

흰쥐 해마에서 Norepinephrine 유리에 미치는 Protein Kinase C 의 영향

원광대학교 의과대학 약리학교실

김 도 경 · 이 영 수 · 최 봉 규*

= Abstract =

Effect of Protein Kinase C on Norepinephrine Release in the Rat Hippocampus

Do Kyung Kim, Young Soo Lee and Bong Kyu Choi*

Department of Pharmacology, Wonkwang University School of Medicine, Iksan 570-749, Kor

The effects and interactions of 4 β -phorbol 12,13-dibutyrate(PDB) and polymyxin B(PMB) with adenosine on the electrically-evoked norepinephrine(NE) release were studied in the rat hippocampus. Slices from the rat hippocampus were equilibrated with ^3H -noradrenaline and the release of the labelled product, ^3H -NE, which evoked by electrical stimulation(3 Hz, 2 ms, 5 Vcm $^{-1}$, rectangular pulses) was measured.

PDB(0.3~10 μM), a selective protein kinase C(PKC) activator, increased the evoked NE release in a dose related fashion while increasing the basal rate of release. And the effects of 1 μM PDB were significantly inhibited by 0.3 μM tetrodotoxin(TTX) pretreatment or Ca $^{++}$ -free medium. PMB(0.03~1 mg), a specific PKC inhibitor, decreased the NE release in a dose dependent manner while increasing the basal rate of release.

Adenosine(1~10 μM) decreased the NE release without changing the basal rate of release, and this effect was significantly inhibited by 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine(2 μM), a selective A $_1$ -receptor antagonist, treatment. Also, adenosine effects were significantly inhibited by PDB and PMB-pretreatment.

These results suggest that the PKC plays a role in the NE release in the rat hippocampus and might be participated in a post-receptor mechanism of the A $_1$ -adenosine receptor.

Key Words: Norepinephrine(NE), Protein Kinase C(PKC), PDB, PMB, Hippocampus

서 론

칼슘 및 인지질 의존적(Ca $^{2+}$ -and phospholipid-

dependent) 효소인 protein kinase C는 신호전달, 분비 및 증식등 여러가지 세포기능에 있어 중요한 역할을 하고 있으며(Nishizuka, 1984), 특히 중추 신경계에 많이 존재하고 있음이 밝혀진 바 있다(Takai *et al.*, 1977; Kuo *et al.*, 1980).

신경전달물질의 유리에는 세포내 Ca $^{2+}$ 증가가

*To whom correspondence should be addressed.

중요한 역할을 하고 있음은 주지의 사실이며 (Langer, 1981; Miller, 1987), Ca^{2+} 의존성 효소인 protein kinase C가 신경조직의 탈분극에 의해 활성화되며(Nishizuka, 1984) 이러한 활성이 신경 전달 물질의 유리에 중요한 역할을 하고 있음이 알려져 있다(Wu *et al.*, 1982; Nichols *et al.*, 1987). 최근 종양(tumour)을 일으킬 수 있는 phorbol 에스터 화합물의 하나인 4 β -phorbol 12, 13-dibutyrate(PDB)가 protein kinase C를 활성화 시킬 수 있으며(Nishizuka, 1984) 아울러 여러 가지 신경전달 물질의 유리를 일으키며(Zurgil and Zisapel, 1985; Allgaier and Hertting, 1986 a; Tanaka *et al.*, 1986; Allgaier *et al.*, 1988), 또한 PKC의 선택적 억제제로 알려진 polymyxin B(PMB)나 1-(5-isoquinolinesulfonyl)-2-methylpiperazine(H7)이 PDB의 효과를 차단할 뿐만 아니라 그 자체로 신경전달물질의 유리를 억제시킴이 알려져 있다(Kuo *et al.*, 1983; Kawamoto and Hidaka, 1984). 따라서 PKC가 신경전달물질의 유리에 중요한 조절적 작용을 할 수 있음은 확실하나, 해마조직에서 norepinephrine(NE) 유리에 미치는 PKC의 작용에 대하여는 아직 그 결과가 많지 않다.

해마조직에서 NE 유리는 전연접부의 α_2 -아드레날린성 수용체의 활성화에 의해서만 (Jackish *et al.*, 1984; Hertting *et al.*, 1987)이 아니라 A_1 -adenosine 수용체의 활성화(Jonzon and Fredholm, 1984; Fredholm and Lindgren, 1988)에 의해 억제될 수 있음이 보고된 바 있으나 A_1 -adenosine 수용체의 약물-수용체 결합후 세포내 기전에 관하여는 아직 그 전모가 밝혀지고 있지 않다.

따라서 저자들은 흰쥐 해마에서 PKC 활성화제인 PDB 및 억제제인 PMB의 NE 유리에 미치는 영향 및 adenosine의 NE 유리 효과에 미치는 이들 약물들의 영향을 관찰하여 해마 조직에서 NE 유리에 미치는 PKC의 생리적 의의 및 A_1 -adenosine 수용체의 세포내 기전에 PKC의 관여 여부를 확인코자 하였다.

실험 재료 및 방법

흰쥐(Sprague-Dawley, 250~300 gm)를 암수 구별없이 단두기를 사용하여 두부를 떼어낸 후 곧 절개하여 얼음위에서 해마(hippocampus)를 손상이 가지않도록 적출한 다음 조직절단기(tissue chopper, Balzers[®])를 이용 0.4 mm의 두께로 절단하여 중간부위만을 실험에 사용하였다. 절단한 조직들을 0.1 μ mol/L의 3H -norepinephrine이 함유된 영양액(modified Krebs-Henseleit solution)에 37°C로 30 분간 평형시킨 다음 영양액으로 잘 씻어 관류장치(superfusion chamber, Brandel[®])에 옮긴 후 95% O_2 및 5% CO_2 로 포화시켜 pH를 7.4로 맞추고, 1 μ M의 desipramine과 1 μ M의 yohimbine을 함유한 영양액을 분당 1 ml의 속도로 관류시켰다. 관류시작후 50 분부터는 1분당 0.5 ml의 속도로 영양액을 관류시켜, 5분 간격으로 관류액을 채집하였으며, 60분(S_1) 및 125분(S_2) 두차례에 걸쳐 전기자극(구형파, 3 Hz, 2 ms, 24 mA, 5 Vcm⁻¹, 90 sec)을 하였다. 약물 투여는 S_1 과 S_2 사이에 실시하였으며, 실험종료후 조직을 조직용해액(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 수소 양은 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 S_2/S_1 으로 추정하였으며 기저유리는 S_1 과 S_2 직전의 유리량인 b_2/b_1 으로 계산하였다.

실험에 사용한 영양액의 조성(mM)은 NaCl 118, KCl 4.8, $CaCl_2$ 1.3, $MgSO_4$ 1.2, $NaHCO_3$ 25, KH_2PO_4 1.2, glucose 11, ascorbic acid 1.57, Na_2EDTA 0.03 이었으며, 약물들은 1-[7,8- 3H]-noradrenaline(30~50 Ci mmol⁻¹, Amersham), desipramine HCl(Sigma), yohimbine HCl(Sigma), adenosine(RBI), tetrodotoxin(RBI),

polymyxin B sulfate(Sigma) 및 4 β -phorbol 12, 13-dibutyrate(Sigma)등 이었으며, 이들중 desipramine, yohimbine, adenosine 및 tetrodotoxin 은 증류수에 나머지 약물들은 dimethylsulfoxide (DMSO)에 녹여 투여직전 증류수로 희석하여 사용하였다.

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

실험 결과

1) 4 β -phorbol 12,13-dibutyrate의 효과

³H-norepinephrine(NE)에 30 분간 평형시킨 흰 쥐 해마 조직을 NE 재흡수 차단제인 desipramine (1 μ M) 및 유리된 NE에 의한 전연접부 α_2 -아드레

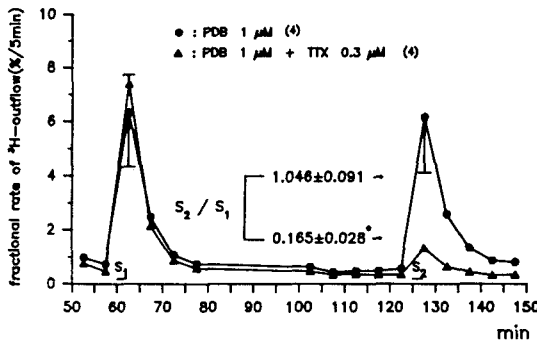


Fig. 1. Influence of tetrodotoxin(TTX) on the effect of 4 β -phorbol 12,13-dibutyrate(PDB) on the electrically-evoked tritium outflow from the rat hippocampal slice preincubated with ³H-norepinephrine. The slices were electrically stimulated twice for 90 sec each, after 60 and 125 min of superfusion(S₁, S₂). The drug effect on the stimulation-evoked tritium outflow is expressed by the ratio S₂/S₁. Asterisk indicate the significant difference between groups(*=p<0.001). The tritium contents of the tissues at the start of experiments were 0.500 \pm 0.039(●) and 0.715 \pm 0.073(▲) pmol. Both drugs were presented 15 min before S₂. The mean \pm SEM of experiments(n) are given.

날린성 수용체의 자극을 방지하기 위하여 1 μ M의 yohimbine이 함유된 영양액을 관류시켜 주면서 두번의 전기자극을 실시하였다. Fig. 1에는 NE 유리에 미치는 1 μ M PDB의 영향을 나타내었으며, PDB의 효과를 Table 1에 종합하였다. PDB 0.3~10 μ M은 투여량 증대에 비례한 NE 유리의 증가를 일으켰으며, 기저유리 또한 뚜렷한 증가를 일으켰다. 이러한 PDB의 효과는 tetrodotoxin 0.3 μ M 동시 투여에 의하여 완전히 소실됨을 볼 수 있었다(Fig. 1).

다음에는 PDB가 전기자극에 의한 NE 유리 증가를 일으킬뿐만 아니라 기저유리 또한 뚜렷하게 증가시키므로 이러한 효과가 세포 외액의 Ca⁺⁺ 농도에 의존적인가를 확인하기 위하여 Ca⁺⁺을 제거한 영양액 하에서 PDB의 효과를 관찰하였다. 그 결과 Ca⁺⁺을 제거한 영양액 하에서는 PDB의 효과가 완전히 소실됨을 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

Table 1. Effect of 4 β -phorbol 12,13-dibutyrate(PDB) on the electrically-evoked and basal tritium-outflows from the rat hippocampal slices preincubated in the presence of ³H-norepinephrine

Drugs at S ₂ (μ M)	n	S ₂ /S ₁	b ₂ /b ₁
Control	6	0.763 \pm 0.030	0.714 \pm 0.039
PDB	0.3	4 1.219 \pm 0.094**	0.919 \pm 0.051*
	1.0	4 1.238 \pm 0.058***	0.869 \pm 0.084
	10.0	4 1.509 \pm 0.073***	1.042 \pm 0.046**

After preincubation, the slices were superfused with medium containing 1 μ M desipramine and 1 μ M 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 \pm SEM from number(n) of observation are given. Significant differences from the drug-free control are marked with asterisks(*=p<0.05, **=p<0.01 and ***=p<0.001).

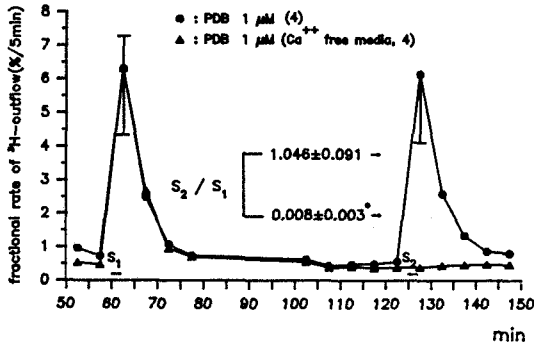


Fig. 2. Influence of Ca^{++} free media on the effect of PDB on the electrically-evoked tritium outflow from the rat hippocampus. Legends are the same as in Fig. 1.

Table 2. Effect of polymyxin B(PMB) on the electrically-evoked and basal tritium-outflows from the rat hippocampus

Drugs 30 min before S_2				
	(mg)	n	S_2/S_1	b_2/b_1
Control		6	0.802 ± 0.041	0.727 ± 0.038
PDB	0.03	4	0.712 ± 0.006	0.764 ± 0.023
	0.1	4	$0.403 \pm 0.020^{***}$	$1.189 \pm 0.080^{***}$
	0.3	4	$0.066 \pm 0.010^{***}$	$1.951 \pm 0.138^{***}$
	1.0	4	$0.040 \pm 0.040^{***}$	$5.091 \pm 0.467^{***}$

Legends are the same as in Table 1.

2) Polymyxin B의 효과

Protein kinase C의 억제제로 알려진 polymyxin B(PMB)의 효과를 관찰하였다(Table 2). PMB는 0.03 mg에서 투여량을 세배씩 증량시켜 1 mg 농도에 이르기까지 투여량에 비례한 NE 유리감소를 일으켰으며, 0.1, 0.3 및 1 mg의 양에서 기저유리를 뚜렷하게 증가시키는 것을 볼 수 있었다(Table 2).

3) Adenosine 효과에 미치는 DPCPX, PDB 및 PMB의 영향

Adenosine 및 A_1 -adenosine 수용체의 선택적

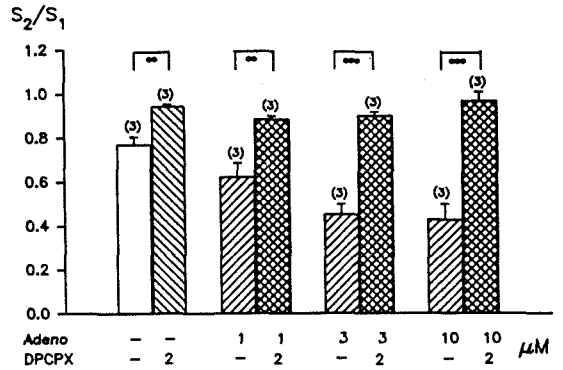


Fig. 3. Influence of 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine (DPCPX) on the effect of adenosine(Adeno) on the electrically-evoked tritium-outflow from the rat hippocampal slices. In parentheses are the number of experiments. Both drugs were added to the medium 15 min before S_2 . Asterisks indicate the significant difference between groups(**= $p < 0.01$ and ***= $p < 0.001$).

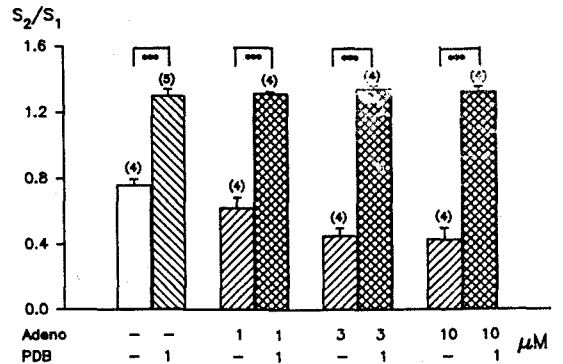


Fig. 4 Influence of 4β-phorbol 12,13-dibutyrate(PDB) on the effect of adenosine(Adeno) on the electrically-evoked tritium-outflow from the rat hippocampal slices. Legends are the same as in Fig. 3.

차단제인 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine (DPCPX, Bruns *et al.*, 1987)의 효과를 관찰하였다. Adenosine은 투여량 증대에 비례하여 NE 유리를 감소시켰고, DPCPX 2 μM 그 자체로 NE 유리가 약간 증가함을 볼 수 있었으며 투여량 증

Table 3. Influence of PMB upon the effect of adenosine on the electrically-evoked tritium-outflows from the rat hippocampus

Drugs at S ₂		n	S ₂ /S ₁	net effect of inhibition by adenosine (%)
Adenosine (μM)	PMB (mg)			
—	—	6	0.759 ± 0.037	
1	—	4	0.623 ± 0.063	0.126(16.6)
—	0.1	6	0.403 ± 0.020	
1	0.1	4	0.373 ± 0.015	0.030(7.4)
3	—	4	0.453 ± 0.047	0.306(40.3)
3	0.1	4	0.318 ± 0.019	0.085(21.1)
10	—	4	0.429 ± 0.072	0.330(43.5)
10	0.1	4	0.297 ± 0.008	0.106(26.3)

Legends are the same as in Table 1.

대에 비례한 adenosine에 의한 NE 유리 감소가 DPCPX 존재 하에서는 뚜렷이 차단됨을 볼 수 있었다(Fig. 3).

다음은 PDB 존재하에 adenosine의 효과를 관찰하였다(Fig. 4). Adenosine에 의한 NE 유리 감소가 PDB 존재 하에서 완전히 차단됨을 볼 수 있었다. 한편 0.1 mg PMB 존재하에서 adenosine의 NE 유리 감소는 크게 억제되어 나타남을 볼 수 있었다(Table 3).

고 찰

본 연구에서 protein kinase C(PKC)의 선택적 활성화제인 4β-phorbol 12,13-dibutyrate(PDB, Nishizuka, 1984)의 투여는 투여 용량의존적으로 전기자극에 의한 ³H-norepinephrine(NE)의 유리를 증가시켰다. 이러한 PDB의 NE 유리효과에 있어 자극에 의한 axonal firing에 의하는지를 확인하고자 하여 전압의존성 Na⁺통로를 억제함으로써 axonal firing을 억제하는 tetrodotoxin(TTX, Singer, 1974)의 영향을 관찰하였던 바 0.3 μM TTX 와 PDB 동시투여시 NE 유리효과가 완전히 차단됨을 볼 수 있었다. 한편 PDB 투여시 자극에

의한 NE 유리 증가뿐만 아니라 기저유리 또한 증가시킴을 볼 수 있어 이러한 효과가 세포 외액의 Ca²⁺ 농도에 의존적인가를 확인하기 위하여 Ca²⁺을 제거한 영양액에서의 PDB의 효과를 관찰하였던 바 Ca²⁺ 제거 영양액 하에서는 PDB의 효과가 전혀 출현하지 않음을 볼 수 있었다. 이러한 사실로 미루어 아드레날린성 신경말단에서 활동전위(action potential)에 의해 유발된 NE 유리에 미치는 PDB의 영향은 생리적인 결과라 할 수 있겠다. 이러한 사실은 쥐 amygdala(Versteeg and Wenkate, 1987) 및 토끼의 해마(Allgaier *et al.*, 1987)에서 PDB가 자극에 의해 유리되는 NE의 양을 증가시킨다는 보고들과 일치한다.

신경전달물질 유리에 관여하는 생화학적 기전에 관하여는 아직 그 전모가 밝혀진 바 없으나 최근 PKC가 여러가지 신경 전달물질의 유리에 관여할 수 있다는 사실이 밝혀진바 있다(Zurgil and Zisapel, 1985; Wakade *et al.*, 1986; Allgaier *et al.*, 1986; Tanaka *et al.*, 1986). PKC는 phosphatidylinositol diphosphate가 세포전달 신호에 의해 가수분해되어 생성되는 diacylglycerol에 의해 생리적으로 활성화되는 효소인데 phorbol ester 화합물이 diacylglycerol과 비슷한 효과를 나타냄이 관찰되어 생체내에서 PKC의 생리적인 의의를 연구하는데 있어 PDB의 효과를 관찰함이 필수적이다(Nishizuka, 1984). 또한 PKC는 여러가지 약물들에 의해 억제될 수 있으나(Takai *et al.*, 1984) 특히 polymyxin B(PMB, Kuo *et al.*, 1983)에 의해 선택적으로 차단됨이 알려져 있다. Allgaier와 Hertting(1986)은 토끼 해마에서 PMB가 자극에 의한 norepinephrine 유리를 감소시키고 아울러 PMB가 PDB의 효과를 차단할 수 있음을 보고한 바 있으며 그 뒤 Daschmann 등(1988)은 토끼 해마에서 PDB는 NE 유리 증가를, PMB는 NE 유리 감소를 일으킴을 보고한 바 있다. 따라서 신경 전달물질 유리에 관여하는 PKC의 역할을 구명하는데 있어 PMB의 사용은 타당하리라 생각된다. 본 연구에서도 PMB의 투여량 증가가 자극에 의한 NE 유리 감소를 일으킴

을 확인할 수 있었다. 따라서 본 실험의 결과 흰 쥐 해마 조직에서 NE 유리에는 PKC가 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다 하겠다.

한편 해마 조직에서 NE 유리는 전연접부의 무스카린성 수용체의 활성화에 의해서만(Jackisch *et al.*, 1984; Hertting *et al.*, 1987)이 아니라 전연접부 A₁-adenosine 수용체의 활성화에 의해서도(Jonzon and Fredholm, 1984; Fredholm and Lindgren, 1988) 억제될 수 있음이 보고된 바 있으나 아직 그 세포내 기전에 관하여는 정확히 밝혀진 바 없다. 최근 adenosine의 중추 신경에서의 억제작용에는 칼슘전도의 억제(Madison *et al.*, 1986; Dolphin *et al.*, 1986) 및 칼륨 통로의 활성화(Trussel and Jackson, 1985)에 의한다는 보고에 이어 Williams(1989)는 adenosine의 신경전달물질 유리 기전에는 second messenger계 뿐만 아니라 세포막에서 이온 흐름의 변화가 중요할 것이라 한 바 있다. 아울러 PKC의 작용기전에 있어 칼슘통로가 중요한 역할을 하리라는 보고(Rane and Dunlap, 1986) 이래 전연접부 수용체 흥분약의 작용에는 PKC가 중요한 역할을 할 수 있음이 알려져 있다(Allgaier *et al.*, 1987; Fredholm and Lindgren, 1988). 본 연구에서도 adenosine의 NE 유리 감소효과가 A₁-수용체의 선택적 차단제인 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine에 의해 억제됨은 Jonzon과 Fredholm(1984) 및 Fredholm과 Lindgren(1988)의 adenosine은 전연접부 A₁-수용체를 통하여 NE 유리 감소를 일으킨다는 보고와 일치한다. 한편 adenosine의 효과를 PDB와 동시에 관찰하였을때 PDB가 adenosine의 효과를 차단함은 phorbol 에스터 화합물 또는 PKC 활성화제들이 oocyte에서 adenosine-induced K⁺-current를 차단(Dascal *et al.*, 1985) 할 수 있고 해마 pyramidal 세포들에서 adenosine의 억제효과를 차단(Worley *et al.*, 1987) 할 수 있다는 보고들과 일치하여 PKC가 adenosine의 A₁-adenosine 수용체를 통한 NE 유리 억제에 관여할 수 있다는 것은 확실하며 아울러 본 실험에서 PKC 억제제인 PMB 하에서 adenosine의 효과가

크게 억제됨은 이러한 사실을 뒷받침 한다 할 수 있겠다. 그러나 Fredholm과 Lindgren(1988)은 쥐 해마에서 다른 adenosine 흥분약인 N⁶-phenylisopropyl adenosine에 의한 자극에 의해 유리되는 NE 감소가 PDB에 의해 영향을 받지 않는다는 보고도 있어 보다 확실한 것은 앞으로 추구해야할 과제라 생각된다.

결론적으로 쥐 해마에서 PKC는 NE 유리에 중요한 생리적 역할을 하고 있음이 확실하며 A₁-adenosine 수용체의 post-receptor 기전에 관여를 하고 있으리라 추론된다.

결 론

흰쥐 해마에서 NE 유리에 미치는 PKC의 역할 및 adenosine 수용체의 post-receptor 기전에 PKC가 관여 하는지를 구명하기 위하여 ³H-noradrenaline(NE)으로 평형시킨 해마 조직을 사용하여 ³H-NE 유리에 미치는 PDB, PMB 및 adenosine의 영향을 관찰하였다.

PDB(0.3~10 μM)는 전기자극에 의한 NE 유리를 용량 의존적으로 증가시켰으며, TTX(0.3 μM) 전처리 및 Ca⁺⁺-free 영양액 하에서는 1 μM PDB의 효과가 완전히 소실됨을 볼 수 있었다. PMB(0.03~1.0 mg)는 자극에 의한 NE 유리를 용량 의존적으로 감소시켰으며 이때 기저유리는 증가되는 것을 볼 수 있었다. Adenosine(1~10 μM)은 자극에 의한 NE 유리를 감소시켰으며 이 효과는 2 μM DPCPX 동시투여에 의해 완전히 소실되었다. Adenosine의 NE 유리감소 효과는 PDB에 의해 완전히 차단되며, PMB 동시투여에 의해 크게 억제됨을 볼 수 있었다.

이상의 실험결과로 PKC는 흰쥐 해마에서 NE 유리에 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있으며, NE 유리를 억제하는 A₁-adenosine 수용체의 post-receptor 기전에도 관여하고 있는 것으로 추측된다.

참 고 문 헌

- Allgaier C and Hertting G: *Polymyxin B, a selective inhibitor of protein kinase C, diminished the release of noradrenaline and the enhancement of release caused by phorbol 12, 13-dibutyrate*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 334: 218-221, 1986
- Allgaier C, Hertting G, Huang HY and Jackisch R: *Protein kinase C activation and α_2 -autoreceptor-modulated release of noradrenaline*. *Br J Pharmacol* 92: 161-172, 1987
- Allgaier C, Daschemann B, Huang HY and Hertting G: *Protein kinase C and presynaptic modulation of acetylcholine release in rabbit hippocampus*. *Br J Pharmacol* 93: 525-534, 1988
- Bruns RF, Fergus JH, Badger EW, Bristol JA, Santay LA, Hartman JD, Hays SJ and Huang CC: *Binding of the A_1 -selective adenosine antagonist 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine to rat brain membrane*. *Naunyn-schmiedeberg's Arch Pharmacol* 335: 59-63, 1987
- Daschmann B, Allgaier C, Nakov R and Hertting G: *Staurosporine counteracts the phorbol ester-induced enhancement of neurotransmitter release in hippocampus*. *Arch int Pharmacodyn* 296: 232-245, 1988
- Dolphin AC, Forda SR and Scott RH: *Calcium-dependent currents in cultured dorsal root neurons are inhibited by an adenosine analogue*. *J Physiol* 373:47-62, 1986
- Fredholm BB and Lindgren E: *Protein kinase C activation increases noradrenaline release from rat hippocampus and modifies the inhibitory effect of α_2 -adrenoceptor and A_1 -receptor agonists*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 337: 477-483, 1988
- Hertting G, Zumstein A, Jackisch R, Hoffmann I and 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 and 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 and Hertting G: *Identification of mechanisms involved in the modulation of noradrenaline release from rabbit hippocampus in vitro*. *Neuropharmacology* 23: 1363-1371, 1984
- Jonzon B and Fredholm BB: *Adenosine receptor-mediated inhibition of noradrenaline release from slices of the rat hippocampus*. *Life Sci* 35: 1971-1979, 1984
- Kawamoto S and Hidaka H: *1-(5-Isoquinolinesulfonyl)-2-methylpiperazine(H7) is a selective inhibitor of protein kinase C in rabbit platelets*. *Biochem biophys Res Commun.* 125: 258-264, 1984
- Kuo JF, Anderson RGG, Wise BC, Mackerlova L, Salomonsson NL, Brackett NL, Katoh N, Shoji M and Wrenn RW: *Calcium-dependent protein kinase: Widespread occurrence in various tissues and phyla of the animal kingdom and comparison of effects of phospholipid, calmodulin and trifluoperazine*. *Proc nat Acad Sci USA* 77: 7039-7043, 1980
- Kuo JF, Raynor RL, Mazzei GJ, Schatzmann RC, Turner RS and Kem WR: *Cobra polypeptide cytotoxin I and marine worm polypeptide cytotoxin A-IV are potent and selective inhibitors of phospholipid-sensitive Ca^{2+} -dependent protein kinase*. *FEBS Lett* 153: 183-186, 1983
- Langer SZ: *Presynaptic regulation of the release of catecholamines*. *Pharm Rev* 32: 337-362, 1981
- Madison DV, Fox AP and Tsien RW: *Adenosine reduces an inactivating component of calcium current in hippocampal CA3-neurons in cell culture*. *J physiol(Lond)* 370: 75-90, 1986
- Miller RJ: *Multiple calcium channels and neuronal function*. *Science* 235: 46-52, 1987

- Nichols RA, Haycock JW, Wang JKT and Greengard P: *Phorbol ester enhancement of neurotransmitter release from rat brain synaptosomes. J Neurochem* 48: 615-621, 1987
- Nishizuka Y: *The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumor promotion. Nature* 308: 693-698, 1984
- Pascal N, Lotan I, Gillo B, Lester HA and LASS Y: *Acetylcholine and phorbol esters inhibit potassium currents evoked by adenosine and cAMP in xenopus oocytes. Proc Natl Acad Sci USA* 82: 6001-6005, 1985
- Rane SG and Dunlap K: *Kinase C activator, 1,2-oleoylacetly-glycerol attenuates voltage-dependent calcium current in sensory neurons. Proc Natl Acad Sci* 83: 184-188, 1986
- Singer SJ: *The molecular organization of membranes. Am Rev Biochem* 43: 805-833, 1974
- Takai Y, Kishimoto A, Inoue M and Nishizuka Y: *Studies on a cyclic nucleotide independent protein kinase and its proenzyme in mammalian tissues. J Biol Chem* 252: 7603-7609, 1977
- Takai Y, Kikkawa U, Kaibuchi K and Nishizuka Y: *Membrane phospholipid metabolism and signal transduction for protein phosphorylation. Adv Cyclic Nucleotide Res* 18: 119-158, 1984
- Tanaka C, Fujiwara H and Fujii Y: *Acetylcholine release from guinea pig caudate slices evoked by phorbol ester and calcium. FEBS Lett* 195: 129-144, 1986
- Trussell LO and Jackson MB: *Adenosine-activated potassium conductance in cultured striatal neurons. Proc Nat Acad Sci USA* 82: 4857-4861, 1985
- Versteeg DHG and Ulenkate HJ LM: *Basal and electrically stimulated release of ³H nor-adrenaline and ³H dopamine from rat amygdala slices in vitro: effects of 4 β -phorbol 12,13-dibutyrate, 4 α -phorbol 12,13-didecanoate and polymyxin B. Brain Res.* 416: 343-348, 1987
- Wakade AR, Malhotra RK and Wakade TD: *Phorbol ester an activator of protein kinase C, enhances calcium-dependent release of sympathetic neurotransmitter. Naunyn-Schmie-deberg's Arch pharmacol* 331: 122-124, 1985
- Williams M: *Adenosine: The prototypic neuro-modular. Neurochem Int* 14: 249-264, 1989
- Worley PF, Baraban JM, McCarren, Snyder SH and Alger BE: *Cholinergic phosphatidylinositol modulation of inhibitory, G protein linked, neurotransmitter actions: electrophysiological studies in rat hippocampus. Proc Natl Acad Sci USA*, 1987
- Wu WCS, Walaas I, Nairn AC and Greengard P: *Calcium phospholipid regulates phosphorylation of M, "87K" substrate protein in brain synaptosomes. Proc Natl Acad Sci USA* 79: 5249-5235, 1982
- Zurgil N and Zisapel N: *Phorbol ester and calcium act synergistically to enhance neurotransmitter release by brain neurons in culture. FEBS Lett* 185: 257-261, 1985