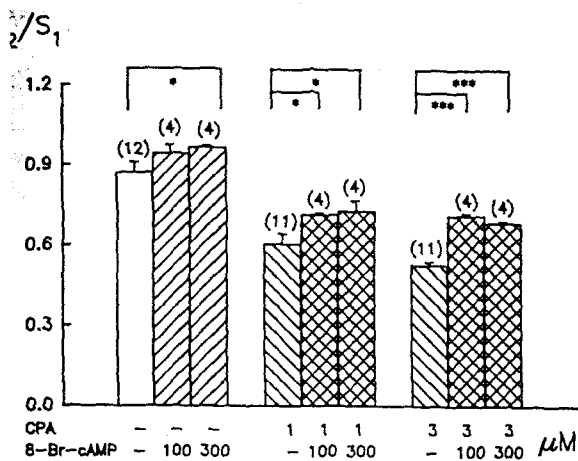


Fig. 5. Influence of 8-bromo-cAMP on the effect of CPA. Legends are the same as in Fig. 2.

며, 이러한 효과는 A₁-수용체의 선택적 차단약인 DPCPX에 의해 완전히 소실됨을 볼 수 있었다. 이러한 결과는 다른 연구자의 보고들(Jonzon & Fredholm, 1984; Fredholm & Lindgren, 1988)과 일치하는 것으로 본 실험에서의 CPA는 adenosine 수용체중 A₁-아형을 통하여 NE유리의 감소를 일으킨다 할 수 있다.

한편 A₁-adenosine 수용체는 adenylylase의 활성을 조절하는 guanine-nucleotide-binding protein(G 단백질, Cooper et al, 1980)과 결합되어 있고 이 G 단백질은 G_i형이라고 밝혀진 바(Kadota & Ui, 1982)있으며 이러한 G 단백질은 sulfhydryl 알킬화제인 NEM(Jakobs et al, 1981; Smith, 1984)에 의해 억제됨이 알려져 있다. 본 실험에서도 CPA에 의한 자극 유발성 NE 유리 억제 효과가 NEM에 의해 완전히 차단됨을 볼 수 있었다. 이러한 결과들을 쥐 또는 토끼 해마조직에서 adenosine 수용체를 통한 NE 유리 조절은 G 단백질을 통한다는 보고들(Allgaier et al, 1987; Fredholm et al, 1987, 1988; Hertting et al, 1987)과 종합하여 볼 때 본 연구에서의 CPA의 효과는 A₁-수용체와 결합된 G_i 단백질을 경유하여 NE의 유리감소를 나타낸다고 할 수 있다.

Forskolin은 인도산 식물인 *Coleus forskohli*에서 추출해낸 diterpene 유도체(Bhat et al, 1977)로서 쥐, 토끼 및 해명 등의 심근에서 β-아드레날린 수용체의 매개 없이 adenylylase를 활성화시켜 세포내 cAMP 농도를 증가시킴이 밝혀진(Metzger & Lindner, 1981)이래 세포내 생리 현상에 cAMP 관여 여부를 밝히는 데 널리 쓰이는 약물이다(Seamon & Daly, 1983). 본 연구에서도 자극으로 유발되는 NE 유리가 forskolin 투여에 의해 용량의존적으로 증가하였으며 이는 forskolin이 대뇌 피질(Markstein

et al, 1984) 및 해마에서(Fredholm et al, 1987) NE 유리를 증가시킨다는 보고등과 일치하는 결과로 forskolin이 세포내 cAMP 농도를 증가시켜 NE 유리를 증가시키는 확실하다. 그렇다면 이러한 결과를 근거로 하여 adenylylase 활성을 억제시켜 cAMP 농도를 감소시키면 신경 전달 물질의 유리가 감소할 것이라는 가설이 가능하다. 실제로 NE 유리는 α₂-autoreceptor의 자극에 의하여 감소하며 α₂-수용체의 자극이 adenylylase의 활성을 억제한다는 보고들(Schoffelmeier & Mulder, 1983; Jakobs et al, 1984) 및 A₁-adenosine 수용체 자극이 cAMP 농도를 감소시킨다는 보고(Fredholm, 1983) 등에 비추어 본 연구에서의 CPA는 G_i-단백을 경유하여 adenylylase의 활성을 억제하여서 세포내 cAMP 농도를 감소시켜 NE 유리를 감소시킨다 할 수 있겠다. 이와 같은 사실을 뒷받침할 수 있는 것으로서 forskolin 존재 하에서 CPA의 효과가 크게 감소되었으며 더우기 phosphodiesterase 억제제인 rolipram 존재 하에서도 CPA의 효과는 크게 감소되었으며 세포막에 투과성이 강한 8-bromo-cAMP 존재 하에서 역시 CPA의 효과가 크게 억제되는 것을 들 수 있겠다. 그러나 Fredholm과 Lindgren(1987)은 흰쥐 해마에서 NE 유리를 감소시키는 α-수용체 및 A₁-수용체는 G-단백을 통하여 그 효과를 나타내지만은 adenylylase 계와는 관계가 없다고 보고한 바 있고, acetylcholine 유리에 억제적으로 작용하는 A₁-수용체 역시 G-단백과는 관련이 있지만 adenylylase와는 무관하다고 하였다(Dunér-Engström & Fredholm, 1988). 이들의 보고와 본 연구 결과의 차이를 쉽게 설명할 수는 없겠지만 그들의 실험에서는 forskolin 존재 하에서 adenosine 흥분약의 용량반응곡선을 관찰하지 않은 문제점이 발견된다. 한편 adenosine 수용체의 효과에는 K⁺-통로(Dunwiddie, 1985; Trussel & Jackson, 1985) 및 Ca²⁺-통로(Dolpne et al, 1986)들이 관여한다는 보고 등도 있어 이는 앞으로 더욱 구명하여야 할 과제로 생각된다.

결론적으로 흰쥐 해마에서 NE 유리에 관여하는 A₁-adenosine 수용체의 세포내 기전에는 adenylylase 계가 관여하고 있으리라 생각된다.

결 론

흰쥐 해마(hippocampus)에서 NE 유리에 미치는 A₁-adenosine 수용체의 역할과 post-receptor 기전에 있어서 adenylylase 계의 관여여부에 관한 지견을 얻고자하여 [³H]-NE으로 평형시킨 해마 slice를 사용하여 [³H]-NE 유리에 미치는 여러가지 약물들의 영향을 관찰하였다.

A₁-adenosine 수용체 흥분약인 CPA(0.1~10 μM)는 전기자극(3 Hz, 5 Vcm⁻¹, 2 ms, rectangular pulses)에 의한 [³H]-NE 유리를 용량 의존적으로 감소시켰다. A₁-adenosine 수용체 차단제인 DPCPX(2 μM)의 전처리 는 CPA의 효과를 완전히 차단시킴을 볼 수 있었다. G protein 억제제인 NEM(3 & 10 μM)은 그 자체로 자극에 의한 NE 유리를 증가시켰으며, NEM 전처리에 의하여 CPA의 효과는 완전히 소실되었다.

한편 adenylylase 활성화제인 forskolin(0.1~30 μM)은 기저유리에 변함없이 용량 의존적인 자극에 의한 NE 유리의 증가를 초래하였으며 forskolin 전처리는 CPA의 효과를 억제시키고 용량 반응곡선을 우측으로 이동시킴을 볼 수 있었다. Phosphodiesterase 억제제인 rolipram 10 μM은 CPA의 효과를 억제시켰으며, 8-bromo-cAMP (100 & 300 μM) 역시 CPA의 효과를 차단함을 볼 수 있었다.

이상의 실험결과로 흰쥐 해마의 아드레날린 작동성 신경의 presynaptic A₁-adenosine heteroreceptor는 NE 유리에 중요한 역할을 하고 있으며, NE 유리의 조절에 G_i-단백질을 통한 adenylylase 계가 관여하리라 생각된다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단지정 원광대학교 의약자원연구센터 (95-16-02-06-A-1)의 지원에 의하여 이루어졌음.

참 고 문 헌

- Allgaier C, Hertting G, Von Kügelgen O. The adenosine receptor-mediated inhibition of noradrenaline release possibly involved a N-protein and is increased by α₂-autoreceptor blockade. *Br J Pharmacol* 90: 403-412, 1987
- Bhat SV, Bajwa BS, Dornauer H, DeSouza NJ, Fehlhaber HW. Structures and stereochemistry of new labdane diterpenoids from *Coleus Forskohlii* Brigu. *Tetrahedron Lett* 19: 1669-1672, 1977
- Cooper DMF, Londos C, Rodbell M. Adenosine receptor-mediated inhibition of rat cerebral cortical adenylylase by a GTP-dependent process. *Mol Pharmacol* 18: 598-601, 1980
- Daly JW, Butts-Lamb P, Padgett W. Subclasses of adenosine receptors in the central nervous system: Interaction with caffeine and related methylxanthines. *Cell Mol Neurobiol* 3: 69-80, 1983
- Dolpne AC, Forda SR, Scott RH. Calcium-dependent currents in cultured dorsal root neurons are inhibited by an adenosine analogue. *J Physiol* 373: 47-62, 1986
- Duner-Engström M, Fredholm BB. Evidence that prejunctional adenosine receptors regulating acetylcholine release from rat hippocampal slices are linked to a N-ethylmaleimide-sensitive G-protein, but not to adenylylase or dihydropyridine-sensitive Ca²⁺-channels. *Acta Physiol Scand* 134: 119-126, 1988
- Dunwiddie TV. The physiological role of adenosine in the central nervous system. *Int Rev Neurobiol* 27: 63-139, 1985
- Fredholm BB, Fastbom J, Lindgren E. Effect of N-ethylmaleimide and forskolin on glutamate release from rat hippocampal slices. Evidence that prejunctional adenosine receptors are linked to N-proteins, but not to adenylylase. *Acta Physiol Scand* 127: 381-386, 1986
- Fredholm BB, Jönzon B, Lindström K. Adenosine receptor mediated increases and decreases in cyclic AMP in hippocampal slices treated with forskolin. *Acta Physiol Scand* 117: 461-463, 1983
- Fredholm BB, Lindgren E. Effect of N-ethylmaleimide and forskolin on noradrenaline release from rat hippocampal slices. Evidence that prejunctional adenosine and α-receptors are linked to N-proteins but not to adenylylase. *Acta Physiol Scand* 130: 95-100, 1987
- Fredholm BB, Lindgren E. Protein kinase C activation increased noradrenaline release from rat hippocampus and modified the inhibitory effect of a α₂-adrenoceptor and A₁-receptor agonists. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 337: 477-483, 1988
- Hamprecht B, Van Calker D. Nomenclature of adenosine receptors. *Trends Pharmacol Sci* 6: 153-154, 1985
- Hertting G, Zumstein A, Jackisch R, Hoffmann I, Starke K. Modulation of endogenous dopamine of the release of acetylcholine in the caudate nucleus of the rabbit. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 315: 111-117, 1980
- Hertting G, Wuster S, Gebicke-Harter P, Allgaier C. Participation of regulatory G-proteins and protein kinase C in the modulation of transmitter release in hippocampus. Modulation of synaptic transmission and plasticity in nervous system. *NATO ASI Series* 19: 147-164, 1987
- Jackisch R, Werle E, Hertting G. Identification of mechanisms involved in the modulation of release of noradrenaline in the hippocampus of the rabbit in vitro. *Neuropharmacol* 23: 1363-1371, 1984
- Jackisch R, Fehr R, Hertting G. Adenosine: an endogenous modulator of hippocampal noradrenaline release. *Neuropharmacology* 24: 499-507, 1985
- Jacobs KH, Aktories K, Schultz G. Mechanisms and com-

- ponents involved in adenylate cyclase inhibition by hormone. *Adv Cyclic Nucleotides Res* 17: 135–143, 1984
- Jakobs KH, Aktories K, Schultz G. Inhibition of adenylate cyclase by hormones and neurotransmitters. In: *Advances in Cyclic Nucleotide Research* 14ed Dumont JE, Greengard P and Robison GA New York: Raven Press, p 173–187, 1981
- Jonzon B, Fredholm BB. Adenosine receptor-mediated inhibition of noradrenaline release from slices of the rat hippocampus. *Life Sci* 35: 1971–1979, 1984
- Katada T, Ui M. Direct modification of the membrane adenylate cyclase system by islet activating protein due to ADP-ribosylation of a membrane protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 3129–3133, 1982
- Markstein R, Digges K, Marshall NR, Starke K. Forskolin and the release of noradrenalin in cerebrocortical slices. *Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol* 325: 17–24, 1984
- Metzger H, Lindner E. The positive inotropic-acting forskolin, a potent adenylate cyclase activator. *Arzneimittelforsch* 31: 1248–1250, 1981
- Schoffelmeer ANM, Mulder AH. ³H-noradrenaline release rat neocortical slices in the absence of extracellular Ca⁺⁺ and its presynaptic alpha-adrenergic modulation. A study on the possible role of cyclic AMP. *Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol* 323: 188–192, 1983
- Seamon KB, Daly JW. Forskolin, cyclic AMP and cellular physiology. *Trends Pharmacol Sci* 4: 120–123, 1983
- Smith MM, Harden TK. Modification of receptor-mediated inhibition of adenylate cyclase in NG 108-15 neuroblastoma x glioma cells by N-ethylmaleimide. *J Pharmacol Exp Ther* 228: 425–433, 1984
- Starke K. Presynaptic α -autoreceptors. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 107: 73–146, 1987
- Trussell LO, Jackson MB. Adenosine-activated potassium conductance in cultured striatal neurons. *Proc Nat Acad Sci USA* 82: 4857–4861, 1985