

아데노신의 혈관 평활근에 대한 작용기전*

Basic mechanism of adenosine-induced responses in isolated vascular smooth muscle

서울대학교 의과대학 생리학교실

김 기 환

서 론

심장을 관류하는 관상동맥의 혈류량 조절은 여러가지 영향인자들의 상호작용에 의하여 이루어지는데, 이들 인자들은 물리적 인자(대동맥압, 심장박동수 및 심근수축으로 인한 혈관의 압박 등), 신경성 인자, 혈관근인성 인자 및 대사성 인자로 대별할 수 있다(Berne and Levy, 1977).

이중 대사성 인자들 내에는 혈중 산소분압, 탄산가스 분압 혹은 산도(pH)가 대사성 혈관 확장의 일차적 요인으로 생각도 되지만, 더욱 중요한 대사성 혈관 확장의 매개체로 내인성 물질인 아데노신이 결정적인 조절인자의 구실을 하는 것으로 알려져 있다. 즉 심근세포에서는 정상 상태에서도 아데노신이 생성되어 혈액으로 유출되지만, 특히 저산소증이나 산소를 많이 필요로 하는 상황에서는 심근세포 내에서 ATP로부터 많은 양의 아데노신이 생성되어 간질액으로 흘러나와 관상동맥에 작용하여 혈관확장을 일으킴으로써 저산소증을 없애는 조절효과를 나타낸다(adenosine hypothesis, Berne, 1963; Rubio and Berne, 1969; Rubio et al., 1972).

아데노신의 관상동맥 확장기전에 관하여는 아직도 명확한 실험결과가 적으나 두가지 학설이 있다. 즉 아데노신이 관상동맥 평활근에 작용하여 세포내 cAMP 계통을 통하여 작용한다는 설(Triner et al., 1971)과 세포내 Ca 유입을 억제하여 확장시킨다는 설(Turnheim et al., 1977)이 있는데, 이중 cAMP를 경유한다는 설은 여러가지 실험결과를 보전대 혈관 평활근에 있어서는 그 가능성이 희박한 것으로 해석되고 있다(Herlihy et al., 1976).

본 실험은 아데노신의 혈관확장기전을 밝혀 볼 목적

* 이 연구는 서울의대 동창회 학술연구비로 수행되었음.

하에 혈관수축에 동원되는 Ca 공급원에 대하여 아데노신이 어떻게 작용하는지를 분석하여 그 기전을 설명하고자 시도하였다.

실험 방법

실험재료로 사용한 돼지의 관상동맥은 도축장에서 제공받은 것으로서 운반 및 실험조작법은 지난번 논문에서 자세히 기록되어 있다(김기환 등, 1978). 관상동맥의 적출은 실온에서 100% O₂로 포화되어 있는 tris-완충용액(NaCl 158, KCl 4.0, CaCl₂ 2.0, MgCl₂ 1.0, Glucose 5.5, Tris 10mM, pH 7.30~7.35)에서 하였고, 실험은 35°C에서 3% CO₂-97% O₂의 혼합기체로 평형을 이루고 pH 7.35로 맞춰진 HCO₃⁻-완충용액(NaCl 148, KCl 4.0, CaCl₂ 2.0, MgCl₂ 1.0, NaHCO₃ 13.0, NaH₂PO₄ 0.42, Glucose 5.5mM) 내에서 시행하였다.

최적길이에서 기초장력은 300~500mg이었으며 전장 자극(A.C., 60Hz, 5.0V/cm, 매 3분마다 15초씩)으로 위상성 수축곡선을 그리면서 이에 대한 아데노신의 투여효과를, Ca이온 길항제인 베라파민(verapamil)(Fleckenstein, 1964; Fleckenstein and Grün, 1969; Kohlhardt et al., 1972; Bohr, 1973; Fleckenstein, 1977)의 그것과 비교하였고, 그의 관상동맥 나선형 절편을 수축시키는 방법으로 용액내 K 농도를 높여 평활근 세포막을 탈분극시켜 지속적 수축을 시키는 K-경축(김기환 등, 1979)과 또한 아세틸콜린을 접촉시켜 수축을 시켰다.

실험 성적

전장자극으로 유발된 수축에 미치는 아데노신의 영향

그림 1에 대표적인 나선형 절편의 길이-장력 관계

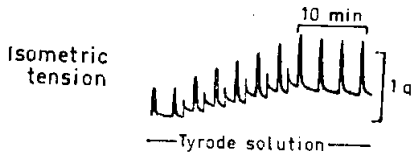


Fig. 1. Typical length-tension relationship in pig coronary strip. Active tension was increased length-dependently by electrical field stimulation. The strip was stimulated regularly with A.C., 60Hz, 5V/cm for 15 sec. every 3 minutes. Passive tension was 300~500mg in average at optimal resting length. Wet weight of the helical strip was 11mg.

를 보이고 있다. 일정한 조건의 전기자극을 가하면서 절편의 길이를 단계적으로 신장시키면 그에 따라 능동적 장력발생 크기가 증가되고 있음을 보이고 있다. 그리고 최적길이(optimal length)에 이르면 최대의 장력발생이 일어나고 있으며 발생된 장력은 그 이후에는 일정한 크기를 보이고 있다.

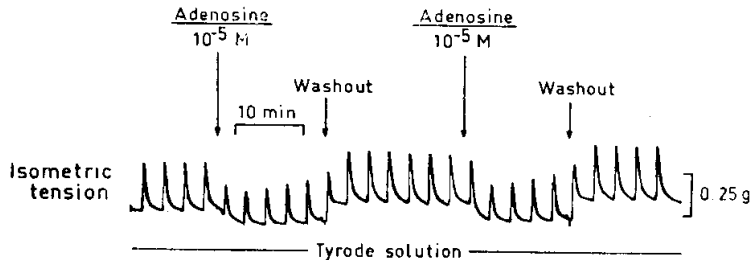


Fig. 2. Effect of adenosine on the phasic contractions induced by electrical field stimulation. Both passive resting tension and active tension were rapidly decreased by the addition of adenosine to bathing Tyrode solution, but the spontaneous and gradual recovery of active tension from the adenosine-induced suppression was appeared. No tachyphylaxis was observable on the response of adenosine. Wet weight of the strip was 5.5mg.

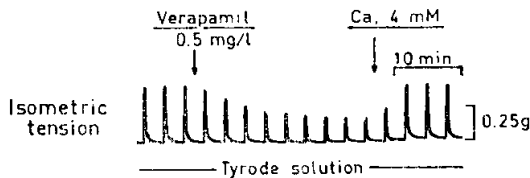


Fig. 3. Complete recovery from verapamil-induced suppression of contractions by extra Ca. Active tension was inhibited and maintained at a steady state level by the administration of verapamil, which is known to be a Ca-antagonist to block transmembrane Ca influx. Verapamil-induced contractile suppression was completely recovered by the addition of Ca to the bathing Tyrode solution. Wet weight of the strip was 6mg.

이와같은 일정한 조건하에서 아데노신과 베라파밀의 투여효과를 비교하며 보여주는 것이 그림 2와 그림 3이다. $10^{-5}M$ 아데노신을 투여하면 기초장력과 능동장력이 모두 급하게 감소하나, 능동장력의 크기는 점차적으로 회복되고 있다. 정상 Tyrode용액으로 갈아주면 곧 정상으로 회복되었고 다시 $10^{-5}M$ 아데노신을 투여하면 똑같은 반응이 재현되어 아데노신의 반응은 타키필락시스(tachyphylaxis) 현상이 없음을 보이고 있다(그림 2).

이에 대하여 Ca이온-유입 억제제인 베라파밀을 투여하면(0.5mg/l) 기초장력의 감소는 미약하였으나 능동장력의 크기가 단계적으로 감소하여 항정상태에 도달하였으며 Ca이온을 추가투여(4mM)하니 즉시 회복되고 있음을 보이고 있다(그림 3).

K-경축의 수축반응 기전

혈관 평활근의 K-경축의 크기와 발생기전을 나타내는 것이 그림 4, 5, 6, 7이다. 세포의 K이 10mM까지는 장력발생이 없으나 15mM부터 K-경축이 나타났고, 20

~40mM 사이에서 가장 급격한 장력발생이 나타났고 100mM에서 최대치에 도달하였다(그림 4, 5).

K-경축에 동원되는 주요 Ca이온 공급원이 어느 것

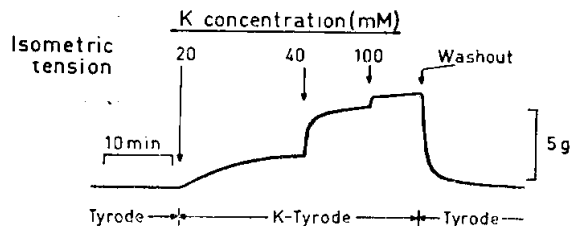


Fig. 4. Dose-dependent reversible contracture induced by high K-Tyrode on pig coronary strip. Wet weight of the strip was 11mg.

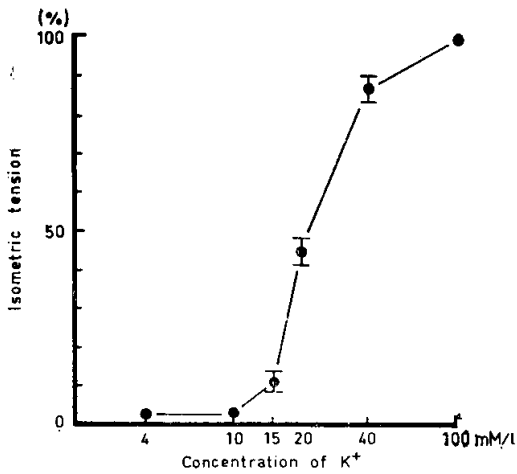


Fig. 5. Dose-dependency of K-contracture in pig coronary artery. Developed tension was expressed as a percentage of maximum response induced at the concentration of 100mM K-Tyrode. Each point shows the mean \pm S.E.M. for pooled data from 15 preparations.

인가를 보기 위하여 세포의 용액중에서 Ca 이온을 완전 제거시킨 Ca-free Tyrode 용액을 K 40mM로 탈분극 시켜도 전혀 K-경축이 일어나지 않는 것으로 보아 관

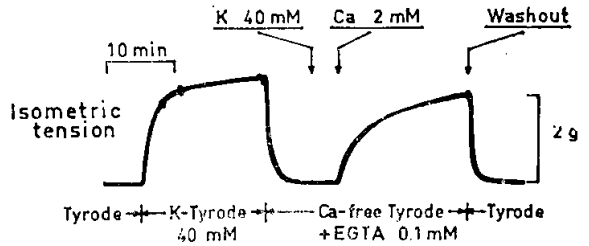


Fig. 6. Complete suppression of K-contracture in the absence of Ca within the media. In a Ca-free, 40mM K-Tyrode solution, K-contracture was not developed, but the addition of Ca to this media induced K-contracture promptly. Wet weight of the strip was 5.3 mg.

상동맥 평활근의 K-경축에는 세포의 Ca이온 유입이 주요 발생기전으로 해석된다. 탈분극된 상태에 세포의 Ca 이온을 1, 2, 4mM까지 점차로 높이면 농도에 따라 장력발생이 증가하였으나 8mM에서는 오히려 약간 감소되었고 베라파밀 투여에 의하여 K-경축은 완전히 억제되었다(그림 7). 이러한 사실은 K-경축에는 지속적인 세포의 Ca이온 유입이 요구된다고 해석된다.

K-경축에 대한 아데노신의 영향

40mM K-Tyrode 용액으로 일으킨 K-경축에 대한

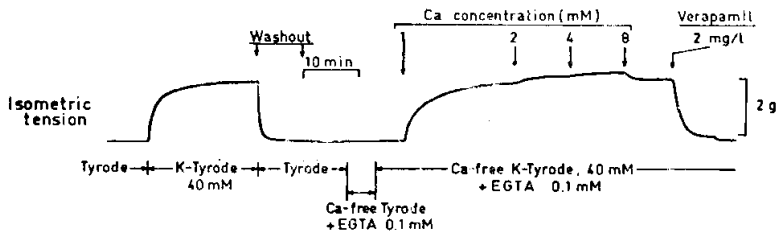


Fig. 7. No development of K-contracture in a Ca-free K-Tyrode solution and effect of external Ca on K-contracture. The amplitude of K-contracture was increased dose-dependently with the increase of external Ca, but above the 8mM Ca that was decreased. Wet weight of the strip was 1.5mg.

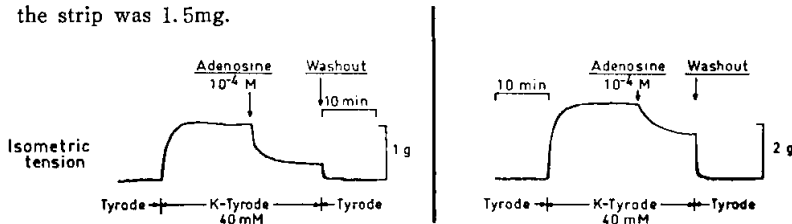


Fig. 8. Different relaxing effects of adenosine on K-contracture between intra- and extramural coronary strip of same pig. The relaxation response of adenosine was more potent and sensitive in the small intramural strip than in the large extramural strip. The wet weight and outer diameter of intramural artery(left) were 3.0mg and 0.76mm, respectively, and those of extramural artery(right) were 5.0mg and 2.16mm, respectively.

$10^{-4}M$ 아데노신의 효과를 동일한 심장에서 적출한 두 종류의 관상동맥 절편에서 본 것을 그림 8에 보여주고 있다. 즉 관상동맥중 심근에 매몰되어 있는 작은 관상동맥 (intramural coronary artery)과, 매몰되어 있지 않은 큰 동맥 (extramural coronary artery)에서 아데노신의 투여효과를 비교하여 보면, 같은 조건에서 작은 동맥에서 훨씬 많은 이완현상을 보이고 있다.

이와같은 현상을 좀 더 자세히 보기 위하여 $40mM$ K-Tyrode 용액으로 K-경축을 일으키고, 여기에 여러 가지 농도의 아데노신 투여 효과를 본 것이 그림 9이다. $10^{-7}M$ 아데노신에서는 심근에 매몰되지 않은 큰 관상동맥절편 (외경 $1.65\sim 2.54mm$)에서는 거의 반응이 없었으나, 매몰된 작은 동맥 (외경 $0.76\sim 1.40mm$)에서 14.4% 나 이완되었고, $10^{-5}M$ 아데노신에서는 큰 동맥절편에서는 27.2% , 작은 동맥절편의 경우에는 61.6% 라는 큰 차이를 보이고 있다. 이와같은 현상은 토끼, 개 등의 관상동맥에서도 나타나고 있다(Schnaar

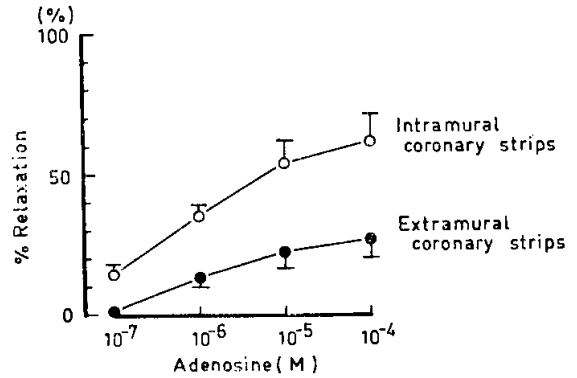


Fig. 9. Different relaxing effects of adenosine on $40mM$ K-contracture between intra- and extramural pig coronary strips. Each point represents the mean \pm S.E.M. for pooled data from 10 preparations. Outer diameter (OD) of small intramural coronary arteries were from 0.76 to $1.40mm$, and OD of large coronary arteries from 1.65 to $2.54mm$.

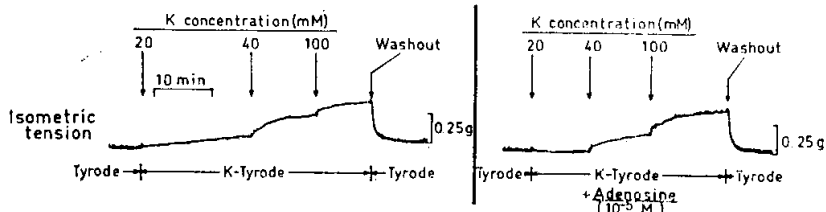


Fig. 10. Effect of pretreated adenosine on tension-development in response to $20, 40$ or $100mM$ K-Tyrode solution. The strip was prepared from the intramural coronary artery, and OD and wet weight of the strip were $0.76mm$ and $1.0mg$, respectively.

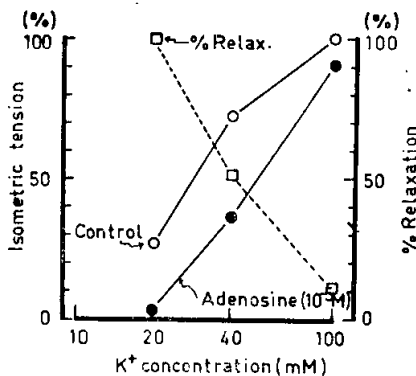


Fig. 11. Effect of pretreated adenosine on K-contracture in pig coronary intramural strip. $10^{-5}M$ adenosine induced 100% relaxation in $20mM$ K-contracture, and 50% and 10% relaxations in 40 and $100mM$ K-contractures, respectively.

and Sparks, 1972; Cohen and Kirk, 1973; Harder and Sperelakis, 1978; Harder et al., 1979).

아데노신 전처치가 K-경축에 미치는 영향

아데노신에 대하여 예민한 반응을 보이는 심근에 매몰된 작은 관상동맥 절편에서 $10^{-5}M$ 아데노신을 각종 K-경축에 동시에 전처치한 경우의 효과를 그림 10과 11에 보여주고 있다. 즉, $20mM$ K-경축에서는 완전 억제 즉 100% 이완시키고 있으나 $40mM$ K-경축에서는 대조값에 비하여 50% 이완시키고 있으며 $100mM$ K-경축에서는 10% 정도 이완시키고 있다.

세포막의 탈분극 정도가 아데노신 효과에 미치는 영향

관상동맥 평활근 세포막의 막전압 변화와 아데노신 작용 사이의 관계를 보기 위하여 세포의 K 농도를 달리하여 막전압을 달리하였다. 즉 $25, 40, 100mM$ K-Tyrode 용액으로 혈관 절편을 노출시키면 세포의 K

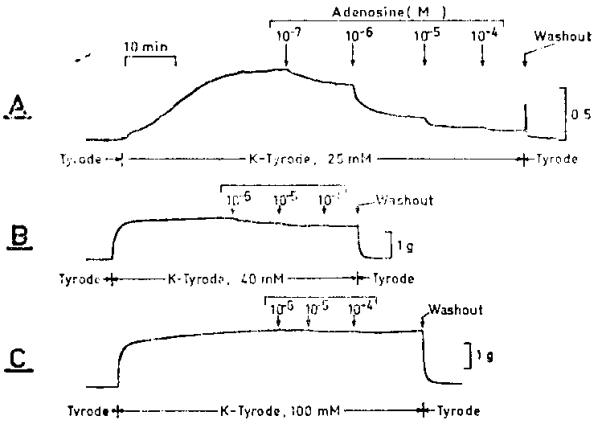


Fig. 12. Comparison of effects of adenosine on K-contractures developed within 25, 40 or 100 mM K-Tyrode solution. OD and wet weight of this intramural strip were 0.85mm and 2.0mg, respectively. The less the concentration of K in K-Tyrode solution, the more potent the inhibitory effect of adenosine.

농도에 따라 탈분극 정도가 달라진다. 그림 12와 13에 그 결과를 보이고 있는바, 막전압을 100mM K-Tyrode 용액으로 거의 완전 탈분극을 시킨 경우에는 10^{-7} ~ 10^{-4} M 아데노신에 전혀 이완반응을 보이고 있지 않으나 탈분극 정도가 약할수록 같은 농도의 아데노신 투여효과가 크게 나타나고 있다.

이러한 현상은 두가지 가능성을 암시하고 있는바, 첫째는 아데노신이 막전압에 약간의 과분극 쪽으로 영향을 미쳐 이완을 시키는데 100mM K-Tyrode와 같은 완전 탈분극 상태에서는 그 효과가 미미하여 나타나지 않았을 가능성과 둘째는 아데노신은 직접 세포막에 대

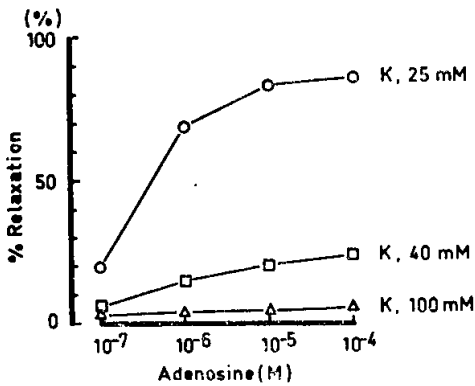


Fig. 13. Different relaxant effects of adenosine on various K-contractures in pig coronary intramural strip.

한 Ca-투과성에 영향을 미쳐 Ca이온 유입을 감소시키는 작용이 있는바, 평활근 세포막은 막전압의 탈분극 정도에 따라 Ca투과성이 달라지므로 100mM K에 의하여 일어나는 탈분극 시에는 Ca 투과성이 최대로 되어 아데노신의 억제현상으로는 그 크기가 미미하여 효과가 없는 것으로 나타났을 가능성을 보이고 있다. 그러나 이 실험결과판으로서는 이 두 기전을 정확히 분별하여 밝힐 수 없다.

아데노신이 세포내 Ca 동원에 미치는 영향

아데노신이 혈관수축에 동원 가능한 세포내 Ca 저장고로부터 Ca 동원에도 영향을 미치는가를 관찰하기 위하여 돼지심장 관상동맥 절편에서 수축반응에 세포내 Ca 동원을 야기시킨다는 사실이 증명된(김기환 등, 1978) 아세틸콜린(ACh)을 사용하여 실험한 결과를 그림 14에 보여주고 있다. 즉 Ca-free Tyrode용액에서 10^{-6} M 아데노신이 있고, 없는 데에 10^{-6} M ACh 투여효과를 비교하여 보면 아데노신 투여로 인한 수축의 억제 현상이 나타나는 것으로 보아 세포내 Ca 동원에도 아데노신이 관여하는 것으로 판단된다.

고 활

아데노신(adenosine)의 혈관 평활근 확장성질은 이미 오래전부터 잘 알려져 있으며(Drury and Szent-

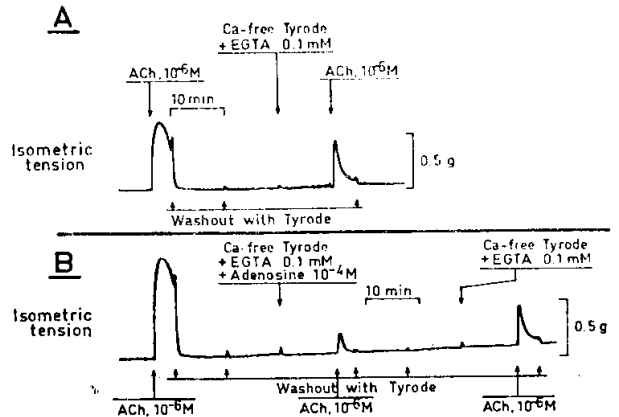


Fig. 14. Depression of ACh-induced contractions of pig coronary strip by adenosine in a Ca-free Tyrode solution. OD and wet weight of this intramural strip were 0.80mm and 1.5mg, respectively. In the presence of adenosine within the media, the component of contraction curve developed by ACh-induced intracellular Ca mobilization was obviously suppressed.

Györgyi, 1929) 관상동맥 혈류량 조절에 대사성 조절 매개인자로서 매우 중요한 역할을 하고 있음이 실험적으로 증명되어 있다(Berne, 1963; Gerlach et al., 1963). 아데노신은 심근 세포내의 ATP로부터 정상 상태에서 생성되어 쉽게 심근 세포막을 넘어 혈액으로 유출되지만, 특히 저산소증이나, 산소를 많이 필요로 하는 상황에서는 더욱 많은 양의 아데노신이 생성되어 간질액으로 흘러나와 관상동맥에 작용하여 혈관확장을 일으킴으로써 저산소증을 없애는 조절효과를 나타낸다(Berne, 1963; Rubio and Berne, 1969; Rubio et al., 1972).

평활근 수축의 발생기전을 보면 세포막에 생긴 활동전압으로 수축이 유발되는 경우(excitation-contraction coupling, electrical activation), 막전압의 탈분극으로 수축이 일어나는 경우(depolarization-induced contraction), 그리고 수축제(norepinephrine, angiotensin II, histamine, vasopressin 등)에 의하여 활동전압없이 수축이 일어나는 경우가 있다(nonelectrical activation, pharmaco-mechanical coupling) (Haeusler, 1972; Mekata and Niu, 1972; Bohr, 1973, Fleckenstein, 1977; 김기환 등 1978; Bolton, 1979).

관상동맥 평활근은 정상적으로는 규칙적인 자발적 수축을 보이지 않는 점으로 보아 활동전압이 선행되어 일어나는 흥분-수축 연결에 의하여 수축이 일어나는 일은 없을 것이며, 전장자극으로 이러한 동맥절편이 위상성 수축이 일어나는 일은 없을 것이며, 전장자극으로 이러한 동맥절편이 위상성 수축을 일으키는 것은 전류가 흐르는 동안은 막전압의 탈분극 상태가 지속되어 세포막의 Ca-투과성이 커지면서 수축이 일어나 지속되다가, 자극이 끝나면 곧 정상적인 막전압으로 회복되면서 Ca-투과성도 정상으로 돌아와서 수축이 끝나고 이완되는 위상성 수축반응이 일어나는 것으로 해석된다(Sperelakis, 1962). 본 실험결과(그림 2, 3)를 보면 Ca 이온 길항제인 베라파필 투여로 능동적 장력크기가 점차로 감소하면서 항정상태에 도달하였고 여기에 Ca 이온을 추가투여하니 장력크기가 회복되는 것으로 보아 전장자극으로 유발시킨 수축에는 세포외로부터의 Ca 유입이 중요하게 관여하는 것으로 해석된다(그림 3). 그러나 아데노신의 경우 장력의 크기가 감소되다가 항정상태를 베라파필과는 달리 유지하지 못하고 그 크기가 점차로 회복되는 현상을 보였다(그림 4). 이러한 현상은 투여된 아데노신이 시간이 경과됨에 따라 곧 파괴되어 일어나거나, 혈관 평활근의 아데노신의 반응성이 변화되어 일어날 것으로 해석된다.

아데노신의 세포내로의 흡수(uptake)를 막아 관상동맥 확장을 강화시키는 것으로 알려진 디피리다몰(dipyridamole)은 소의 관상동맥 절편 실험에서도 아데노신의 혈관확장 작용을 강화시키는 것으로(Kalsner, 1975) 보아 위와 같은 해석은 가능하다. 또한 정상 Tyrode 용액으로 바꾸었다가 동일한 농도의 아데노신에 대하여 같은 크기의 반응을 보이는 것으로 보아 다키피리다시스 현상은 없는 것으로 판단된다(Berne et al., 1979).

세포밖의 K 농도를 15mM 이상으로 높이면 경축이 일어나는데(Bohr, 1973), 본 실험에서도 마찬가지로 결과를 보이고 있다(그림 4, 5). Ca-free Tyrode 용액에서는 K-경축이 일어나지 않는 것으로 보아 관상동맥의 K-경축에는 세포밖으로부터 Ca 유입이 중요한 발생기전으로 해석되며, K 농도에 따라 K-경축의 크기가 달라지는 것으로 보아 평활근 세포막에는 막전압에 좌우되는 Ca 통로(potential-sensitive Ca channel)가 있어 탈분극 정도에 따라 Ca-투과성이 달라져서 유입되는 Ca 양이 변하여 경축의 크기가 달라진다(Bolton 1979). 동일한 심장에서도 심근에 매몰된 작은 것과 매몰되지 않은 큰 관상동맥에 대한 아데노신의 효과가 크게 다르다(그림 8, 9) (Schnaar and Sparks, 1972; Cohen and Kirk, 1973). tetraethylammonium(TEA)을 전처치하고 전장자극을 하여 유발시킨 활동전압(TEA-induced action potential)에 미치는 아데노신의 억제작용은 Ca 내향전류(inward Ca-current)를 차단함으로써 Ca-유입을 억제하여 확장을 일으키는 것으로 해석하고 있다(Droogmans et al., 1977; Harder and Sperelakis, 1978; Harder et al., 1979). 본 실험에서도 Ca 유입으로 지속되는 K-경축을 억제시키는 것으로 보아 아데노신이 세포막을 통한 Ca 유입을 차단시키는 작용을 가지고 있음을 알 수 있으며, 작용부위가 같은 장기 내에서도 다르다는 사실은 세포막에 아데노신 수용체(adenosine receptor)의 존재를 생각해 해준다. 즉 아데노신이 주로 작은 관상동맥에 작용하고, 심근에서도 주로 심방근에서 수축력 억제효과를 나타내며 심실근에는 거의 효과가 없다(Shigenobu et al., 1974; Chiba and Himori, 1975; Schneider and Sperelakis, 1975; Schrader et al., 1975; Schrader et al., 1977). 심방근 세포와 관상동맥 평활근 세포막에 아데노신 수용체가 있음을 증명하는 실험사실들이 있다(Bünger et al., 1975; Schrader et al., 1975; Chiba, 1976; Olsson et al., 1976).

폐지 관상동맥에 대한 아세틸콜린의 수축반응은 콜

린 동작성 수용기에 이 물질이 작용하여 우선 세포막 혹은 세포속에서 Ca 이온을 유리시켜 수축을 야기시키고 또한 Ca 이온의 유입도 어느 정도 촉진시켜 수축을 강화시키는 것으로 알려져 있다(김기환 등, 1978). 본 실험에서는 아데노신의 작용중 세포내에서 Ca 이온 유리를 억제하는 기전이 있는지를 알기 위하여 Ca-free Tyrode용액 내에서 아세틸콜린의 작용에 아데노신이 영향을 미치는가를 관찰하였는바(그림 14), 뚜렷하게 억제시키는 것으로 보아 아데노신은 세포내 Ca 이온 동원을 억제시키는 기전도 가지고 있는 것으로 생각된다. 개의 적출혈관 절편을 이용한 실험에서 아데노신은 Ca 유입을 차단하는 것보다는 세포내 Ca 동원 기전에 대한 억제작용으로 평활근 세포의 반응성을 감소시키는 것으로 해석하고 있다(Verhaeghe, 1977).

결 론

강력한 관상동맥 확장제인 아데노신은 중요한 관상동맥 혈류량 조절인자로 인정되고 있으나 그 작용기전에 관하여는 아직도 모르는 바가 많으므로 이를 밝혀 볼 목적하에 돼지 심장에서 관상동맥을 적출하여 만든 나선형 절편의 수축성에 대한 아데노신의 투여효과를 분석하였다.

35°C에서 3% CO₂-97% O₂ 혼합기체로 평형을 이루고 pH 7.35에 맞춘 HCO₃⁻-완충 Tyrode용액 내에서 실험을 하였고, 동맥절편의 수축은 전장자극(A.C., 60Hz, 5.0V/cm, 3분마다 15초씩), K-경축 및 아세틸콜린 투여로 일으켰으며, 이에 대한 아데노신의 투여효과를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 전장자극으로 일으킨 위상성 수축은 아데노신 투여로 즉시 기초장력과 능동장력의 크기가 감소되었으나 점차로 능동장력의 크기는 정상으로 회복되었다.

2. 아데노신의 수축성 억제반응은 반복 접촉시 그 반응크기가 감소되는 타키피락시스(tachyphylaxis) 현상이 없이 반복 사용하여도 똑같은 크기의 반응을 보였다.

3. 세포의 Ca-유입으로 발생하는 K-경축의 크기가 아데노신 투여로 억제되었으며, 특히 심근내에 매몰된 작은 관상동맥에 대하여 아데노신의 수축성 억제효과가 강하게 나타났다.

4. K-경축의 크기가 작을수록 아데노신의 수축억제 효과는 강하게 나타났고, 100mM K-Tyrode로 완전 탈분극시킨 K-경축에는 아데노신의 투여효과는 거의 전무하였다.

5. 아세틸콜린으로 유발시킨 수축곡선중 세포내 Ca 이온 동원으로 생기는 성분이 아데노신에 의하여 심하게 억제되었다.

이와같은 실험결과로 보아 아데노신은 관상동맥 평활근 세포막에 작용하여 Ca 이온의 유입을 억제하는 것은 물론, 세포막 혹은 세포속에서 Ca 이온 동원을 억제하는 기전이 있는 것으로 생각된다.

—ABSTRACT—

Basic mechanism of adenosine-induced responses in isolated vascular smooth muscle

Ki Whan Kim

Department of Physiology, College of Medicine
Seoul National University

Adenosine, a potent coronary vasodilator, has been known to be endogenously formed and released from the myocardial cells and to induce coronary vasodilation when the oxygen supply to the myocardium is reduced. However, the mechanism of adenosine-induced relaxation of coronary vascular smooth muscle has not yet been clarified.

The inhibitory mechanisms of adenosine on the activated strips by electrical field stimulation, high K-Tyrode solution, or acetylcholine were studied in isolated pig coronary artery. Helical strips of arterial muscle were prepared from the extramural and intramural coronary artery of pigs. All experiments were performed in HCO₃⁻-buffered Tyrode solution which was aerated with 3% CO₂-97% O₂ mixed gas and kept at 35°C.

The phasic contractions induced by electrical field stimulation (A.C., 60Hz, 5V/cm, duration 15 sec, period 3 min) were suppressed by the addition of adenosine. Both passive resting tension and active tension were rapidly decreased after the addition of adenosine to bathing Tyrode solution, but the active phasic contractions were gradually recovered from the adenosine-induced depression of contractility. Adenosine did not exhibit tachyphylaxis.

Adenosine also suppressed K-contractures in a dose-

dependent manner, which were developed mainly by the increase of Ca influx. This inhibitory action of adenosine on K-contracture was more potent and preferentially in small intramural coronary strips than in large extramural coronary strips, and was inversely related to the degree of membrane depolarization. Differential effects of adenosine on the relaxing responses of large and small coronary arteries suggest the possibility of an existence of a surface adenosine receptor on coronary myocytes.

The component of contraction curve, associated with the release of bound Ca and induced by acetylcholine, was obviously suppressed by the administration of adenosine.

The results of this experiment suggest that the adenosine-induced relaxation of coronary vascular smooth muscle was developed by inhibiting transmembrane Ca influx and/or interfering intracellular release of Ca.

REFERENCES

- 김기환, 김종환 : 아세틸콜린이 관상동맥 평활근 수축에 미치는 영향. 서울醫大學術誌, 19:198-204, 1978.
- 김기환, 황상익, 남기용 : 혈관 및 장관 평활근의 K-경축발생기전. 대한생리학회지, 13:41-50, 1979.
- Berne, R.M.: *Cardiac nucleotides in hypoxia: Possible role in regulation of coronary flow.* *Am. J. Physiol.*, 204:317-322, 1963.
- Berne, R.M., and Levy, M.N.: *Coronary circulation and cardiac metabolism.* In *Cardiovascular physiology*. pp. 221-232. *the C.V. Mosby Co.*, 1977.
- Berne, R.M., Sperelakis, N., and Geiger, S.R.: *Coronary circulation.* In *Handbook of Physiology, Section 2. The Cardiovascular System, Volume I. The Heart*, pp. 873-952, 1979.
- Bohr, D.F.: *Vascular smooth muscle updated.* *Circ. Res.*, 32:665-672, 1973.
- Bolton, T.B.: *Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle.* *Physiol. Rev.*, 59:606-718, 1979.
- Bünger, R., Haddy, F.J., and Gerlach, E.: *Coronary responses to dilating substances and competitive inhibition by theophylline in the isolated perfused guinea pig heart.* *Pflügers Arch.*, 358:213-224, 1975.
- Chiba, A.: *Differences in chronotropic and inotropic responses of canine atrial muscle and SA node pacemaker activity to adenosine and ACh.* *Jap. Heart J.*, 17:13-19, 1976.
- Chiba, S., and Himori, N.: *Different inotropic responses to adenosine on the atrial and ventricular muscle of the dog heart.* *Jap. J. Pharmacol.*, 25:489-491, 1975.
- Cohen, M.V., and Kirk, E.S.: *Differential response of large and small coronary arteries to nitroglycerin and angiotensin.* *Circ. Res.*, 33:445-453, 1973.
- Drögmans, G., Raeymackers, L., and Casteels, R.: *Electropharmacomechanical coupling in the smooth muscle cells of the rabbit ear artery.* *J. Gen. Physiol.*, 70:129-148, 1977.
- Drury, A.N., and Szent-Györgyi, A.: *The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart.* *J. Physiol.*, 68:213-239, 1929.
- Fleckenstein, A.: *Die Bedeutung der energiereichen Phosphate für Kontractilität und Tonus des Myokards.* *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.*, 70:81-99, 1964.
- Fleckenstein, A.: *Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle.* *Ann. Rev. Pharmacol.*, 17:149-166, 1977.
- Fleckenstein, A., and Grün, G.: *Reversible blockade of excitation-contraction coupling in rat's uterine smooth muscle by means of organic calcium antagonists.* *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 307: R. 26, 1969.
- Gerlach, E., Deuticke, B., and Dreisbach, R.H.: *Der Nucleotidabbau im Herzmuskel bei Sauerstoffmangel und seine mögliche Bedeutung für die Coronardurchblutung.* *Naturwissenschaften*, 50:228-229, 1963.
- Häusler, G.: *Differential effect of verapamil on excitation-contraction coupling in smooth muscle and on excitation-secretion coupling in adrenergic nerve terminals.* *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 180:672-682, 1972.
- Harder, D.R., Belardinelli, L., Sperelakis, N., Rubio, R., and Berne, R.M.: *Differential effects of adenosine and nitroglycerin on the action potentials of large*

- and small coronary arteries. *Circ. Res.*, 44:176-182, 1979.
- Harder, D.R., and Sperelakis, N.: *Membrane properties of arterial vascular smooth muscle (abstr.)*. *Fed. Proc.*, 37:821-822, 1978.
- Harder, D.R., and Sperelakis, N.: *Action potentials induced in guinea pig arterial smooth muscle by tetraethylammonium*. *Am. J. Physiol.*, 237:C75-80, 1979.
- Herlihy, J.T., Emma, L.B., Berne, R.M., and Rubio, R.: *Adenosine relaxation of isolated vascular smooth muscle*. *Am. J. Physiol.*, 230:1239-1243, 1976.
- Kalsner, S.: *Adenosine and dipyridamole; actions and interactions on isolated coronary artery strips of cattle*. *Brit. J. Pharmacol.*, 55:439-445, 1975.
- Kohlhardt, M., Bauer, P., Krause, H., and Fleckenstein, A.: *Differentiation of the transmembrane Na and Ca channel in mammalian cardiac fibers by the use of specific inhibitors*. *Pflügers Arch. Ges. Physiol. Menschen Tiere.*, 335:309-322, 1972.
- Mekata, F., and Niu, H.: *Biophysical effects of adrenaline on the smooth muscle of the rabbit common carotid artery*. *J. Gen. Physiol.*, 59:92-102, 1972.
- Olsson, R.A., Davis, C.J., Kjourji, E.M., and Patterson, R.E.: *Evidence for an adenosine receptor on the surface of dog coronary myocytes*. *Circ. Res.*, 39:93-98, 1976.
- Rubio, R., and Berne, R.M.: *Release of adenosine by the normal myocardium in dogs and its relationship to the regulation of coronary resistance*. *Circ. Res.*, 25:407-415, 1969.
- Rubio, V.R., Wiedmeier, T., and Berne, R.M.: *Nucleoside phosphorylase; localization and role in the myocardial distribution of purines*. *Am. J. Physiol.*, 222:550-555, 1972.
- Schnaar, R.L., and Sparks, H.V.: *Response of large and small coronary arteries to nitroglycerin, NaNO₂, and adenosine*. *Am. J. Physiol.*, 223:223-228, 1972.
- Schneider, J.A., and Sperelakis, N.: *Slow Ca⁺⁺ and Na⁺ responses induced by isoproterenol and methylxanthines in isolated perfused guinea pig hearts exposed to elevated K⁺*. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 7:249-273, 1975.
- Schrader, J., Nees, S., and Gerlach, E.: *Evidence for a cell surface adenosine receptor on coronary myocytes and atrial muscle cells*. *Pflügers Arch.*, 369:251-257, 1977.
- Schrader, J., Rubio, R., and Berne, R.M.: *Inhibition of slow action potentials of guinea pig atrial muscle by adenosine: A possible effect on Ca⁺⁺-influx*. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 7:427-433, 1975.
- Shigenobu, K., Schneider, J.A., and Sperelakis, N.: *Blockade of slow Na⁺ and Ca⁺⁺ current in myocardial cells by verapamil*. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 190:280-288, 1974.
- Sperelakis, N.: *Contraction of depolarized smooth muscle by electric fields*. *Am. J. Physiol.*, 202:731-742, 1962.
- Triner, L., Nahas, G.G., Vulliamoz, Y., Overweg, N.I.A., Verosky, M., Habif, D.V., and Ngai, S.H.: *Cyclic AMP and smooth muscle functions*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 185:458-476, 1971.
- Turnheim, K.S., Pittner, H., Kolassa, N., and Kraupp, O.: *Relaxation of coronary artery strips by adenosine and acidosis*. *Eur. J. Pharmacol.*, 41:217-220, 1977.
- Verhaeghe, R.: *Adenosine and adenine nucleotides: Action on vascular smooth muscle*. *Abstract of an official satellite symposium for mechanism of vasodilatation of 27th International Congress of Physiological Sciences*, 1977.