

흰쥐 해마에서 Acetylcholine 유리에 미치는 Adenosine 수용체의 역할

원광대학교 의과대학 약리학교실, 조선대학교 유전공학과*

최 봉 규 · 김 도 경*

= Abstract =

The Role of Adenosine Receptors on Acetylcholine Release in the Rat Hippocampus

Bong Kyu Choi and Do Kyung Kim*

Department of Pharmacology, Wonkwang University School of Medicine, Iri 570~749, Korea
*Department of Genetic Engineering, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea**

As it has been reported that the depolarization induced acetylcholine(ACh) release is modulated by activation of presynaptic A_1 -adenosine heteroreceptor and various lines of evidence indicate the A_2 -receptor is present in hippocampus, this study was undertaken to delineate the role of adenosine receptors on hippocampal ACh release. Slices from the rat hippocampus were equilibrated with [3 H]-choline and the release of the labelled product, [3 H]-ACh, which evoked by electrical stimulation(3 Hz, 5 Vcm $^{-1}$, 2 ms, rectangular pulses) was measured, and the influence of various agents on the evoked tritium outflow was investigated.

Adenosine(0.3~100 μ M) and CPA(0.1~30 μ M) decreased the [3 H]-ACh release in a dose-dependent manner without changing the basal rate of release. DPCPX(1~10 μ M), a selective A_1 -receptor antagonist, increased the [3 H]-ACh release in a dose related fashion with slight increase of basal tritium release. And the effects of adenosine and CPA were significantly inhibited by DPCPX(2 μ M) treatment. CPCA, a specific A_2 -agonist, in concentration ranging from 0.3 to 30 μ M, decreased the evoked tritium outflow, and these effects were also abolished by DPCPX(2 μ M) treatment. But the CPCA effects were not affected by DMPX(2 μ M), a specific A_2 -antagonist, treatment. However, CGS 21680C, a recently introduced potent A_2 -agonist, in concentration ranging from 0.1 to 10 μ M, did not alter the evoked tritium outflow.

These results indicate that the decrement of the evoked ACh release by adenosine is mediated by A_1 -heteroreceptor, but A_2 -adenosine receptor is not involved in ACh release in the rat hippocampus.

Key Words: Acetylcholine(ACh), Adenosine, Adenosine Receptor, CPA, DPCPX

¹ To whom correspondence should be addressed.

서 론

Adenosine 수용체는 adenylate cyclase를 억제하여 세포내 cAMP 농도를 감소시키는 A₁-아형과 adenylate cyclase를 활성화시켜 cAMP 농도를 증가시키는 A₂-아형으로 나뉘어지며(Daly 등, 1983; Hamprecht and Van Calker, 1985), 중추신경계에서 acetylcholine(ACh), norepinephrine(NE), 5-hydroxytryptamine(serotonin) 및 glutamate 등 신경전달물질의 유리는 adenosine에 의해 억제되고 여기에 A₁-아형이 관여함이 알려진 바 있다(Jackisch 등, 1985; Fredholm 등, 1986a; Fredholm and Lindgren, 1987). 특히 해마조직에서 ACh 유리는 전연접부의 무스카린성 수용체의 활성화에 의해서만(Hertting 등, 1987; Choi 등, 1991)이 아니라 전연접부 A₁-adenosine 수용체의 활성화에 의해서도(Jackisch 등, 1984; Choi 등, 1992) 억제될 수 있음이 보고된 바 있다.

한편 중추에는 말초에서와 같이 adenosine 수용체중 A₁- 및 A₂-아형 모두 존재함이 보고(Bruns 등, 1987; Stone 등, 1988)된 바 있고, Spignoli 등(1984)은 뇌 피질막에서 A₂-아형의 자극시 ACh의 유리가 증가됨을 보고한 바 있으며, Fredholm 등(1986b)은 해마에서 A₂-아형의 흥분 약물에 의하여 조직내 cAMP 농도가 증가함을 밝힌 바 있다. 그러나 말초조직에서의 A₁- 및 A₂-아형의 adenosine 수용체의 기능적 역할이 분명하게 다른데 비하여 중추에서는 아직도 adenosine 수용체의 생리적 역할이 뚜렷하지 않다.

따라서 저자들은 본 연구에서, 흰쥐 해마에서 ACh 유리에 미치는 adenosine의 영향을 관찰하고 아울러 A₁- 및 A₂-아형의 선택적 흥분약물 및 차단약물들의 영향을 관찰하여 ACh 유리에 관여하는 A₁- 및 A₂-아형의 역할을 구명하고자 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-choline이 함유된 영양액(modified Krebs-Henseleit solution)에 37°C로 30분간 평형시킨 다음 영양액으로 잘 씻어 관류장치(superfusion chamber)에 옮긴 후 95% O₂ 및 5% CO₂로 포화시켜 pH를 7.4로 맞추고, 10 μ M의 hemicholinium-3와 30 nM의 atropine을 함유한 영양액을 분당 1 ml의 속도로 관류시켰다. 관류시작후 45분부터 5분 간격으로 관류액을 채집하였으며, 60분(S₁) 및 120분(S₂) 두차례에 걸쳐 전기자극(구형파, 3 Hz, 2 ms, 24 mA, 5 Vcm⁻¹, 2 min)을 하였다. 약물 투여는 S₁과 S₂ 사이에 실시하였으며, 실험종류후 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 acetylcholine(ACh)의 양은 조직내 함유된 양에 대한 백분율(%)로 나타내었다. ACh 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, Na₂ EDTA 0.03이었으며, 약물들은 [methyl-³H]-choline chloride(72~78 Ci mmol⁻¹, Amersham), hemicholinium-3(Sigma) atropine sulfate(Sigma) adenosine(RBI), CGS-21680 HCl(RBI), N⁶-cyclopentyladenosine(RBI), 5'-(N-cyclopropyl)-carboxamidoadenosine(RBI), 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine(RBI) 및 3,7-dimethyl-1-propargylxanthine(RBI) 등이었으며, 이들중 hemicholinium-3, atropine 및 adenosine은 증류수에 나머지

약물들은 dimethylsulfoxide(DMSO)에 녹여 투여 직전 증류수로 희석하여 사용하였다.

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

결 과

1) Adenosine 및 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine(DPCPX)의 효과

^3H -acetylcholine(ACh)의 전구물질인 ^3H -choline에 30분간 평형시킨 흰쥐 해마 조직을 choline 재흡수 차단제인 hemicholinium-3($10\ \mu\text{M}$) 및 유리된 ACh에 의한 무스카린성 autoreceptor의 자극을 방지하기 위하여 $30\ \text{nM}$ 의 atropine이 함유된 영양액을 관류시키면서 두번의 전기자극을 실시하였다. ACh 유리에 미치는 adenosine의 영향을 관찰한 실험의 대표적 1예를 Fig. 1에 나타내었으며, adenosine의 효과를 표 1에 종합하였다. Adeno-

sine 0.3에서 $300\ \mu\text{M}$ 은 기저유리에 별다른 변화없이 투여용량 증대에 비례한 ACh 유리의 감소를 일으켰다.

다음에는 A_1 -adenosine 수용체의 선택적 차단제인 DPCPX(Bruns 등, 1987)의 adenosine 효과에 미치는 영향을 관찰하였다. 먼저 DPCPX $2\ \mu\text{M}$ 그 자체로는 tritium 유리에 별다른 영향을 미치지 못하였으며(대조치: $S_2/S_1=0.836\pm 0.025$, $n=17$, DPCPX $2\ \mu\text{M}$; $S_2/S_1=0.870\pm 0.025$, $n=7$), DPCPX 존재하에서는 adenosine의 효과가 뚜렷이 차단됨을 볼 수 있었다(Fig. 1, 2).

2) N^6 -cyclopentyladenosine(CPA)와 DPCPX의 효과

다음에는 A_1 -adenosine 수용체에 선택적 흥분약물로 알려진 CPA(Williams 등, 1986)의 효과와 DPCPX 존재하에서 CPA의 효과를 관찰하였다.

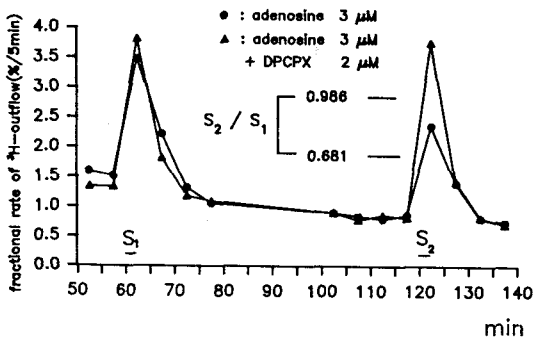


Fig. 1. A typical presentation of the tritium-outflow from the rat hippocampal slice preincubated with ^3H -choline. The slices were electrically stimulated twice for 2min each, after 60 and 120 min of superfusion(S_1 , S_2). The drug effect on the stimulation-evoked tritium outflow is expressed by the ratio S_2/S_1 . The radioactivity of the tissues at the start of experiment were $0.751(\bullet)$ and $0.819(\blacktriangle)$ pmol. Adenosine and 8-cyclopentyl-1, 3-dipropylxanthine(DPCPX) were added 15 min before S_2 .

Table 1. Effect of adenosine on the electrically-evoked and basal outflows of tritium from the rat hippocampal slices preincubated with ^3H -choline

Drugs before S_2 (μM)	n	S_2/S_1	b_2/b_1
none	7	1.055 ± 0.026	0.633 ± 0.023
0.3	4	1.077 ± 0.025	0.626 ± 0.071
1.0	4	0.952 ± 0.037	0.670 ± 0.033
3.0	4	$0.640\pm 0.086^{**}$	0.623 ± 0.066
10.0	4	$0.526\pm 0.069^{***}$	0.712 ± 0.029
30.0	7	$0.402\pm 0.034^{***}$	0.687 ± 0.035
100.0	7	$0.323\pm 0.021^{***}$	0.683 ± 0.028
300.0	6	$0.315\pm 0.060^{***}$	0.774 ± 0.060

After preincubation, the slices were superfused with medium containing hemicholinium-3($10\ \mu\text{M}$) & atropine ($30\ \text{nM}$) and stimulated twice(S_1 , S_2). Drugs were present from 15 min before S_2 onwards at the concentrations indicated. Drug effects on basal outflow are expressed as the ratio b_2/b_1 between fractional rates of outflow immediately before S_2 (95~100min) and before S_1 (55~60min). Mean \pm SEM from number(n) of observations are given. Significant differences from the drug-free control are marked with asterisks(**= $p<0.01$ and ***= $p<0.001$).

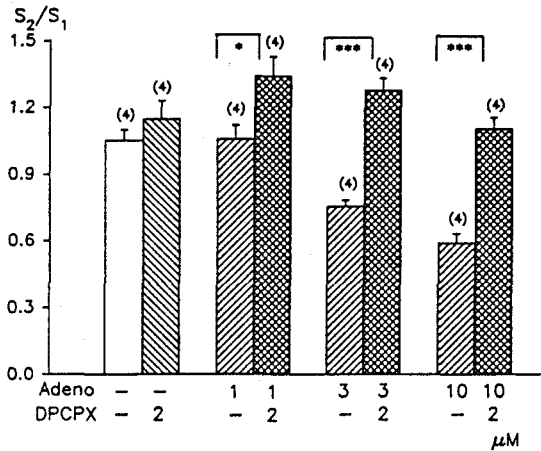


Fig. 2. Influence of 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine(DPCPX) on the effect of adenosine (Adeno) on the electrically-evoked tritium-outflow from the rat hippocampal slices. In parentheses are the number of experiments. Both drugs were added to the medium 15 min before S₂. Asterisks indicate the significant difference (* = p < 0.05 and *** = p < 0.001) between groups.

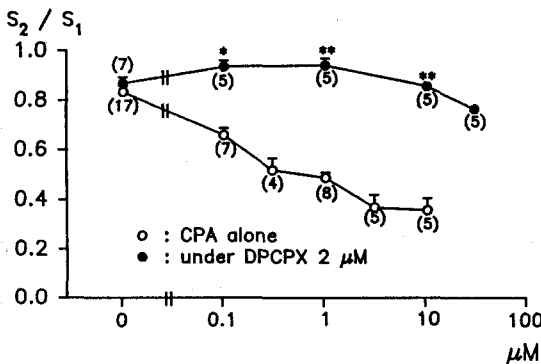


Fig. 3. Influence of DPCPX on the effect of N⁶-cyclopentyladenosine(CPA) on the electrically-evoked tritium-outflow from the rat hippocampus. Each point denotes mean ± SEM, but the SEM smaller than the width of the points are not shown. In parentheses are the number of experiments. Asterisks indicate the significant difference between both groups (* = p < 0.01 and ** = p < 0.001).

Table 2. Effect of 5-(N-cyclopropyl)-carboxamido-adenosine(CPCA) on the electrically-evoked and basal tritium-outflows from the rat hippocampal slices preincubated with ³H-choline

Drugs at S ₂ (μM)	n	S ₂ /S ₁ (% of control)	b ₂ /b ₁
none	7	100.00 ± 2.46	100.00 ± 3.47
CPCA			
3.0	4	67.28 ± 0.69***	107.51 ± 2.03
1.0	4	66.49 ± 2.81***	102.74 ± 2.54
3.0	4	40.34 ± 3.80***	119.07 ± 6.15*
10.0	4	29.24 ± 1.40***	110.11 ± 1.60*
30.0	4	33.90 ± 2.49***	121.01 ± 3.30**

Significant differences from the drug-free control are marked with asterisks (* = p < 0.05, ** = p < 0.01 and *** = p < 0.001). Other legends are the same as in 1.

CPA는 투여량에 비례한 ACh 유리의 감소를 일으켰으며 이러한 효과는 DPCPX에 의해 완전히 차단되어 용량-반응 곡선이 우측으로 이동됨을 볼 수 있었다(Fig. 3).

3) A₂-adenosine 수용체 작용약물들의 효과

다음에는 A₂-adenosine 수용체 흥분약물인 5-(N-cyclopropyl)-carboxamidoadenosine(CPCA) (Bruns 등, 1986)의 효과를 관찰하였다(Table 2).

CPCA 0.3에서 30 μM까지 약 세배씩 증량시킴에 따라 통계적으로 유의한 ACh유리의 감소를 일으켰고 이때 3 μM이상의 농도에서는 기저유리의 증가를 나타냄을 볼 수 있었다.

다음은 A₂-adenosine 수용체의 선택적 차단제인 3,7-dimethyl-1-propargylxanthine(DMPX)(Sebastião and Ribeiro, 1989)의 효과를 관찰하였다(Table 3). DMPX 5, 10 μM은 ACh 유리 증가를 일으켰으며 기저유리 또한 증가됨을 볼 수 있었다. 도표 4에서는 CPCA의 효과를 DPCPX 및 DMPX 존재하에서 관찰한 것을 종합하였다.

Table 3. Effect of 3,7-dimethyl-1-propargylxanthine (DMPX) on the electrically-evoked and basal tritium-outflows from the rat hippocampal slices preincubated with ^3H -choline

Drugs at S_2 (μM)	n	S_2/S_1 (% of control)	b_2/b_1
none	8	100.00 \pm 2.40	100.00 \pm 3.57
DMPX			
1.0	4	93.26 \pm 7.58	113.28 \pm 2.54*
2.0	8	92.64 \pm 4.29	114.27 \pm 5.08
5.0	7	111.71 \pm 3.32*	112.57 \pm 3.23*
10.0	4	118.31 \pm 5.31*	132.13 \pm 5.43***

Legends are the same as in Table 1.

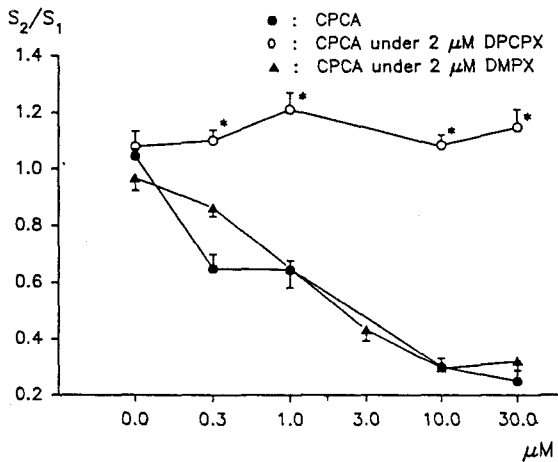


Fig. 4. Influence of DPCPX(2 μM) and DMPX (2 μM) on the effect of CPCA on the electrically-evoked tritium-outflow from the rat hippocampus. Each point denotes mean \pm SEM. Number of experiments per group were 4~8. Asterisks indicate the significant difference from control (CPCA) groups(*=p<0.001).

CPCA의 효과는 DMPX에 의해서 전혀 영향을 받지 않았으나 DPCPX에 의하여는 완전히 차단되어 용량반응 곡선이 우측으로 이동됨을 볼 수 있었다.

한편 최근 A_2 -adenosine 수용체의 강력한 흥분

Table 4. Effect of CGS 21680C(CGS) on the electrically-evoked and basal tritium-outflows from the rat hippocampal slices preincubated with ^3H -choline

Drugs at S_2 (μM)	n	S_2/S_1	b_2/b_1
none	13	1.067 \pm 0.019	0.667 \pm 0.015
CGS			
0.1	4	1.052 \pm 0.053	0.669 \pm 0.008
0.3	8	1.096 \pm 0.043	0.683 \pm 0.014
1.0	7	1.141 \pm 0.035	0.730 \pm 0.052
3.0	7	1.057 \pm 0.057	0.702 \pm 0.029
10.0	4	0.998 \pm 0.050	0.733 \pm 0.033

Legends are the same as in Table 1.

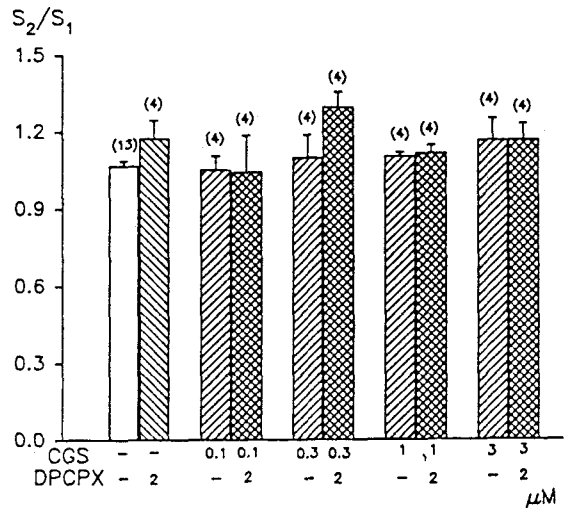


Fig. 5. Influence of DPCPX on the effect of CGS 21680(CGS) on the electrically-evoked tritium-outflow from the rat hippocampus. Other legends are the same as in previous figures.

제로 알려진 CGS 21680C(Hutchison 등, 1989)은 그 자체로 ACh유리에 별다른 영향을 미치지 못하였으며(Table 4), A_1 -수용체 차단제인 DPCPX 존재하에서도 별다른 영향을 미치지 못함을 알 수 있었다(Fig. 5).

고 찰

본 연구에서 adenosine 및 A₁-adenosine 수용체의 선택적 흥분약물인 N⁶-cyclopentyladenosine (CPA)은 ³H-choline을 흡수시킨 흰쥐 해마 조직에서 전기자극으로 유발된 ACh 유리를 용량의존적으로 억제시켰으며, 그 효력은 CPA가 adenosine 보다 훨씬 강함을 볼 수 있었다. 또한 A₁-adenosine 수용체의 선택적 차단약물인 DPCPX는 그 자체로 약간의 ACh 유리 증가를 일으킴을 볼 수 있었고 adenosine 및 CPA의 효과가 DPCPX에 의해 완전히 소실됨을 볼 수 있었다. 이러한 결과는 다른 연구자들의 보고들(Duner-Engström and Fredholm, 1988; Choi 등 1992)과 일치하는 것으로서 본 실험에서의 adenosine은 adenosine 수용체중 A₁-아형을 통하여 ACh 유리의 감소를 일으킨다 할 수 있겠다.

중추신경계에는 말초 조직에서와 마찬가지로 A₂-수용체의 존재가 알려졌으나(Williams, 1989; Bruns, 1990), 해마조직에서의 A₂-아형의 존재는 아직 확실하지 않다. Fredholm 등(1982, 1983, 1986a)은 해마에서 cAMP 농도를 감소 및 증가시키는 두가지 형태의 adenosine 수용체가 모두 존재한다 하였으나, Yeung과 Green(1984)은 조직균질액을 이용한 실험에서 흰쥐 선조체에는 A₁- 및 A₂-수용체 모두 존재하나, 해마에는 A₁-수용체만 존재한다고 하였다. 한편 Spignoli 등(1984)은 흰쥐 뇌피질에서 A₂-선택적 흥분약물인 5'-N-ethyl-carboxamidoadenosine은 ACh 유리 증가를 A₁-선택적 흥분약물인 N⁶-cyclohexyladenosine은 ACh 유리감소를 일으킴을 관찰하여 두가지 형의 adenosine 수용체가 ACh 유리를 조절한다고 한 바 있다. 본 연구에서 A₂-선택적 흥분약물인 5-(N-cyclopropyl)-carboxamidoadenosine(CPCA)은 자극에 의해 유발된 ACh 유리를 감소시켰으며, 이러한 효과는 A₁-선택적 차단물질인 DPCPX에 의해 완전히 차단되었으나 A₂-선택적 차단약물인 DMPX에 의하여는 전혀 영향을 받지 않았다. 또

한 최근 소개된 A₁-수용체에 비해 A₂-수용체에 훨씬 강하게 작용을 나타내는 CGS 21680C는 그 자체로 아무런 영향을 나타내지 못함을 알 수 있었다. 따라서 이러한 결과를 Yeung과 Green 등(1984)의 견해에 비추어 고찰하여 볼때 해마의 콜린작용성 신경말단의 기능적인 역할에는 A₁-adenosine 수용체만이 존재할 것으로 추측할 수 있다.

Adenosine 수용체중에서 A₁-아형은 adenylate cyclase를 억제, A₂-아형은 활성화시켜 세포내 cAMP농도를 변화시킬 수 있음은 이미 잘 알려진 사실이다(Van Calker 등, 1979; Londos 등, 1980). 최근 Starke(1987)는 forskolin 등의 adenylate cyclase 활성화제, phosphodiesterase 억제제 및 cAMP 유사체들이 전기자극에 의한 NE 유리증가를 일으킴을 관찰하고 세포내 cAMP 농도 변화가 신경전달물질의 유리에 중요한 역할을 할 수 있다고 하였으며, Choi 등은 토끼(1991) 및 쥐(1992)의 해마조직에서 forskolin에 의해 ACh 유리증가가 일어남을 관찰하여 Starke(1987)의 주장을 뒷받침 한 바 있다. 이러한 사실들을 Fredholm과 Lindgren(1987)의 쥐 해마조직에서 A₂-수용체 자극시 세포내 cAMP 농도가 증가한다는 보고 등과 아울러 고찰하여 보면, 쥐 해마조직에서 A₂-수용체 자극시 ACh 유리가 증가 할 수 있으리라는 것을 가정하여 볼 수 있다. 본 연구에서 이러한 가정을 확인하고자 하였던 바, A₁-수용체의 선택적 차단제인 DPCPX의 대량에서 약간의 ACh 유리 증가가 일어났을 뿐 A₂ 흥분약물인 CPCA에 의해 ACh 유리가 오히려 감소하였고, CPCA의 효과가 오히려 A₁-차단약물인 DPCPX 전처리에 의해 차단되며, 더욱이 최근 A₂에 대한 친화력이 A₁에 비해 140 배 정도 강하다는 CGS는 ACh 유리에 전혀 영향을 미치지 못함을 관찰할 수 있었다. 그러나 Bartrup과 Stone(1988)의 adenosine에 의한 A₁-자극효과가 차단된다면 A₂-수용체의 효과가 발현될 수 있다는 보고도 있어 본 연구에서도 A₁-수용체의 차단후에 CGS의 효과를 관찰하였으나 그 영향은 전혀 나타나지 않음

을 관찰할 수 있었다.

따라서 본 연구의 결과로는 쥐 해마조직에서 A_2 -수용체의 존재를 부정할 수는 없으나 적어도 ACh 유리에는 A_2 -수용체가 직접적으로 관여하지 않는 것으로 사료된다.

결 론

흰쥐 해마(hippocampus)에서 acetylcholine (ACh)유리에 미치는 adenosine 및 그 수용체의 역할을 구명하기 위하여 [3H]-choline으로 평형시킨 해마조직을 사용하여 [3H]-ACh(이하 ACh)유리에 미치는 adenosine 및 이와 관련된 여러가지 약물들의 영향을 관찰하였다.

Adenosine(0.3~300 μM) 및 N^6 -cyclopentyladenosine(CPA, 0.1~100 μM)은 전기자극(3 Hz, 5 Vcm $^{-1}$, 2 ms, 구형파)에 의한 ACh 유리를 용량의존적으로 감소시켰다. A_1 -adenosine 수용체 차단제인 8-cyclopentyl-1, 3-dipropylxanthine(DPCPX, 1~10 μM)은 용량의존적으로 ACh 유리를 증가시켰으며, adenosine 및 CPA의 효과는 2 μM DPCPX에 의해 차단됨을 볼 수 있었다.

A_2 -수용체 흥분약물인 5-(N-cyclopropyl)-carboxamidoadenosine(CPCA, 0.3~30 μM) 역시 자극에 의한 ACh 유리를 용량 의존적으로 감소시켰으며, 이 역시 2 μM DPCPX 동시투여시 그 효과가 차단됨을 관찰할 수 있었다. 또한 CPCA는 A_2 -수용체 차단약물인 3,7-dimethyl-1-propargylxanthine(DMPX)에 의해 영향을 받지 않았으며, 또 다른 강력한 A_2 -수용체 흥분약물인 CGS 21680C(0.1~10 μM)는 ACh 유리에 별다른 영향을 미치지 않았다.

이상의 실험결과 adenosine은 흰쥐 해마의 콜린 작용성 신경 전연접부 말단의 A_1 -adenosine heteroreceptor를 통하여 ACh 유리감소를 일으키며 ACh 유리에는 A_2 -adenosine 수용체의 관여는 없는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Bartrup JT and Stone TW: *Interactions of adenosine and magnesium on rat hippocampal slices*. *Brain Res* 463: 374-379, 1988
- Bruns RF, Lu GH and Pugsley TA: *Characterization of the A_2 adenosine receptor labelled by [3H] NECA in rat striatal membranes*. *Mol Pharmacol* 29: 331-346, 1986
- 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 membranes*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 335: 59-63, 1987
- Bruns RF: *Structure activity relationships for adenosine antagonists*. In: *Purines in Cellular Signalling: Targets for New Drugs*(Jacobson KA., Daly JW. and Mangiello V., eds), New York, Springer-Verlag, pp 126-135, 1990
- Choi BK, Kim CS, Yoon YB and Kook YJ: *Interaction of forskolin with the effect of oxotremorine on [3H]-acetylcholine release in rabbit hippocampus*. *Korean J Pharmacol* 27: 89-97, 1991
- Choi BK, Park HM, Kagn YW and Kook YJ: *Interaction of forskolin with the effect of N^6 -cyclopentyladenosine on [3H]-acetylcholine release in rat hippocampus*. *Korean J Pharmacol* 28: 129-136, 1992
- Daly JW, Butts-Lamb P and Padgett W: *Subclasses of adenosine receptors in the central nervous system: Interaction with caffeine and related methylxanthines*. *Cell Mol Neurobiol* 3: 69-80, 1983
- Duner-Engström M and 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 adenylate cyclase or dihydropyridine-sensitive Ca^{2+} -channels*. *Acta Physiol Scand* 134: 119-126, 1988
- Fredholm BB: *Adenosine receptors*. *Med Biol* 60: 289-293, 1982

- Fredholm BB, Jonzon B and 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, Jonzon B and Lindström K: *Effect of adenosine receptor agonists and other compounds on cyclic AMP accumulation in forskolin-treated hippocampal slices*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 332: 173-178, 1986a
- Fredholm BB, Fastbom J and 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 adenylate cyclase*. *Acta Physiol Scand* 127: 381-386, 1986b
- Fredholm BB and 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 adenylate cyclase*. *Acta Physiol Scand* 130: 95-100, 1987
- Hamprecht B and Van Calker D: *Nomenclature of adenosine receptors*. *Trends Pharmacol Sci* 6: 153-154, 1985
- Hertting G, Zumstein A, Jackisch R, Hoffmann I and Starke K: *Modulation by 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
- Hutchison AJ, Webb RL, Oei HH, Ghai GR, Zimmerman GB and Williams M: *CGS 21680C, an A_2 selective adenosine receptor agonist with preferential hypotensive activity*. *J Pharmacol Exp Ther* 251: 47-55, 1989
- Jackisch R, Strittmatter H, Kasakov L and Hertting G: *Endogenous adenosine as a modulator of hippocampal acetylcholine release*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 327: 319-325, 1984
- Jackisch R, Fehr R and Hertting G: *Adenosine: an endogenous modulator of hippocampal noradrenaline release*. *Neuropharmacology* 24: 499-507, 1985
- Londos C, Cooper DMF and Wolff J: *Subclasses of external adenosine receptors*. *Proc Nat Acad Sci USA* 77: 2551-2554, 1980
- Sebastião AM Ribeiro JA; *1,3,8- and 1,3,7-substituted xanthines: relative potency as adenosine receptor antagonists at the frog neuromuscular junction*. *Br J Pharmacol* 96: 211-219, 1989
- Spignoli G, Pedata F and Pepeu G: *A_1 and A_2 adenosine receptors modulate acetylcholine release from brain slices*. *Eur J Pharmacol* 97: 341-342, 1984
- Starke K: *Presynaptic alpha-autoreceptors*. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 107: 73-146, 1987
- Stone GA, Jarvis MF, Sills MS, Weeks B, Snowhill EW and Williams M: *Species difference in high-affinity adenosine A_2 binding sites in striatal membranes from mammalian brain*. *Drug Dev Res* 15: 31-46, 1988
- Van Calker D, Muller M and Hamprecht B: *Adenosine regulates via two different types of receptors the accumulation of cyclic AMP in cultured brain cells*. *J Neurochem* 33: 999-1005, 1979
- Williams M, Braunwalder A and Erickson TJ: *Evaluation of the binding of the A_1 selective adenosine agonist, [3 H]cyclopentyladenosine to rat brain membranes*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 332: 179-183, 1986
- Williams M: *Adenosine: The prototypic neuromodular*. *Neurochem Int* 14: 249-264, 1989
- Yeung S-MH and Green RD: *[3 H]5'-N-ethylcarboxamidoadenosine bind to both R_a and R_i adenosine receptors in the rat striatum*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 325: 218-225, 1984