

## Effects of Sphingosine-1-phosphate on Vestibular Nuclear Neurons

Jae-Hyuk Lee<sup>1</sup>, Sujeong Jang, Song-Hee Kim, Han-Seong Jeong and Jong-Seong Park<sup>†</sup>

Departments of Physiology and <sup>1</sup>Pathology, Chonnam National University Medical School,  
Gwangju 501-746, Korea

This study was designed to investigate the effects of sphingosine-1-phosphate on the neuronal activity of rat medial vestibular nuclear neurons. Sprague-Dawley rats aged 14 to 16 days were decapitated under ether anesthesia. After treatment with pronase and thermolysin, the dissociated medial vestibular nuclear neurons were transferred into a chamber on an inverted microscope. Spontaneous action potentials and potassium currents were recorded by standard patch-clamp techniques under current and voltage-clamp modes respectively. 15 medial vestibular nuclear neurons revealed excitatory responses to 1 and 5  $\mu$ M of sphingosine-1-phosphate. The spike frequency and resting membrane potential of these cells were increased by sphingosine-1-phosphate. The amplitude of afterhyperpolarization was decreased by sphingosine-1-phosphate. Whole potassium currents of medial vestibular nuclear neurons were decreased by sphingosine-1-phosphate (n=12). Sphingosine-1-phosphate did not affect the charybdotoxin-treated potassium currents. These experimental results suggest that sphingosine-1-phosphate increases the neuronal activity of the medial vestibular nuclear neurons by altering the resting membrane potential and afterhyperpolarization.

**Key Words:** Sphingosine-1-phosphate, Vestibular nuclear Neuron, Action Potential, Afterhyperpolarization

### 서 론

Sphingolipid는 amide와 연관된 지방산과 sphingoid base를 포함한 화학적 구조를 갖고 있는 물질로서, 세포막을 이루는 중요한 구성요소이다 (Hannun and Luberto, 2000; Cuvillier, 2002). 과거 sphingolipid는 단순히 세포막을 구성하는 것으로만 알려져 왔으나, 세포 증식, 세포 분화, 이동, 세포 고사 등 세포의 운명 (fate)을 조절하는 기능이 있는 것이 밝혀졌다 (Malisan and Testi, 2002; Buccoliero et al., 2002; Buccoliero and Futerman, 2003).

그리고 최근의 연구에 의하면 sphingolipid는 위와 같은 세포의 운명을 조절하는 기능 뿐 아니라, 세포 내 신호전달 과정 (signal transduction)에도 관여하는 것이 알려져 있으나, 그 조절 과정이 복잡하고 특히 신경세포에서의 기능은 많은 것이 밝혀져 있지 않다 (Riboni et al., 1997; Luberto et al., 2002; Levade et al., 2002). Sphingolipid의

대사산물 중 sphingosine-1-phosphate는 탈분극자극에 의한 신경전달물질의 분비를 촉진시킴이 보고되어 있고, RBL-3H3 세포에서는 신경전달물질의 분비 과정에 관여하는 전압의존성 calcium channel이 sphingosine-1-phosphate에 의하여서는 촉진됨이 보고되어 있다 (Chik et al., 1999; Bock et al., 2003).

전정계는 시각이나 다른 고유수용감각과 함께 우리 몸의 균형 유지에 매우 중요한 기능을 하는 감각계이다 (Goldberg and Fernandez, 1984). 뇌간에 위치하는 전정핵들은 전정성 반사의 중추로 작용하고 있으며, 전정안구 반사, 전정경반사, 전정지절반사, 전정자율신경반사 등을 매개하고 있다 (Balaban and Beryozkin, 1994). 전정계에서 sphingolipid에 관한 연구는 조직학적인 몇몇 연구를 제외하고는 전정계에 미치는 기능적 연구는 아직 없다. 본 연구는 전정신경핵의 세포 활성화에 미치는 sphingosine-1-phosphate의 효과를 전기생리학적 방법을 이용하여 규명하고자 하였다.

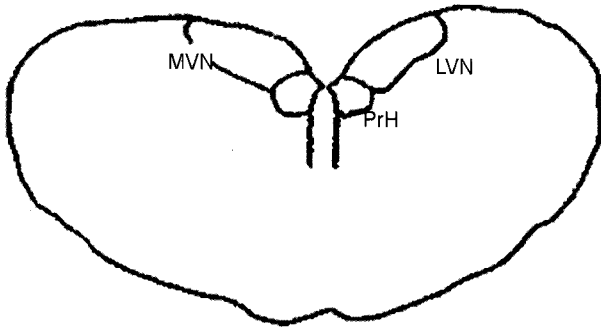
### 재료 및 방법

#### 흑질 신경세포의 분리

생후 14~16일 사이의 Sprague-Dawley 흰쥐에서 Kay와

\*접수일: 2009년 9월 14일 / 수정일: 2010년 3월 23일  
채택일: 2010년 3월 25일

<sup>†</sup>교신저자: 박종성, (우) 501-746 광주광역시 동구 학동 501-190,  
전남대학교 의과대학 생리학교실  
Tel: 062-220-4264, Fax: 062-232-1242  
e-mail: Parkjs@chonnam.ac.kr



**Fig. 1.** Topography of the medial vestibular nucleus in slices  
MVN: medial vestibular nucleus; PrH: prepositus hypoglossi; LVN:  
lateral vestibular nucleus

Wong의 방법에 의하여 전정핵 신경세포를 분리하였다 (Kay and Wong, 1986). 흰쥐를 ether로 마취한 후, 두피 및 두개골을 제거하고 내측 전정핵이 위치하는 뇌간 부위를 적출하였다 (Fig. 1). 적출한 조직은 95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>로 포화된 인공 뇌척수액 (4°C)에 보관하고, 뇌조직 절편기 (Vibroslice, WPI, USA)를 사용하여 400 µm의 두께로 관상면으로 절단하여 내측 전정핵이 포함된 뇌절편을 만들었다. 뇌절편은 실온의 배양 용액에서 1시간 이상 배양한 다음 단백 분해효소인 pronase (Sigma, USA)와 thermolysin (Sigma)을 이용하여 각각 0.2 mg/ml 농도에서 효소처리 과정을 거쳤다. 효소처리가 끝난 절편은 다시 실온의 배양액 속에서 배양하면서 내측 전정핵 부위는 흰쥐 뇌지도를 참조하여 21G 주사침으로 천공하여 얻었고 이를 도립현미경 위의 실험용기에 옮긴 후 작은 피펫을 이용하여 단일 세포로 분리하였다. 분리된 세포는 용기의 바닥에 가라앉아 안정화 된 다음에 기록하였다.

#### 용액의 조성 및 시약

배양액의 조성 (mM)은 124 NaCl, 5 KCl, 1.2 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.3 MgSO<sub>4</sub>, 2.4 CaCl<sub>2</sub>, 10 Glucose, 24 NaHCO<sub>3</sub> 등으로 구성되었으며, 세포외 용액 (mM)은 3 KCl, 140 Choline-Cl, 2 MgCl<sub>2</sub>, 2 CaCl<sub>2</sub>, 10 HEPES (N-[2-hydroxyethyl]piperazine-N'-[2-ethanesulfonic acid]), 30 Glucose, pH 7.4로 하였고, 세포내 용액 (단위; mM)은 140 KCl, 2 MgCl<sub>2</sub>, 0.1 CaCl<sub>2</sub>, 10 HEPES, 0.1 EGTA (ethylene glycol-bis(β-aminoethylether)-N,N,N',N'- tetraacetic acid), 2 Mg-ATP이며 pH는 7.3으로 하였다. 세포에 대한 약물 투여는 증력을 이용한 관류장치를 이용하여 용기내 용액을 순환시켰다. 본 실험에서 사용한 약물은 Sigma사 (St. Louis, USA) 제품을 사용하였다.

#### 이온 전류의 기록

분리 흑질 신경세포에서 Hamill 등 (1981)의 whole-cell patch clamp 방법을 이용하여 자발적 활동전위를 기록하였다. 기록용 전극은 미세 유리 전극 제조기 (Narishige, Japan)와 microforge (Narishige, Japan)를 이용하여 저항이 3~5 MΩ이 되도록 제작하였다. 막전압 고정과 전류의 측정은 Axopatch 200B patch clamp 증폭기 (Axon, USA)를 이용하여 Digidata 1200B (Axon, USA) interface를 통하여 컴퓨터와 연결하였다. 막전압 조절과 실험결과 얻어진 포타슘 전류의 기록 및 자료 분석은 pCLAMP 7.0 software (Axon, USA)를 사용하였으며, oscilloscope를 사용하여 전류의 변화를 동시에 관찰하였다.

#### 실험결과 분석

기록된 자료는 pCLAMP 7.0 및 Microcal Origin 4.1 (Microcal software Inc., USA) 프로그램으로 분석하였다. 실험측정치는 변량분석 (ANOVA)과 Bonferroni 사후검정을 시행하여  $P < 0.05$ 를 유의성의 기준으로 삼았으며 평균 ± 표준오차로 표시하였다.

## 결 과

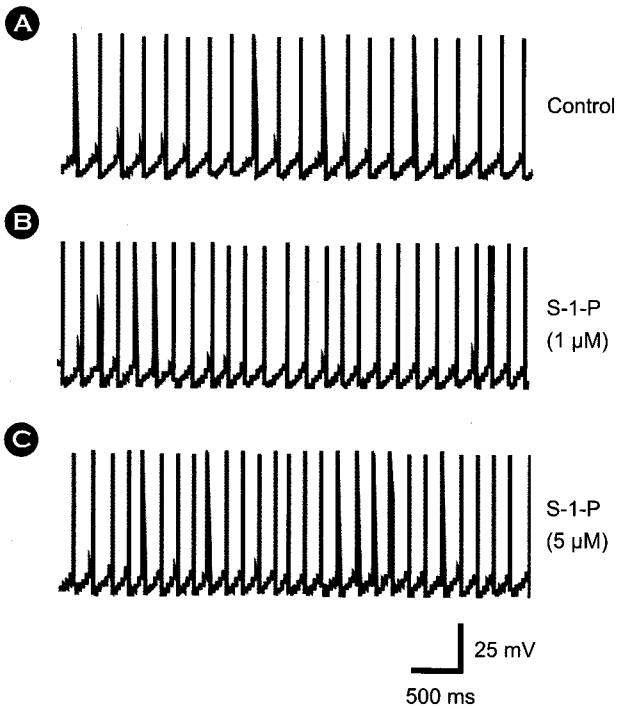
#### Sphingosine-1-phosphate가 내측 전정핵 신경세포의 흥분성에 미치는 효과

Sphingosine-1-phosphate가 내측 전정핵 신경세포의 흥분성에 미치는 직접적인 효과를 whole-cell patch clamp recording의 전류 고정법으로 관찰하였다. 전류를 0 nA로 고정하였을 때 내측 전정핵 신경세포는 자발적 활동전위를 나타내었으며 sphingosine-1-phosphate에 의하여 총 15개의 신경세포에서 동일하게 흥분성이 증가하는 반응이 나타났다.

**Sphingosine-1-phosphate가 내측 전정핵 신경세포 발화에 미치는 효과:** 내측 전정핵 신경세포의 발화율은  $3.79 \pm 0.16$  spikes/sec에서 1, 5 µM sphingosine-1-phosphate에 의하여 각각  $5.23 \pm 0.33$  spikes/sec ( $P < 0.05$ ),  $7.96 \pm 0.78$  spikes/sec ( $P < 0.05$ )으로 통계적으로 유의하게 증가하였다 (Fig. 2).

**Sphingosine-1-phosphate가 내측 전정핵 신경세포 안정막 전압에 미치는 효과:** 내측 전정핵 신경세포의 안정막

전압은  $-45.12 \pm 0.23$  mV이었으며, 이는  $1 \mu\text{M}$  sphingosine-1-phosphate에 의하여  $-42.13 \pm 0.22$  mV로 감소하였으며 ( $P < 0.05$ ),  $5 \mu\text{M}$  sphingosine-1-phosphate에 의하여  $-40.21 \pm 0.23$  mV로 통계적으로 유의하게 ( $P < 0.05$ ) 탈분극 되었다



**Fig. 2.** Excitatory effects of sphingosine-1-phosphate (S-1-P) on spontaneous activity of rat medial vestibular nuclear neurons. Sphingosine-1-phosphate increased the firing rate, and decreased the membrane potential and the amplitude of afterhyperpolarization. (A) control, (B)  $1 \mu\text{M}$  sphingosine-1-phosphate, (C)  $5 \mu\text{M}$  sphingosine-1-phosphate.

(Fig. 2).

Sphingosine-1-phosphate가 내측 전정핵 신경세포 후과분극 크기에 미치는 효과: 내측 전정핵 신경세포의 후과분극은  $12.77 \pm 0.32$  mV에서  $1 \mu\text{M}$  sphingosine-1-phosphate에 의하여  $11.08 \pm 0.11$  mV로 감소하였으며,  $5 \mu\text{M}$  sphingosine-1-phosphate에 의하여  $9.09 \pm 0.23$  mV로 ( $P < 0.05$ ) 감소하였다 (Fig. 2).

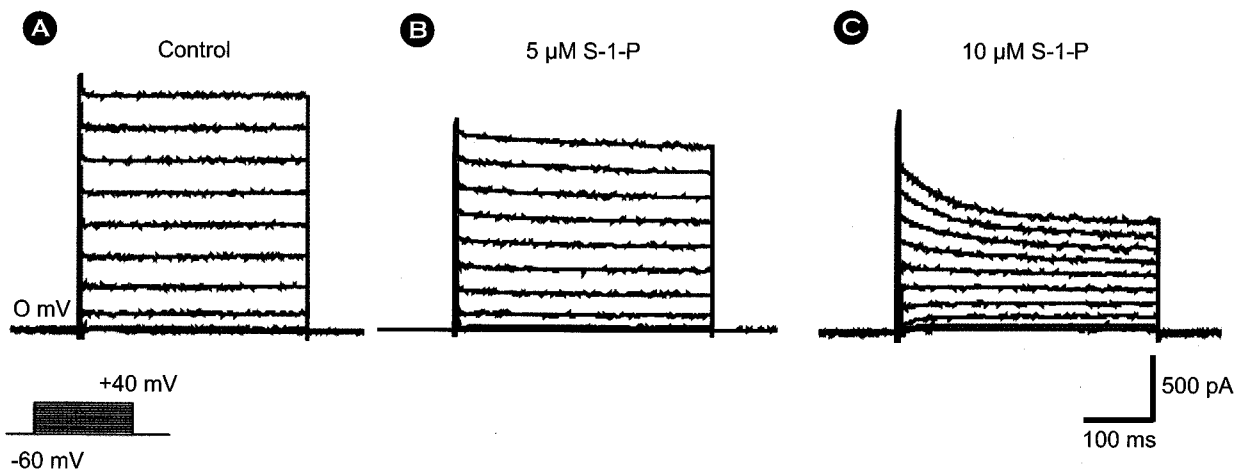
Sphingosine-1-phosphate가 내측 전정핵 신경세포의 포타슘 전류에 미치는 효과

Sphingosine-1-phosphate가 내측 전정핵 신경세포의 포타슘 전류에 미치는 영향을 확인하고자 voltage-clamp mode 하에서 포타슘 전류를 기록한 후 sphingosine-1-phosphate의 효과를 관찰하였다. 유지전압을  $-70$  mV로 하고  $10$  mV 간격으로  $-60$  mV에서  $+40$  mV까지 단계적으로 탈분극 펄스를 매  $10$  초 마다  $400$  ms 동안 자극하였다.

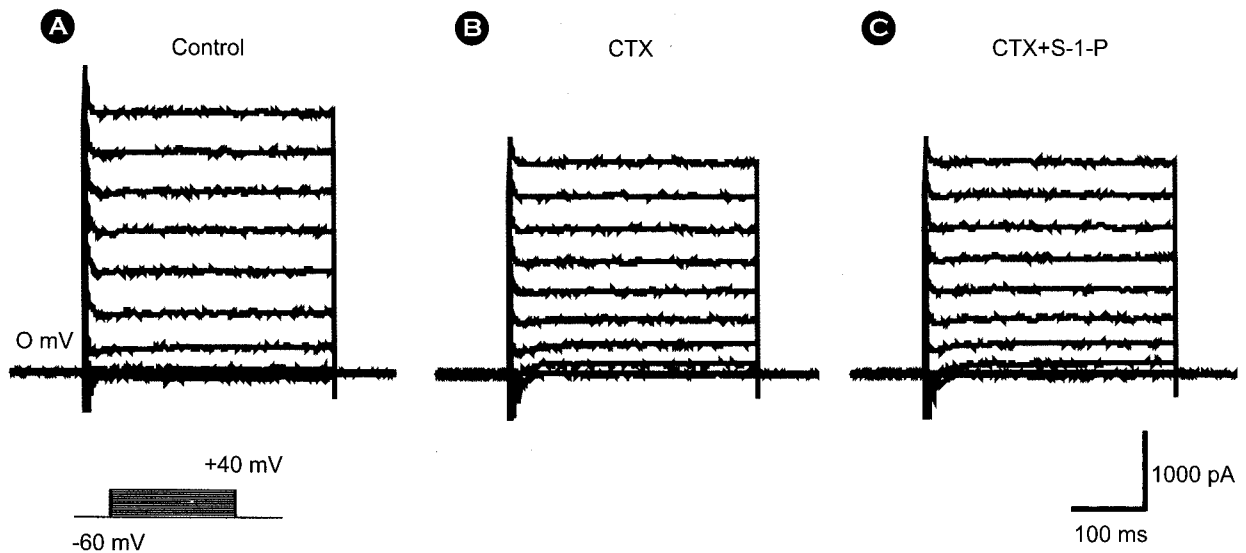
총 12예에서 내측 전정핵 신경세포의 포타슘 전류는  $5 \mu\text{M}$  sphingosine-1-phosphate에 의하여  $2814 \pm 021$  pA에서  $2631 \pm 123$  pA로 감소하였으며 ( $P < 0.05$ ),  $10 \mu\text{M}$  sphingosine-1-phosphate에 의하여서는  $1511 \pm 098$  pA로 ( $P < 0.05$ ) 감소하는 반응을 나타내었다 (Fig. 3).

Sphingosine-1-phosphate가 내측 전정핵 신경세포의 charybdotoxin 차단 포타슘 전류에 미치는 효과

Sphingosine-1-phosphate에 의하여 감소된 내측 전정핵



**Fig. 3.** Effects of sphingosine-1-phosphate on the outward potassium currents in medial vestibular nuclear neurons. In each panel, the cell was held at  $-70$  mV and test depolarization with duration of  $400$  ms were applied from  $-60$  mV to  $+40$  mV in  $10$  mV increments. Sphingosine-1-phosphate decreased the outward potassium currents in a dose dependent manner. (A) control, (B)  $5 \mu\text{M}$  sphingosine-1-phosphate, (C)  $10 \mu\text{M}$  sphingosine-1-phosphate.



**Fig. 4.** Effects of sphingosine-1-phosphate on the charybdotoxin (CTX) treated potassium currents. Sphingosine-1-phosphate did not change the charybdotoxin-treated potassium currents of rat medial vestibular nuclear neurons. (A) control, (B) 40 nM charybdotoxin, (C) 40 nM charybdotoxin and 5  $\mu$ M sphingosine-1-phosphate.

세포의 포타슘 전류 중 sphingosine-1-phosphate에 영향을 받는 포타슘 전류를 알아보려고 하였다. 내측 전정핵 신경세포의 포타슘 전류를 기록하면서 세포외액에 칼슘 의존성 포타슘 전류를 차단시키는 charybdotoxin (40 nM)을 첨가하여 관류시켰을 때 내측 전정핵 신경세포의 포타슘 전류는  $3721 \pm 123$  pA에서  $2856 \pm 077$  pA로 감소하였으며 ( $P < 0.05$ ), 이는 charybdotoxin과 sphingosine-1-phosphate (5  $\mu$ M) 병합투여시의 반응 ( $2793 \pm 192$  pA)과 유사하였다 (Fig. 4).

## 고 찰

Sphingolipid는 직접 G-단백과 연결된 수용체를 통하여 세포 내 신호전달에 관여하거나, 세포 내에서 이차전령으로서 기능하는 것으로 알려져 있다 (Birbes et al., 2001). Sphingolipid에 관한 연구가 어려운 점은 sphingolipid 대사산물 (ceramide, sphingosine, sphingosine-1-phosphate)의 효과가 세포의 종류에 따라 상이하고, 세포 발달 단계에 따라 같은 물질에 대하여서도 다른 반응이 나타나기 때문이다 (Hannun and Luberto, 2000; Cuvillier, 2002). 그리고 sphingolipid 대사산물은 세포 내에 존재하는 효소에 의하여 상호 전환이 가능하기 때문에 특정 물질의 효과를 선택적으로 규명하기가 어려운 점이 있다 (Buccoliero et al., 2002).

Sphingolipid 대사산물들은 신경세포에서 ion channel,

G-protein, kinase, phosphatase, cyclooxygenase, nitric-oxide synthase 등 매우 다양한 표적물질을 통하여 세포의 기능을 조절하고 있다 (Buccoliero et al., 2002; Luberto et al., 2002; Levade et al., 2002). 본 연구에서 sphingosine-1-phosphate는 내측 전정핵 신경세포 이온 채널을 조절함으로써 이 세포의 신경 활성을 조절하는 기능이 있는 것으로 밝혀졌다. 즉 sphingosine-1-phosphate는 내측 전정핵 신경세포의 활동전위의 빈도수를 증가시켰으며, 내측 전정핵 신경세포를 탈분극 시키고 후과분극의 크기는 감소시켰다. 그리고 내측 전정핵 신경세포의 전체 포타슘 전류를 감소시켰으며 칼슘 의존성 포타슘 전류 차단제인 charybdotoxin 처리 후 포타슘 전류는 charybdotoxin과 sphingosine-1-phosphate 병합 투여시의 경우와 비슷한 수준으로 감소하였다.

포타슘 전류는 전압 의존성 포타슘 전류와 ligand 의존성 포타슘 전류로 나누어지며, 막전압을 조절하고, 활동전압의 형태나 흥분 발사율을 조절하는 기능을 하고 있다. 일반적으로 포타슘 전류가 억제되면 그 세포는 탈분극되어 흥분성이 증가하고, 포타슘 전류가 증가하면 세포는 과분극되어 흥분성이 감소하는 것으로 알려져 있다 (Johnston et al., 1994; Kaplan and Miller, 2000). 내측 전정핵 신경세포에는 칼슘 의존성 포타슘 전류, A형 포타슘 전류, 지연성 정류형 포타슘 전류가 분포하는 있다 (Johnston et al., 1994). 본 연구에서 관찰한 바와 같이 전압 고정법을 이용하여 관찰한 charybdotoxin 단독 처리 시

와 charybdotoxin과 sphingosine-1-phosphate 병합 처리 시의 포타슘 전류에 미치는 효과가 같은 것은 sphingosine-1-phosphate의 작용 포타슘 전류가 charybdotoxin에 의하여 차단되는 칼슘 의존성 포타슘 전류임을 의미한다.

전정핵 신경 세포를 포함하여 대부분의 신경 세포에서 활동전위 중 후과분극 부위는 칼슘 의존성 포타슘 전류는 밀접한 관련이 있으며, 후과분극의 크기가 작아지면 흥분도가 증가되고 후과분극의 크기가 커지면 흥분도가 감소하는 것으로 보고되어 있다 (Sah, 1996; Sah and Faber, 2002). 본 연구에서 전류 고정법에 의하여 관찰한 sphingosine-1-phosphate에 의한 내측 전정핵 신경세포의 후과분극의 크기가 감소 효과와 전압 고정법에 의하여 관찰한 sphingosine-1-phosphate의 칼슘 의존성 포타슘 전류 차단 효과는 일치하는 점이다.

Sphingosine-1-phosphate가 세포의 활성화에 미치는 연구는 심장근을 대상으로 하여 많은 연구가 이루어졌으나, 본 연구에서와 같이 sphingosine-1-phosphate이 신경세포의 활성화에 미치는 영향을 규명한 연구는 그리 많지 않은 편이다 (Benamer, 2009; Landeen, 2008). Kajimoto 등 (2007)은 sphingosine-1-phosphate가 해마 뉴런에서 glutamate의 분비를 촉진시킴을 보고한 바 있으며, Zhang 등 (2006)은 쥐의 감각세포에서 G-단백 관련 수용체를 통하여 이 세포의 활성을 증가시킴을 보고한 바 있다.

전정계는 자세 조절에 있어서 중요한 기능을 하는 신경계이다. 일측의 말초 전정계가 손상되면 두부편향, 자발성 안진, 전정성 반사 이상 등의 증상들이 나타나게 된다. 그러나 이러한 증상들은 동물의 종이나 상황에 따라 다르기는 하지만 일정 시간이 경과하면 호전되는 전정보상 작용이 일어난다 (Darlington et al., 1991; Aoki et al., 1996). 일측 전정계 손상 직후 나타난 증상들은 말초 전정계 손상에 의하여 손상된 동측의 뇌간 전정핵의 활성이 감소하고 반대측 전정핵은 활성이 증가됨으로써 나타난 양측 전정핵 활성 불균등에 기인한 것으로 알려져 있다 (De Waele et al., 1988; Jerram et al., 1995; Kim et al., 1997). 그리고 전정보상 작용은 이와 같은 양측 전정핵 활성의 불균등이 시간이 경과함에 따라 재균형을 이룸으로써 일어나는 중추신경계 가소성의 대표적인 예로 보고되어 있다 (Kitahara et al., 1995).

전정보상 작용 중 감소된 동측 전정핵의 활성을 증가시킬 수 있는 인자들로서는 NMDA 수용체, 산화질소 등이 있다 (De Waele et al., 1990; Sansom et al., 1990; Sansom et al., 1992; MacIennan et al., 1995). Park과 Jeong (2000)은

산화질소가 전정보상 작용에 미치는 영향을 보고한 바 있다. 산화질소 생성효소 억제제인 L-NAME를 투여한 쥐에서 일측 전정기관 파괴에 의하여 유도된 자발성 안진이 대조군에 비하여 더 느리게 소실되었으며, 내측 전정핵 세포를 대상으로 한 실험에서는 산화질소가 내측 전정핵 신경세포의 포타슘 전류를 억제시켰으며 특히 칼슘 의존성 포타슘 전류를 억제함을 보고하였다.

산화질소가 전정핵 신경세포에 미치는 효과는 본 실험에서 관찰한 sphingosine-1-phosphate의 전정핵 신경세포에 미치는 효과와 비슷하다. 따라서 sphingosine-1-phosphate는 일측 전정 기관 파괴후 감소된 동측 전정핵에서의 신경 활성을 증가시킴으로써 전정보상 작용을 촉진시킬 수 있는 주요한 하나의 인자로서 작용할 수 있을 것이다. 본 연구 결과는 sphingosine-1-phosphate가 일측 전정 기능 소실 후에 나타나는 자세 이상이나 균형 이상의 증상을 완화시킬 수 있는 약제로서 이용 가능성을 시사하며, 추후 일측 전정미로술을 시행한 동물에서 sphingosine-1-phosphate 투여 여부에 따른 자발적 안진의 변화나 전정성 반사가 출현하는 시기 (time)나 이득 (gain)의 차이를 규명하는 연구가 필요하리라 생각된다.

#### 감사의 글

본 연구는 2006년도 전남대학교학술연구비 지원에 의하여 이루어졌습니다.

#### REFERENCES

- Aoki M, Miyata H, Mizuta K, Ito Y. Evidence for the involvement of NMDA receptors in vestibular compensation. *J Vet Res.* 1996. 6: 315-317.
- Balaban CD, Beryozkin G. Vestibular nucleus projections to nucleus tractus solitarius and the dorsal motor nucleus of the vagus nerve: potential substrates for vestibulo-autonomic interactions. *Exp Br Res.* 1994. 96: 200-212.
- Benamer N, Moha Ou Maati H, Demolombe S, Cantereau A, Delwail A, Bois P, Bescond J, Faivre JF. Molecular and functional characterization of a new potassium conductance in mouse ventricular fibroblasts. *J Mol Cell Cardiol.* 2009. 46: 508-517.
- Birbes H, El Bawab S, Hannun YA, Obeid LM. Selective hydrolysis of a mitochondrial pool of sphingomyelin induces apoptosis, *FASEB J.* 2001. 15: 2669-2679.

- Bock I, Szabo N, Gamper N, Adams C, Gulbins E. Ceramide inhibits the potassium channel Kv1.3 by the formation of membrane platforms. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003. 305: 890-897.
- Buccoliero R, Bodenec J, Futerman AH. The role of sphingolipids in neuronal development: lessons from models of sphingolipid storage diseases. *Neurochem Res*. 2002. 27: 565-574.
- Buccoliero R, Futerman AH. The roles of ceramide and complex sphingolipids in neuronal cell function. *Pharmacol Res*. 2003. 47: 409-419.
- Chik CL, Li B, Negishi T, Karpinski E, Ho AK. Ceramide inhibits L-type calcium channel currents in rat pinealocytes. *Adv Exp Med Biol*. 1999. 460: 51-59.
- Cuvillier O. Sphingosine in apoptosis signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2002. 585: 153-162.
- Darlington CL, Flohr H, Smith PF. Molecular mechanisms of brainstem plasticity. The vestibular compensation model. *Mol-Neurobiol*. 1991. 5: 355-368.
- De Waele C, Serafin M, Muhlethaler M, Vidal PP. Vestibular compensation: an in vivo and in vitro study of second order vestibular neurons. *Soc Neurosci Abstr* 1988. 14: 331.
- De Waele C, Vibert N, Beaudrimont M, Vidal PP. NMDA receptors contribute to the resting discharge of vestibular neurons in the normal and hemilabyrinthectomized guinea pig. *Exp Br Res*. 1990. 81: 125-133.
- Goldberg JM, Fernandez C. The vestibular system. In: Brookhart JM, Mountcassie VB (Eds): *Handbook of Physiology*. Section 1: The nervous system Vol. III. Bethesda, Maryland, 1984. pp980.
- Hamil OP, Marty A, Neher E, Sakman B, Sigworth F. Improved patch clamp techniques for high resolution current recording from cells and cell free membrane patches. *Pflug Arch*. 1981. 391: 85-100.
- Hannun A, Luberto C. Ceramide in the eukaryotic stress response. *Trends Cell Biol*. 2000. 10: 73-80.
- Jerram A, Darlington CL, Smith PF. Methylprednisolone enhances vestibular compensation of spontaneous ocular nystagmus following unilateral labyrinthectomy in guinea pig. *Eur J Pharmacol*. 1995. 275: 291-293.
- Johnston AR, MacLeod NK, Dutia MS. Ion conductances contributing to spike repolarization and afterpotential in rat medial vestibular nucleus neurons. *J Physiol*. 1994. 481: 61-77.
- Kajimoto T, Okada T, Yu H, Goparaju SK, Jahangeer S, Nakamura S. Involvement of sphingosine-1-phosphate in glutamate secretion in hippocampal neurons. *Mol Cell Biol*. 2007. 27: 3429-3440.
- Kaplan DR, Miller FD. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol*. 2000. 10: 381-391.
- Kay AR, Wong RK. Isolation of neurons suitable for patch-clamping from adult mammalian central nervous systems. *J Neurosci Methods*. 1986. 16: 227-238.
- Kim MS, Jin BK, Chun SW, Lee MY, Lee SH, Kim JH, Park BR. Effect of MK801 on cFos-like protein expression in the medial vestibular nucleus at early stage of vestibular compensation in uvulonodullectomized rats. *Neurosci Lett*. 1997. 231: 147-150.
- Kitahara T, Saika T, Takeda N, Kubo T, Kiyama H. Changes in Fos and jun expression after labyrinthectomy in the rat brainstem. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1995. 520: 401-404.
- Landeen LK, Dederko DA, Kondo CS, Hu BS, Aroonsakool N, Haga JH, Giles WR. Mechanisms of the negative inotropic effects of sphingosine-1-phosphate on adult mouse ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008. 294: 736-749.
- Levade T, Malagarie-Cazenave S, Gouaze V, Segui B, Tardy C, Betito S, Abadie N, Cuvillier O. Ceramide in apoptosis: a revisited role, *Neurochem. Res* 2002. 27: 601-607.
- Luberto C, Kravcka JM, Hannun YA. Ceramide regulation of apoptosis versus differentiation: a walk on a fine line. *Lessons from neurobiology*. *Neurochem Res*. 2002. 27: 609-617.
- Malisan F, Testi R. GD3 ganglioside and apoptosis, *Biochim Biophys Acta*. 2002. 1585: 179-187.
- MacLennan K, Smith PF, Darlington CL. Ginkgolide B accelerates vestibular compensation of spontaneous ocular nystagmus following unilateral labyrinthectomy in guinea pig. *Exp Neurol*. 1995. 131: 273-278.
- Park JS, Jeong HS. Effects of nitric oxide on the vestibular functional recovery after unilateral labyrinthectomy. *Jpn J pharmacol*. 2000. 4: 425-430.
- Riboni L, Viani P, Bassi R, Prinetti A, Tettamanti G. The role of sphingolipids in the process of signal transduction, *Prog Lipid Res*. 1997. 36: 153-195.
- Sah P, Faber ES. Channels underlying neuronal calcium-activated potassium currents. *Prog Neurobiol*. 2002. 66: 345-353.
- Sah P. Ca(2+)-activated K<sup>+</sup> currents in neurones: types, physiological roles and modulation. *Trends Neurosci*. 1996. 19: 150-154.
- Sansom AJ, Darlington CL, Smith PF. Intraventricular injection of an NMDA antagonists disrupts vestibular compensation.

Neuropharmacol. 1990. 29: 83-84.

Sansom AJ, Darlington CL, Smith PF. Pretreatment with MK-801 reduces spontaneous nystagmus following unilateral labyrinthectomy. Eur J Pharmacol. 1992. 220: 123-129.

Zhang YH, Fehrenbacher JC, Vasko MR, Nicol GD. Sphingosine-1-phosphate via activation of a G-protein-coupled receptor(s) enhances the excitability of rat sensory neurons. J Neurophysiol. 2006. 96: 1042-1052.