

## 동방결절 활동전압에 대한 아데노신 효과

서울대학교 의과대학 생리학교실

김 기 환 · 호 원 경

= Abstract =

### Effects of Adenosine on the Action Potentials of Rabbit SA Nodal Cells

Ki Whan Kim and Won Kyung Ho

*Department of Physiology, College of Medicine, Seoul National University*

Since the first report of Drury and Szent-Györgyi in 1929, the inhibitory influences of adenosine on the heart have repeatedly been described by many investigators. These studies have shown that adenosine and adenine nucleotides have overall depressant effects, similar to those of acetylcholine. Heart beats become slow and weak. It is also well known that adenosine is a potent endogenous coronary vasodilator.

Many investigations on the working mechanisms of adenosine have been focused mainly on the effects of the coronary blood flow. However, the cellular mechanisms underlying the inhibitory action of adenosine on sinus node are not well understood yet. Thus, this study was undertaken to examine the behavior of rabbit SA node under influence of adenosine.

In these series of experiments three kinds of preparations were used: whole atrial pair, left atrial strip, and isolated SA node preparations. The electrical activity of SA node was recorded with conventional glass microelectrodes 30 to 50 M $\Omega$ . The preparations were superfused with bicarbonate-buffered Tyrode solution of pH 7.35 and aerated with a gas mixture of 3% CO<sub>2</sub>-97% O<sub>2</sub> at 35°C.

In whole atrial pair, adenosine suppressed sinoatrial rhythm in a dose-dependent manner. Effect of adenosine on atrial rate appeared at the concentration of 10<sup>-6</sup>M and was enhanced in parallel with the increase in adenosine concentration. Inhibitory action of adenosine on pacemaker activity was more prominent in the preparation pretreated with norepinephrine, which can steepen the slope of pacemaker potential by increasing permeability of Ca<sup>2+</sup>.

Calcium ions in perfusate slowly produced a marked change in sinoatrial rhythm. Elevation of the calcium concentration from 0.3 to 8 mM increased the atrial rate from 132 to 174 beats/min, but over 10 mM Ca<sup>2+</sup> decreased.

The inhibitory effect of adenosine on sinoatrial rhythm developed very rapidly. Atrial rate was recovered promptly from the adenosine-induced suppression by the addition of norepinephrine, but extra Ca<sup>2+</sup> was less suitable to restore the suppression of atrial rate. Adenosine suppressed also atrial contractility in the same dosage range that restricted pacemaker activity, even in the reserpinized preparation.

In isolated SA node preparation, spontaneous firing rate of SA node at 35°C(mean $\pm$ SEM, n=16) was 154 $\pm$ 3.3 beats/min. The parameters of action potentials were: maximum diastolic poten-

\* 이 연구는 C.M.B.연구비(1980년도) 및 1982년도 서울대학교병원 특진연구비 보조로 이루어졌음.

tial(MDP),  $-73 \pm 1.7$  mV: overshoot(OS),  $9 \pm 1.4$  mV: slope of pacemaker potential(SPP),  $94 \pm 3.0$  mV/sec.

Adenosine suppressed the firing rate of SA node in a dose-dependent manner. This inhibitory effect appeared at the concentration of  $10^{-6}$ M and was in parallel with the increase in adenosine concentration. Changes in action potential by adenosine were dose-dependent increase of MDP and decrease of SPP until  $10^{-4}$ M. Above this concentration, however, the amplitude of action potential decreased markedly due to the simultaneous decrease of both MDP and OS. All these effects of adenosine were not affected by pretreatment of atropine and propranolol.

Lowering extra  $Ca^{2+}$  from 2 mM to 0.3 mM resulted in a marked decrease of OS and SPP, but almost no change of MDP. However, increase of perfusate  $Ca^{2+}$  from 2 mM to 6 or 8 mM produced a prominent decrease of MDP and a slight increase of OS and SPP.

Dipyridamole(DPM), which is known to block the adenosine transport across the cell-membrane, definitely potentiated the action of adenosine.

The results of this experiment suggest that adenosine suppressed pacemaker activity and atrial contractility simultaneously and directly, by decreasing  $Ca^{2+}$ -permeability of nodal and atrial cell membranes.

## 서 론

아데노신(adenosine)이 심근 수축력과 심장 박동수를 감소시킨다는 사실은 이미 잘 알려져 있으며(Drury and Szent-Györgyi, 1929), 내원성의 이 물질은 또한 강력한 관상동맥 확장제로서의 기능도 보유하고 있다(Wedd, 1931; Berne, 1963).

심근 수축력을 감소시키는 작용기전으로는 아데노신이 심근 세포막을 통한  $Ca^{2+}$ -유입( $Ca^{2+}$ -influx)을 억제한다는 설(Schrader, 1975)과, 교감신경 말단에 작용하여 노에피네프린(norepinephrine)유리를 저하시켜 간접적으로 수축력을 저하시킨다는 설이 있다(Hedqvist and Fredholm, 1979). 혈관 확장기전으로 아데노신은 특히 작은 관상동맥(intramural coronary artery)에 작용하여  $Ca^{2+}$ -내향전류( $Ca^{2+}$ -inward current)를 차단하여 확장을 일으킨다는 설(Harder et al., 1979)과 심근에서와 같이 일반 혈관에서도 혈관조직내에 매몰되어 있는 교감신경 말단에 작용하여 노에피네프린 유리를 저하시켜 간접적으로 혈관확장을 유발시킨다는 설이 있다(Verhaeghe et al., 1978). 이상 여러가지 실험사실에서 아데노신이 세포막을 통한  $Ca^{2+}$ 이동에 어떠한 영향을 주고 있음을 알 수 있다.

심장의 율동적인 규칙적 박동을 유발하는 것은 동방결절(sinoatrial node, SA node)의 규칙적인 흥분발사 때문이다. 동방결절이 심장에서 박동수를 좌우할 수 있는 향도잡이(pacemaker)의 기능을 가지고 있는 것

은, 동방결절 활동전압중에 향도잡이전압(pacemaker potential)이라는 제분극 진행 도중 서서히 발생하는 탈분극 현상이 규칙적으로 일어나기 때문이다. 향도잡이전압 발생에  $Ca^{2+}$ -내향전류가 중요한 역할을 한다는 여러가지 실험성적이 있다. 즉 자발적 흥분을 하고 있는 개의 동방결절에서 세포의  $Ca^{2+}$ 농도를 높이면 향도잡이전압의 경사도가 급하여지면서 흥분발생 빈도가 증가함을 관찰하였고(Seifen et al., 1964),  $Ca^{2+}$ 길항제( $Ca^{2+}$  antagonist)인 verapamil을 투여하면 경사도는 물론 농도증가에 따라 활동전압의 크기도 달라진다(Wit and Cranefield, 1974). 이러한 실험사실들은 동방결절의 향도잡이전압에는  $Ca^{2+}$ -내향전류가 있음을 시사하고 있다.

1976년 Noma와 Irisawa가 처음으로 토끼 동방결절에서 두 미세전극을 이용한 막전압 고정법으로 이온전류를 측정하는데 성공한 이후 지금까지 밝혀진 중요한 전류에는 세 종류의 시간의존성 전류(time-dependent currents)가 있다. 즉 ① 완만내향전류(slow inward current,  $i_{si}$ ), ② 외향전류(time-dependent outward current,  $i_k$ ) 및 ③ 과분극시 활성화되는 내향전류(hyperpolarization-activated current,  $i_f$  혹은  $i_h$ )가 있다. 이 중에서 자동능에 관여하는 주된 내향전류는  $i_{si}$ 이고, 이 전류는 급속  $Na^+$ 전류 억제제인 Tetrodotoxin(TTX)에 영향을 받지 않으며,  $Mn^{2+}$ 이나 D-600같은 물질에 의하여 억제된다(Brown, 1982). 일련의 실험결과에서  $i_{si}$ 통로를 통과하는 주된 이온은  $Ca^{2+}$ 이라는 것이 알려졌다(Reuter, 1973, 1979; Coraboeuf,

1980).

본 실험은 지금까지 잘 모르고 있는 동방결절에 대한 아데노신의 박동수 감소 작용기전을 밝혀 볼 목적으로, 여러가지 조건하에서 아데노신의 투여효과를 보고, 동방결절 활동도에 대한  $Ca^{2+}$ 의 영향을 분석한 뒤 세포의  $Ca^{2+}$ 과 아데노신 작용사이의 관계를 관찰하였다.

## 실험 방법

토끼를 암수 구별없이 실험동물로 사용하였다. 실험 목적에 따라 토끼 심장으로 세 종류의 실험재료 즉 적출심방(atrial pair), 좌심방 심근절편(left atrial strip) 및 동방결절 조직절편(isolated SA node)을 만들어 사용하였다.

### 1) 적출심방

체중 1.5~2.5 kg 되는 토끼를 혈중 아드레날린 농도의 급속한 증가를 막기 위하여, 후두부를 강타한 후 즉시 내경동맥을 절단하여 실험시켰다. 개흉하여 심장을 적출한 뒤 실온에서 100%  $O_2$ 로 포화되어 있는 Tris-완충 Tyrode 용액(NaCl 158, KCl 4.0,  $CaCl_2$  2.0,  $MgCl_2$  1.0, glucose 5.5, Tris 10 mM, pH 7.30~7.35)이 들어있는 준비용기 내에서 좌우심방을 붙은 채(atrial pair)로 동시에 적출하여, 이 용액에서 1시간 정도 회복시켰다. 근육고정기에 좌우심방 끝을 매어 이완된 상태로 고정된 뒤, 35°C에서 3%  $CO_2$ -97%  $O_2$ 의 혼합기체로 평형을 이루고 pH 7.35로 맞춰진  $HCO_3^-$ -완충 Tyrode 용액(NaCl 148, KCl 4.0,  $CaCl_2$  2.0,  $MgCl_2$  1.0,  $NaHCO_3$  13.0,  $NaH_2PO_4$  0.42, glucose 5.5 mM)이 있는 실험용기(용량 50 ml)에 옮겨, 근육고정기와 근수축변환기(Grass FT-03)를 연결시키고 기록기(Device 제)에 연결하여 자발적 수축을 등장성(isometric)으로 기록하였고, 심장박동수는 Lectromed ratemeter 로 수축곡선과 동시에 기록하였다. 실험용기 내에서 실험이 시작되기 전에 1시간 이상 충분히 이완된 상태에서 회복시켰으며 매 20분마다 새로운 용액으로 갈아주면서 회복을 촉진시켰다. 최적길이에 수축장력을 기록하기 위하여 300~500 mg의 피동장력(resting passive tension)을 걸었다.

### 2) 좌심방 심근절편

좌심방 심근만을 가지고 한 실험에는 준비용기 내에서 우선 좌우심방을 분리한 뒤 좌심방에서 심근절편을

(left atrial strip) 만들어 사용하였다. 전장자극(field stimulation; DC, Square wave, 2 Hz, 10V/cm, 2 ms)으로 수축을 일으켜 등장성 수축을 기록하였고 동시에 미분기를 사용하여 최대장력발생율(dp/dt)<sub>max</sub>을 기록하였다. 교감신경에서 노에피네프린을 고갈시키기 위한 실험에서는 체중 kg 당 reserpine 5 mg 을 실험시작 24시간 전에 복막내에 주사한 뒤 실험동물로 사용하였다(Gubareff and Sleator, 1965).

### 3) 동방결절 조직절편

이것은 SA node 에서 세포내 활동전압을 기록하기 위하여 만든 조직절편이다. 사용된 토끼는 체중 1 kg 전후의 약간 작은 것으로 암수 구별없이 사용하였고, 일반적인 조작은 앞의 방법과 동일하였다.

준비용기 내에서 우선 좌우심방만을 붙은 채로 분리적출한 뒤 심방중격과 평행으로 상하 대정맥 쪽으로 각각 절개한 뒤 동방결절이 포함된 조직절편(2×4 mm)을 만들어 실온에서 충분한  $O_2$ 을 공급하면서 1시간 정도 회복시켰다. 실제 관류실험에서는 35°C에서 3%  $CO_2$ -97%  $O_2$ 의 혼합기체로 평형을 이루고 pH 7.35로 맞춰진  $HCO_3^-$ -완충 Tyrode 용액을 사용하였다. 실온에서 충분히 회복시킨 조직절편을 수평형의 관류실험기(용량 6 ml)에 장치된 고무판에 핀으로 고정시킨 뒤 35°C 용액을 10 ml/min 속도로 관류시키면서 다시 2시간 이상 회복시킨 뒤 실험을 시작하였다.

동방결절의 활동전압은 유리미세전극에 3 M KCl 을 채워서 tip resistance 30 MΩ 이상되는 것만을 골라서 사용하여 세포내에 꽂은 뒤 생리기록기(Physiograph, Devices)와 오실로스코프(Oscilloscope, Advance)에 동시에 기록하였고, 최대탈분극속도( $\dot{V}_{max}$ )는 교실에서 직접 제작한 미분기를 사용하여 기록하였다.

실험에 사용된 약물은 다음과 같다.

Adenosine(Sigma)

Norepinephrine(Arterenol, Hoechst AG)

Atropine(Sigma)

DL-Propranolol-HCl(Sigma)

Reserpine(Sigma)

Dipyridamole(Persantin, Boehringer-Ingelheim)

## 실험 성적

### 1) 자발적 심장박동수에 대한 아데노신 효과

자발적으로 뛰고 있는 좌우심방이 붙어 있는 적출심

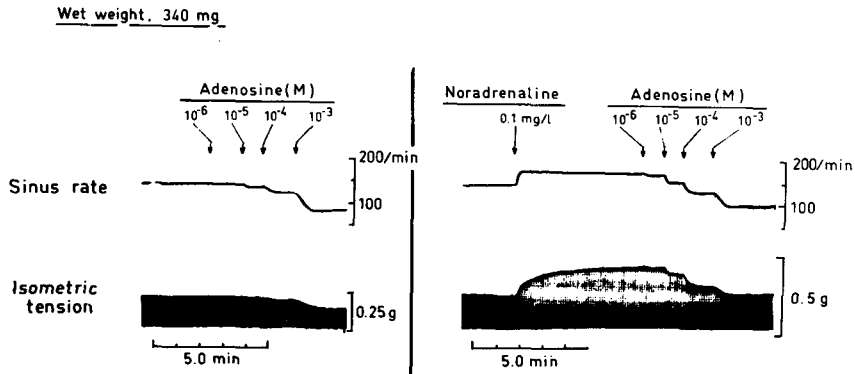


Fig. 1. Effects of adenosine on spontaneous sinoatrial rate and contractility with or without noradrenaline. Effects of adenosine on atrial rate appeared at the concentration of  $10^{-5}$ M and increased in parallel with the increase in adenosine concentration(left trace). Inhibitory action of adenosine on pacemaker activity was more sensitive in the preparation pretreated with noradrenaline (right trace).

핑에 대하여 아데노신은 농도증가에 따라 심장박동수를 억제시키며, 노에피네프린으로 전처치하여 박동수를 증가시킨 경우에는 낮은 농도에서도 예민하게 감소반응이 나타나고 있음을 Fig. 1에 나타내었다. 노에피네프린을 전처치않은 대조실험에서 박동수 감소는  $10^{-6}$ M에서 나타나기 시작하였으나, 전처치한 경우에는  $10^{-5}$ M에서 이미 뚜렷한 감소현상을 보이고 있다.  $10^{-3}$ M의 고농도에서는 대조실험과 전처치 실험사이에 별 차이가 없었다.  $35^{\circ}\text{C}$  용액에서 자발적 심장박동수는  $152 \pm 4.7/\text{min}$ (mean  $\pm$  SEM,  $n=16$ )이었다. Fig. 1에서 보면 자발적 박동수와 동시에 기록한 등장성수축(isometric tension)도 아데노신 농도증가에 따라 감소되고 있는데 이것이 동방결절 박동수 감소에 따른 이차적인 감소인지 혹은 아데노신의 심방근에 대한 직접적인 수축력 억제작용에 의한 것인지는 이것만으로는 알 수 없다. 그러므로 심방근에 대한 직접작용을 확인하기 위하여 나중에 좌심방절편으로 수축에 대한 실험을 하였다. 노에피네프린에 의한 심장박동수 증가(norepinephrine-induced tachycardia)는 동방결절 활동전압에서 항도잡이전압의 경사도가 급해지기 때문인데, 이것은 노에피네프린이 세포내 c-AMP생산을 촉진시켜 이로 인하여 주로 막전압  $-35 \sim -40$  mV에서  $\text{Ca}^{2+}$ 투과성이 증가되어 경사도가 급해지면서 박동수가 증가된다고 분석하였다(Toda, 1977). 또한 노에피네프린의  $\text{Ca}^{2+}$ 전류를 증가시키는 기전을 만 측면에서 보면  $i_{\text{si}}$ 의 kinetics나 selectivity에는 변화가 없고 다만 최대전도도( $\bar{G}_{\text{si}}$ )가 크게 증가 되는 것으로 보아 functio-

nal  $\text{Ca}^{2+}$  channels의 숫자가 증가되는 것으로 해석되고 있다(Reuter and Scholz, 1977). 이로 보아 노에피네프린 전처치실험에서 아데노신 작용이 더 예민하게 나타난 것은 노에피네프린 투여로  $\text{Ca}^{2+}$ -투과성이 증가된 상태에서 아데노신의 억제작용이 보다 더 명확하게 나타난 것으로 생각된다.

## 2) 세포의 $\text{Ca}^{2+}$ 농도변화에 따른 심장박동수 변화

세포의  $\text{Ca}^{2+}$ 과 동방결절 활동도(박동수) 사이의 관계를 보기 위하여 세포의  $\text{Ca}^{2+}$ 농도를 여러가지로 변화시키면서 나타난 박동수의 변화를 Fig. 2와 Fig. 3에 나타내었다. 세포의  $\text{Ca}^{2+}$ 농도를 0.3 mM로부터 단계적으로 높여가면 8 mM까지는 농도증가에 따라 박동수도 증가하였으나 10 mM에서는 오히려 감소하고, 12 mM로 올리면 부정맥(arrhythmia)이 나타나고 있다. 0.3 mM에서의 박동수  $132 \pm 10.4/\text{min}$ (mean  $\pm$  SEM,  $n=5$ )을 100%로 할 때 최고값을 보여주는 8 mM에서는  $132 \pm 0.7\%$ 로 증가하였으나 10 mM일 때는 오히려  $117 \pm 5.4\%$ 로 감소하였다. 각  $\text{Ca}^{2+}$ 농도에서 박동수 변화속도는, 노에피네프린의 경우 매우 빠르며 비하면, 매우 완만하였다. 세포의  $\text{Ca}^{2+}$ 농도를 높여주면 농도경사가 커져  $\text{Ca}^{2+}$ 유입이 늘어나 이로 인하여 항도잡이전압의 경사도가 급해져서 박동수가 빨라지는 것으로 해석되며(Seifen et al., 1964), 10 mM 이상으로  $\text{Ca}^{2+}$ 농도를 높이면 세포막에 대한  $\text{Ca}^{2+}$ 의 흥분성 억제작용(stabilizing effect)으로 인하여 박동수의 감소내지는 부정맥이 온 것으로 보인다.

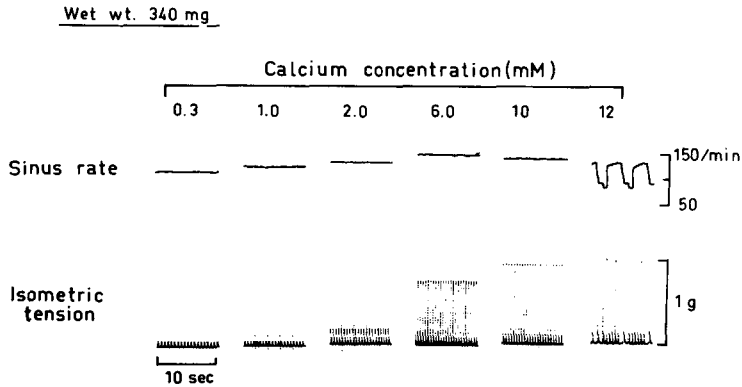


Fig. 2. Influence of external calcium upon sinoatrial rate in isolated rabbit atrial pair. Calcium ions in perfusate slowly produced a marked change in sinoatrial rhythm. Elevation of the calcium concentration from 0.3 to 8 mM increased the atrial rate from 132 to 174 beats/min, but over 10 mM  $Ca^{2+}$  decreased.

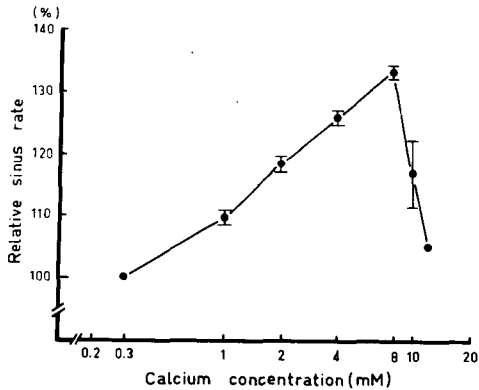


Fig. 3. Dose-dependency of the effect of external calcium on sinoatrial rate (mean  $\pm$  SEM,  $n=5$ ). The relative sinus rates, compared to the sinus rate at 0.3 mM  $Ca^{2+}$  ( $132 \pm 10.4$  beats/min, 100%), were  $132 \pm 0.7\%$  and  $117 \pm 5.4\%$ , respectively at the concentration of extra  $Ca^{2+}$  8 and 10 mM.

#### 8) 노에피네프린 및 $Ca^{2+}$ 추가 투여에 의한 아데노신 효과억제

아데노신을 전처치하여 박동수가 정상보다 많이 감소된 상태에서  $Ca^{2+}$ -유입을 촉진시키는 두가지 방법으로 노에피네프린을 투여하거나, 세포의  $Ca^{2+}$  농도를 높일 경우 억제된 박동수가 정상적으로 회복될 수 있는가를 보이는 것이 Fig. 4와 Fig. 5이다.  $10^{-3}M$ 의 아데노신을 투여하자마자 박동수가 150/min에서 100/min로 급격히 저하된데에 노에피네프린 0.1 mg/l를 투여하니 130/min로 불완전하게 증가되었으나 수축력은 오히려 정상시보다 더욱 증가되었다. 물론 노에피네프린을 추가 투여하면 저하되었던 박동수는 완전 회복되고 있다(Fig. 4). 이에 반하여 세포의  $Ca^{2+}$  농도를 높여주면 수축력의 회복은 빠르고 완전하였으나, 박동수 회복효과는 완만하고 불완전하였다(Fig. 5).

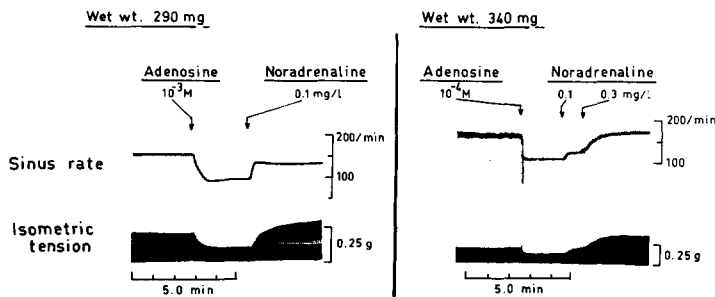


Fig. 4. Rapid recovery from the adenosine-induced inhibition of sinoatrial rate and contractility by noradrenaline. The inhibitory effect of adenosine on sinoatrial rhythm was developed very rapidly and atrial rate was recovered promptly from the adenosine-induced suppression by the addition of noradrenaline.

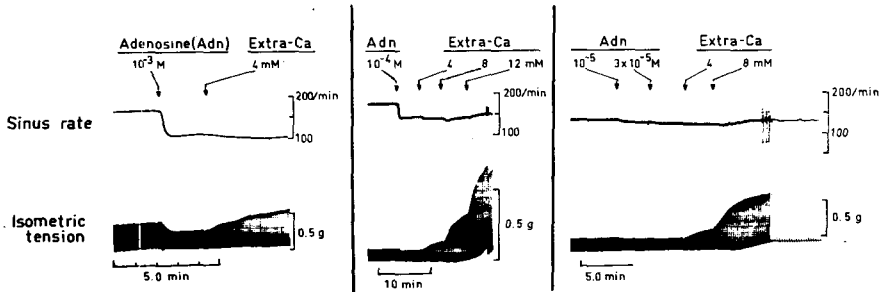


Fig. 5. Different responses to extra-Ca<sup>2+</sup> between the suppressed sinoatrial rate and contractility by adenosine. Extra-Ca<sup>2+</sup> was less suitable to restore the adenosine-induced suppression of atrial rate, but made a rapid and complete recovery from the suppression of atrial tension.

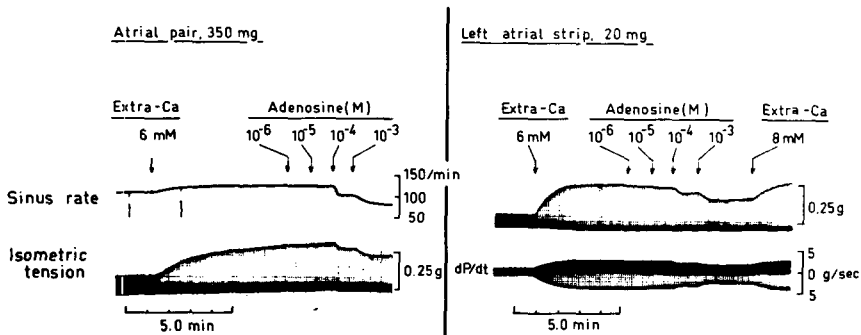


Fig. 6. Suppression of both pacemaker activity and atrial contractility by adenosine in the same dosage range. The ranges of adenosine doses to suppress the sinus rate and the atrial tension were same. In both preparations(whole atrial pair and left atrial strip), the effects were initiated as low as 10<sup>-5</sup>M even at higher extracellular calcium concentration, 6 mM.

이러한 실험결과는 동방결절의 세포막의 경우, Ca<sup>2+</sup>-유입 증가 원인이 Ca<sup>2+</sup>농도경사가 급하여진데 있을 경우와 Ca<sup>2+</sup>-투과성이 커진데 있을 경우를 비교하면, 투과성 증가로 Ca<sup>2+</sup>-유입이 늘어난 경우에 박동수 증가 속도가 빠르고 완전함을 나타내고 있다. 또한 아데노신의 박동수 억제속도가 매우 빠른 경과를 보이는 점은, 이 물질이 어떤 기전으로 Ca<sup>2+</sup>-투과성을 저하시켜 Ca<sup>2+</sup>-유입을 저하시킬지도 모른다는 암시를 한다고 생각된다.

#### 4) 심장박동수와 심근수축성에 대한 아데노신의 효과 비교

아데노신의 박동수와 수축력에 미치는 영향을 분리하여 관찰하기 위하여 자발적으로 뛰는 좌우심방과 그 심장의 좌심방절편(left atrial strip)을 이용하여 따로 관찰하였다(Fig. 6). 정상 Tyrode 용액(Ca<sup>2+</sup>, 2 mM)에서 전장자극에 의한 좌심방절편의 장력발생이 너무

작아 Ca<sup>2+</sup>을 6 mM로 만들어 최대장력발생율(maximum rate of tension development, dp/dt<sub>max</sub>)을 기록하였다. 자발적으로 규칙적 수축을 하고 있는데에서는 10<sup>-5</sup>M 정도의 아데노신에서 박동수의 감소효과가 나타나기 시작하여, 10<sup>-4</sup>, 10<sup>-3</sup>M 등으로 농도증가에 따라 박동수도 즉시 감소하였다. 이와 마찬가지로 동일 심장의 좌심방 절편의 실험에서도 10<sup>-5</sup>M 정도에서 수축력 억제효과가 나타나기 시작하였으며, 아데노신의 농도 증가에 따라 수축력도 급히 단계적으로 감소하였는데, Ca<sup>2+</sup>추가 투여로 급히 완전회복되었다. 최대장력 발생율도 아데노신에 의하여 수축기와 이완기에 대칭적으로 감소되고 있으며 Ca<sup>2+</sup>추가 투여에 의하여 완전 회복되었다. 이러한 결과를 Fig. 6에 나타내고 있는 바, 아데노신의 심장박동수와 심근수축력 억제효과가 같은 농도 범위에서 일어나고 있음을 보여준다. 즉 다 같이 10<sup>-5</sup>M 정도에서 효과가 나타나고 있다. 이러한 결과는 아데노신의 박동수와 수축력에 대한 억제작용이

같은 농도 범위에서 시작되므로 생체내에서도 동방결절과 심방근에 동시에 작용하여 효과가 나타날 것으로 생각된다.

5) reserpine 전처리 심장에 대한 아데노신 효과

아데노신의 심장박동수와 심방근수축력 억제효과가 동방결절이나 심방근 세포에 대한 직접작용에 의한 것인지 혹은 교감신경을 통한 간접적작용에 연유한 것인지를 알아보는 위하여 실험시작 24시간 전에 체중 kg 당 5 mg reserpine 을 복강내에 주사하여 교감신경말단에서 노에피네프린을 고갈시킨 후 마찬가지로 실험을

하였다(Fig. 7). reserpine 을 처리하지 않은 대조실험(Fig. 6)에서와 같이,  $10^{-6}$ M에서 억제현상이 나타났고, 박동수와 수축력에 대한 효과가 역시 같은 농도 범위에서 일어나고 있는 것으로 보아, 직접작용에 의한 효과가 주류를 이루고 있을 것으로 판단된다.

6) 동방결절 활동전압에 대한 아데노신 영향

Fig. 8에 실험에 사용된 조직절편( $2 \times 4$  mm)을 만드는 방법을 나타내었다. 즉 좌우심방을 붙은 채로 분리 적출한 뒤 심방중격(ias)과 평행으로 상하대정맥(SVC 및 IVC)쪽으로 각각 절개하여 퍼면 Fig. 8과 같이 된

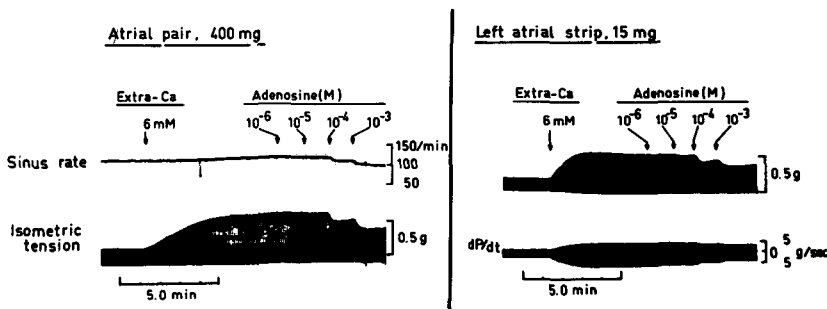


Fig. 7. No different depression of both pacemaker activity and atrial contractility between normal and reserpinized heart by adenosine. Rabbit was reserpinized 5 mg/kg body weight intraperitoneally 24 hours in prior to the experiments. In these reserpinized preparations, depressive effects of adenosine were also started at a concentration of  $10^{-6}$ M as in nonreserpinized normal animal and the effects increased dose-dependently.

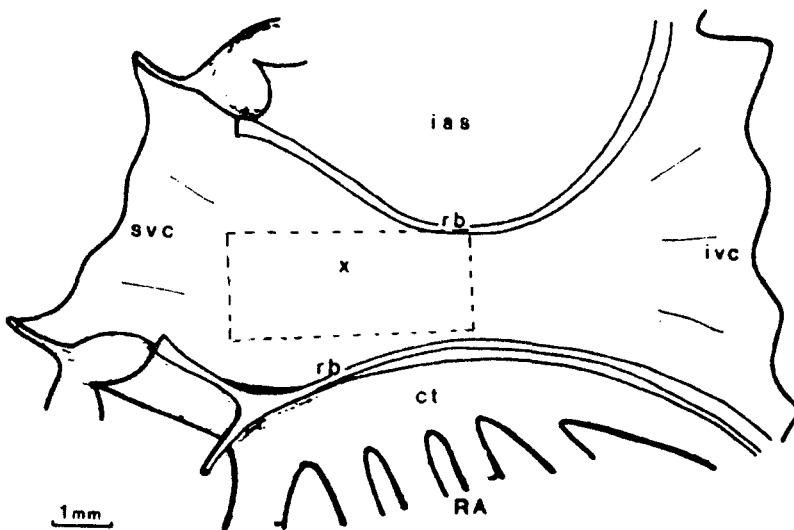


Fig. 8. Isolated rabbit sinoatrial(SA) node with superior and inferior venae cavae cut open. RA, right atrium; svc, superior vena cava; ivc, inferior vena cava; rb, ring bundle; ct, crista terminalis; ias, interatrial septum. Position within central compact zone where dominant pacemaker is usually situated is marked by x. The area marked by dotted line is the part used in these experiments.

다. 여기서 X표는 동방결절 세포들이 가장 밀집된 중심부가 되므로 여기를 포함하여 점선으로 표시된 크기의 조직절편을 만들어 사용하였다.

Fig. 9에 같은 토끼의 조직절편에서 얻은 두 종류의 활동전압을 표시하였다. (A)는 동방결절의 활동전압과 최대탈분극속도( $\dot{V}_{max}$ )를 나타내고 있고, (B)는 결절주위 세포의 것들을 보이고 있다. 동방결절의 활

동전압을 보면 지나치기전압(overshoot, OS)이 4 mV, 최대확장기전압(maximum diastolic potential, MDP)은 -72 mV로서 활동전압크기(action potential amplitude, APA)는 76 mV이었다. 항도잡이전압의 경사도(slope of pacemaker potential, SPP)는 91 mV/sec이고 90%활동전압기간(90% action potential duration, APD<sub>90</sub>)은 270 ms이며,  $\dot{V}_{max}$ 는 7.5 V/sec이었다.

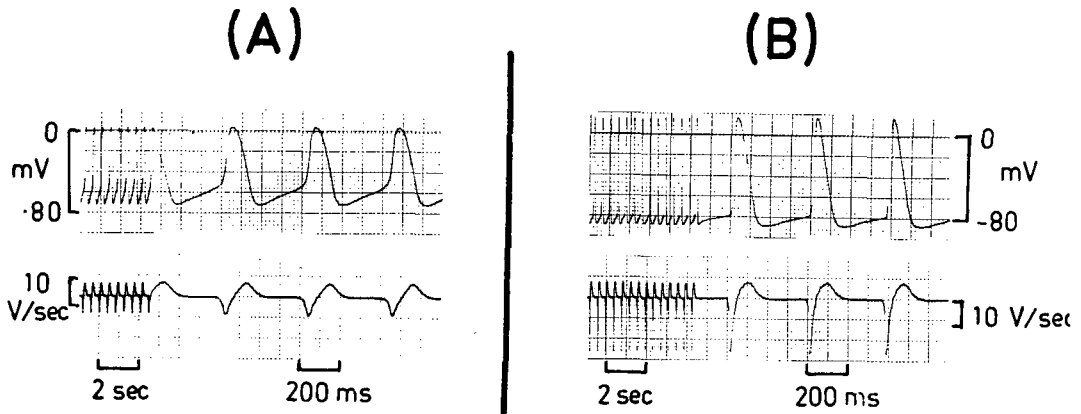


Fig. 9. Comparison of action potentials recorded from SA node(A) and perinodal cell(B) in the same rabbit. Prominent changes in action potentials from pacemaker SA nodal cells to perinodal cells were: the resting potential(maximum diastolic potential) increases, upstroke is faster, overshoot is taller, and the duration of the action potential is shorter.

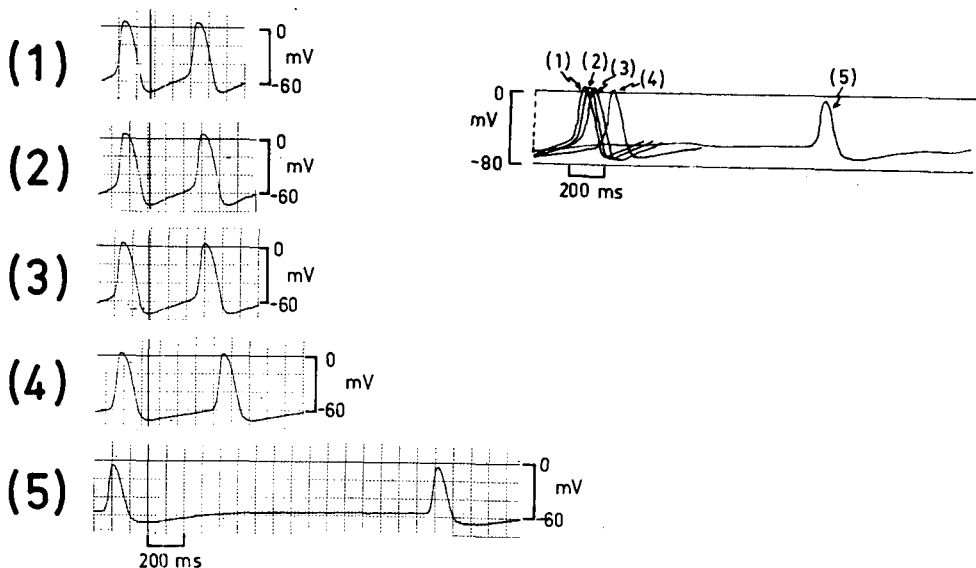


Fig. 10. Effect of adenosine on action potential of a spontaneously firing SA node in rabbit. (1) traces: control response (2), (3), (4) and (5) traces: responses produced by the application of  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ , or  $10^{-3}$ M adenosine, respectively.

Note that adenosine inhibited the firing rate of SA node in a dose-dependent manner.



이에 대하여 결절주위 세포의 활동전압의 특징을 보면 OS 14 mV, MDP -89 mV, APA 103 mV, SPP 43 mV/sec, APD<sub>50</sub> 120 ms, V<sub>max</sub> 22.5 V/sec이었다. 즉 동방결절 세포와 결절주위 세포의 활동전압 간에는 몇가지 차이점이 있는 바, 동방결절에서 그 주위로 옮겨감에 따라 안정막전압이 증가하고, 탈분극 속도는 빨라지며, 지나치기전압은 점점 커지고 활동전압 기간

은 짧아짐을 알 수 있다.

16마리의 토끼에서 얻은 동방결절 활동전압의 평균치(mean±SEM, n=16)를 보면 35°C HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-완충 Tyrode 용액에서 심장박동수는 154±3.3 beats/min, OS 9±1.4 mV, MDP -73±1.7 mV APA 82±1.6 mV, threshold potential(ThP) -54±1.9 mV, SPP 94±3.0 mV/sec, APD<sub>50</sub> 108±4.3 ms, APD<sub>90</sub> 268±7.4 ms, V<sub>max</sub> 8±0.6 V/sec이었다.

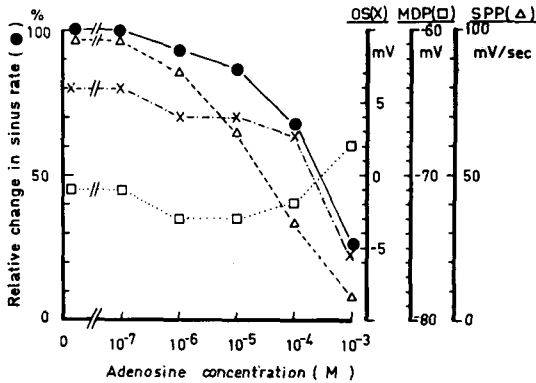


Fig. 11. Characteristic changes in firing sinus rate and parameters of action potentials by bath-application of adenosine in rabbit SA node.

Adenosine induced dose-dependent decreases of overshoot(OS) and slope of pacemaker potential(SPP) and increase of maximum diastolic potential(MDP) in parallel with the inhibition of sinus rate until 10<sup>-4</sup>M adenosine.

Above 10<sup>-4</sup>M, however, MDP and OS were rather decreased by adenosine.

아데노신 농도증가에 따라 동방결절 활동전압에 나타나는 변화를 Fig. 10과 Fig. 11에 나타내었다. Fig. 10의 (1)은 대조군이며 (2), (3), (4), (5)는 아데노신 농도가 10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-4</sup> 및 10<sup>-3</sup>M 일 때이다. 박동수 억제효과는 10<sup>-6</sup>M 부터 나타나기 시작하여 농도증가에 따라 점차 심하게 억제되었다. 활동전압은 10<sup>-4</sup>M까지는 MDP가 증가하였고, SPP는 농도증가에 따라 감소하였다. 그러나 10<sup>-3</sup>M에서는 MDP가 감소하고, OS도 심하게 감소하여 활동전압의 크기가 작아졌다. 즉 아데노신의 효과는 MDP 증가, SPP 감소로 요약될 수 있으며, 높은 농도에서는 MDP와 OS가 동시에 감소하여 활동전압 크기가 작아졌다.

#### 7) 세포외 Ca<sup>2+</sup>농도 변화에 따른 동방결절 활동전압의 변화

세포외 Ca<sup>2+</sup>농도 변화시 수반되는 동방결절 활동전압의 변화양상을 Fig. 12, 13 및 14에 나타내었다. Fig. 12는 정상적인 Ca<sup>2+</sup>농도 2 mM에서 0.3 mM로 낮추었을 경우이고 Fig. 13 및 14는 정상 농도에서 6 혹은 10 mM로 높였을 경우에 나타나는 특징적인 변화를 보

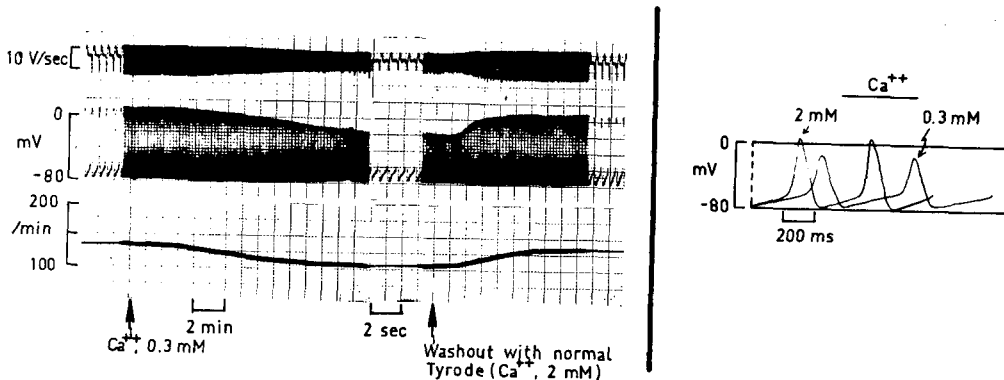


Fig. 12. Effect of lowering extra Ca<sup>2+</sup> from 2 to 0.3 mM on the action potential of rabbit SA node.

Note that lowering extra Ca<sup>2+</sup> resulted in a marked decrease of OS and SPP, but almost no change of MDP.

이고 있다. 세포의  $Ca^{2+}$  농도를 낮춘 경우(Fig. 12)를 보면  $Ca^{2+}$  농도를 2 mM 에서 0.3 mM 로 낮추자 박동수는 서서히 감소되어 10분이상 걸쳐 항정상태에 도달되고 있다. 활동전압상에 나타난 가장 두드러진 현상은 OS가 심하게 감소되나, MDP는 별 변화가 없고 SPP는 감소되어 박동수가 떨어지고 있다.

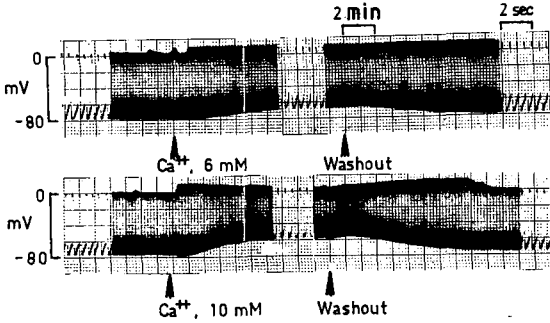
이에 대하여  $Ca^{2+}$  농도를 높인 경우(Fig. 13, 14)를 보면 MDP가 심하게 감소되나 OS는 별로 변화하지

않고 있다. 이러한 특징적인 변화양상은 Noma 등 (1976)의 보고와 비슷하였다.

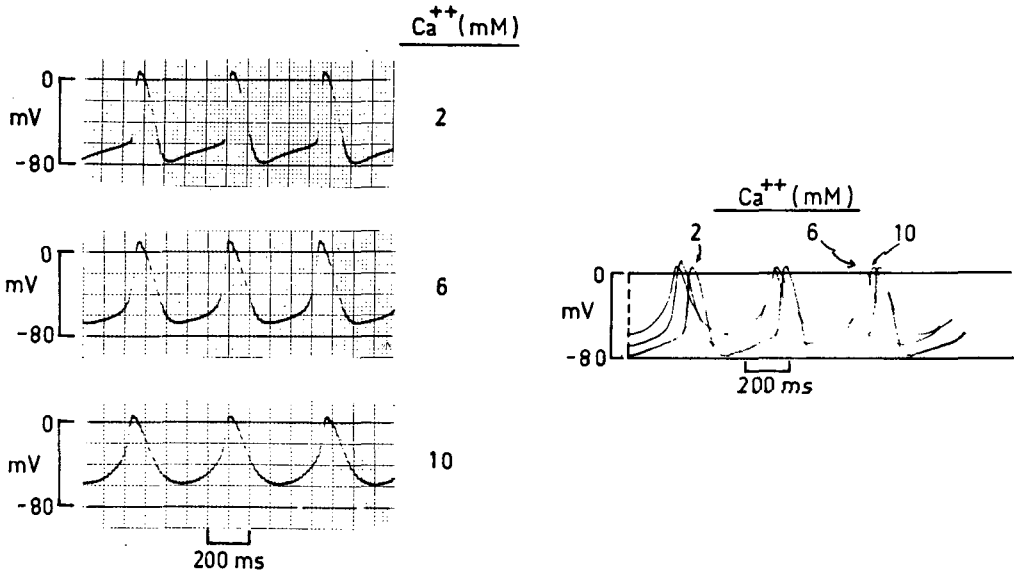
### 8) 아데노신의 작용기전

아데노신  $10^{-4}M$ 이 심장박동수와 동방결절 활동전압에 미치는 영향에 관한 대표적인 실험예를 Fig. 15에 나타내었다. 아데노신  $10^{-4}M$  용액으로 관류시키자 곧 심장박동수가 분당 155에서 120으로 떨어졌고 정상 Tyrode 용액으로 갈아주자 곧 정상으로 회복하였다. 이때 나타나는 활동전압의 변화로는 MDP가  $-62mV$ 에서  $-65mV$ 로 과분극되었고, SPP가 86에서  $53mV/sec$ 로 감소되었다.

아데노신의 위와같은 심장박동수 억제효과는 아트로핀과 프로프라놀롤(propranolol) 전처치로 아세틸콜린(ACh)이나 노에피네프린의 영향을 차단시키더라도 영향을 받지 않음을 Fig. 16에 나타내었다. 즉 아트로핀  $2mg/l$ 와 프로프라놀롤  $5 \times 10^{-6}M$ 로 전처치를 한 뒤 10분 후에 아데노신  $10^{-4}M$ 과 동량의 아트로핀과 프로프라놀롤이 다 포함된 용액으로 관류시키면 심장박동수가 분당 150에서 120으로 감소되었고, 활동전압은 MDP가 증가되고 SPP는  $124$ 에서  $50mV/sec$ 로 감소되었다. 이러한 사실은 아데노신이 자율신경계 말단에서 흥분전달 물질의 유리에 영향을 미쳐 간접적으로 박동수 억제효과를 나타낸다고보다는 효과기(effector)인 동방결절 세포에 직접 작용할 것이라는 암시를 하



**Fig. 13.** Effect of extra  $Ca^{2+}$  increase from 2 to 6 or 8 mM on the action potential of rabbit SA node. Note that increasing extra  $Ca^{2+}$  produced a prominent decrease of MDP and a slight increase of OS and SPP.



**Fig. 14.** Characteristic changes in action potentials of rabbit SA node induced by increasing the concentrations of extracellular calcium ions(MDP decreased, OS and SPP slight increased).

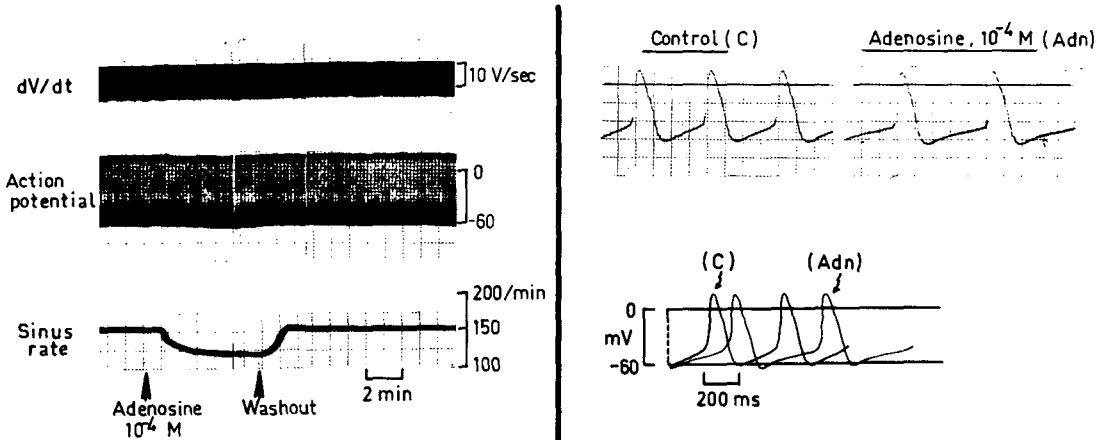


Fig. 15. Representative case of adenosine effect on action potentials of SA node. Adenosine ( $10^{-4}M$ ) produced characteristic changes in action potentials: increase of MDP and decrease of SPP.

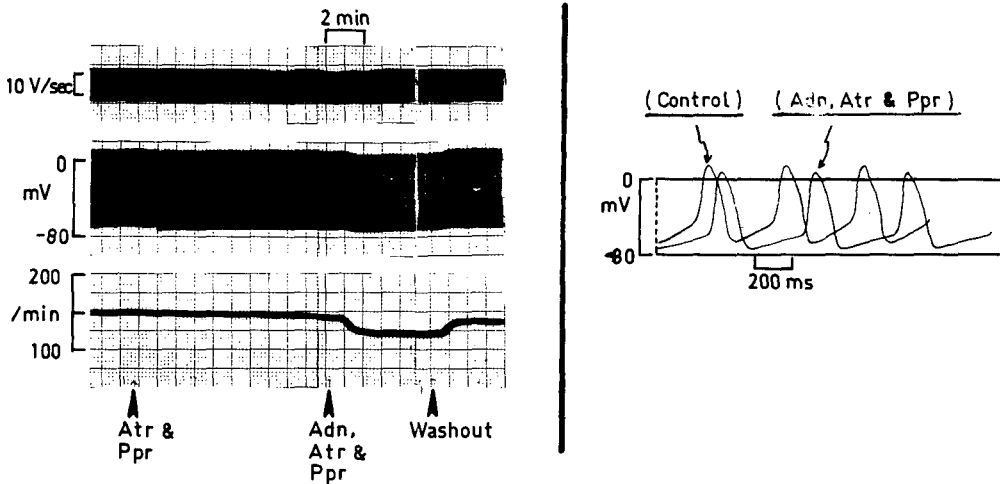


Fig. 16. Effect of muscarinic antagonist and  $\beta$ -blocker on the adenosine response of SA node in rabbit. Adenosine responses ( $10^{-4}M$ ) were unaffected by the addition of atropine (2 mg/l), and propranolol ( $5 \times 10^{-6}M$ ) to bathing solution.

고 있다.

아데노신 분자는 세포막을 어렵지 않게 통과할 수 있음이 알려져 있으므로, 아데노신의 작용부위가 세포막 표면인지 혹은 세포내 인지를 규명하기 위하여 아데노신의 세포막 통과를 차단하는 작용이 알려진 (Patterson et al., 1975) 디피리다몰(Dipyridamole, DPM)을 이용하였다. 즉 DPM과 아데노신을 동시 투여할 경우 아데노신 작용이 억제된다면 세포내에 작용할 것이나, 오히려 강화된다면 세포막표면에 작용하는 것으로 가정하여 실험한 결과를 Fig. 17과 18에 보이고 있다. Fig. 17을 보면 아데노신  $10^{-6}M$ 을 투여하자  $\dot{V}_{max}$

는 별 변화가 없었고 지나치기 전압은 거의 일정하나 MDP가 약간 증가하고 있으며 박동수는 분당 155에서 137로 감소하였으나 정상 용액으로 갈아주자 곧 회복되었다 그러나 Fig. 17의 우측에서 보인 것처럼 DPM  $10^{-5}M$ 을 투여하면  $\dot{V}_{max}$ 나 활동전압에는 별 변화가 없었고 박동수는 매우 미약하나 약간 증가하는 경향을 보이고 있다. 약 7분후 다시 DPM  $10^{-5}M$ 과 아데노신  $10^{-6}M$ 이 모두 포함된 Tyrode 용액으로 관류하자 박동수는 분당 157에서 130으로 감소되어 아데노신만이 존재할 때보다 박동수 억제효과가 더욱 강화되어 나타남을 알 수 있으며 이때의 특징적인 활동전압의 변화를

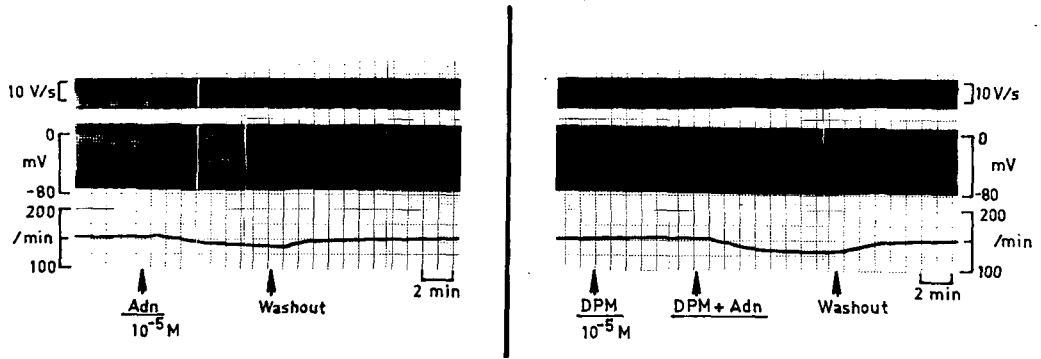


Fig. 17. Potentiation of response to adenosine with dipyridamole(DPM). The inhibitory effect of adenosine( $10^{-5}$ M) on sinus rate was potentiated with DPM ( $10^{-5}$ M), which is known to be a potent blocker of adenosine transport across cell membrane.

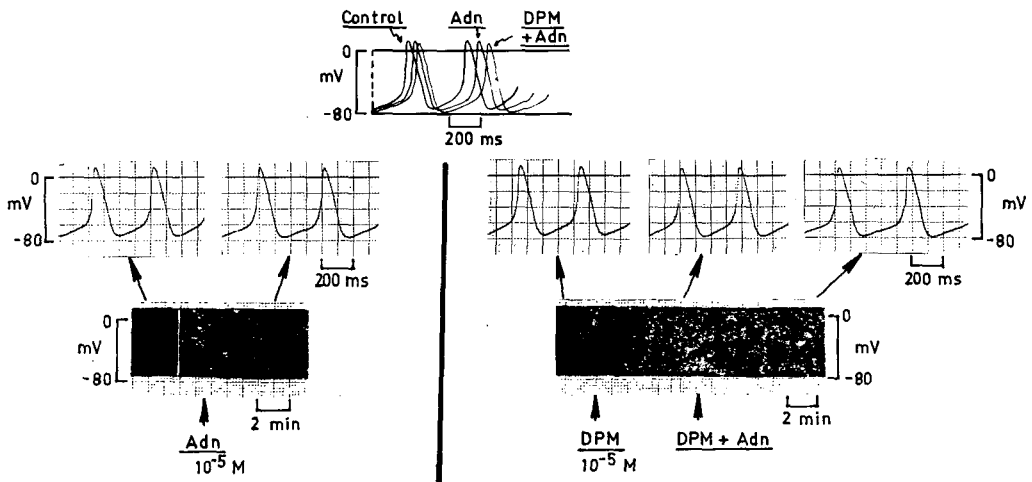


Fig. 18. Effect of adenosine on action potential of SA node in the presence of dipyridamole(DPM). Characteristic changes in action potentials by adenosine( $10^{-5}$ M) were enhanced with the administration of DPM( $10^{-5}$ M).

Fig. 18에 나타내었다. 즉 대조군, 아데노신  $10^{-5}$ M, 그리고 DPM  $10^{-5}$ M과 아데노신  $10^{-5}$ M의 동시 투여군을 비교하면 MDP가 -74, -76, -78 mV로 과분극의 정도가 증가하였으며 SPP는 100, 80, 75 mV/sec로 감소하였다. 이러한 실험사실은 아데노신의 작용부위가 동방결절 세포체가 아니라 세포막 표면임을 시사하는 것으로 생각되었다.

### 고 찰

아데노신(adenosine)은 체내에서 생산되는 내원성 물질로서 심방의 수축력을 저하시키고, 심장박동수

를 감소시키는 작용이 있으며(Drury and Szent-Gyorgyi, 1929), 또한 강력한 혈관확장을 일으킬 수 있어 관상동맥 혈류량 조절에 중요한 역할을 하고 있다(Berne, 1963; Gerlach et al., 1963). 심근세포에서는 정상 상태에서도 아데노신이 생성되어 혈액으로 유출되고 있지만, 특히 저산소증이나 산소를 많이 필요로 하는 상황하에서는 심근세포에서 ATP로부터 많은 양의 아데노신이 생성되어 간질액으로 흘러 나와 관상동맥에 작용하여 혈관확장을 일으킴으로써 저산소증을 없애는 조절효과를 나타낸다(Berne, 1963; Rubio and Berne, 1969; Rubio et al., 1972; Berne, 1980). 심장 이외의 조직(신장, 지방조직, 정관 및 혈관절편에서는

아테노신이 이들 조직내 교감신경 말단에 작용하여 노에피네프린 유리를 억제한다는 실험보고와(Hedgvist and Fredholm, 1976; Erno and Saidman, 1977; Verhaege et al., 1977), 장관 등에서는 부교감신경 말단에서 아세틸콜린의 유리를 억제시킨다는 보고도 있다(Gustafsson et al., 1978).

아테노신의 심장에 대한 작용 특히 관상동맥 확장, 심방근수축력 억제 및 심장박동수 감소효과에 대하여 실험보고된 작용기전을 살펴보겠다. 아테노신의 심방근수축력 억제기전으로, 세포막을 통한  $Ca^{2+}$ -유입의 차단을 제시하고 있다. 즉 guinea-pig 심방근에서 완만 활동전압(slow action potential; 대부분  $Ca^{2+}$ -내향전류로 되어있음)이 아테노신 농도증가에 따라 크기가 단계적으로 작아지는 것으로 보아,  $Ca^{2+}$ -유입을 억제하고 있음을 시사하였다(Schrader et al., 1975). 토끼 좌심방절편을 이용한 본 실험에서도 아테노신 투여로 수축력이 저하된 상태에서 세포의  $Ca^{2+}$  농도를 높여,  $Ca^{2+}$ -유입을 촉진시킨(Fig. 4) 경우, 곧 수축력이 회복되는 것으로 보아 아테노신이 어떤 기전으로  $Ca^{2+}$ -유입을 억제하고 있음을 간접적으로 증명할 수 있었다.

아테노신은 관상동맥 중에서도 주로 심근에 매몰되어 있는 작은 관상동맥(intramural coronary artery)에 작용한다(Cohen and Kirk, 1973; Schnaar and Sparks, 1972; Kim, 1980). 여러가지 실험조건에서 관상동맥 절편의 기계적 수축반응에 대한 아테노신의 작용을 분석한 보고와, tetraethylammonium(TEA)을 전처리하고 전장자극을 하여 유발시킨 활동전압(TEA-induced action potential)에 미치는 아테노신의 억제 작용으로 이 물질이  $Ca^{2+}$ -내향전류(inward  $Ca^{2+}$ -current)를 차단함으로써  $Ca^{2+}$ -유입을 억제하여 확장을 일으키는 것으로 해석하고 있다(Harder et al., 1979). TEA 로 유발시킨 활동전압의 중요한 내향전류는  $Ca^{2+}$ -내향전류임이 잘 알려져 있다(Harder and Sperelakis, 1978; Droogmans et al., 1977). 심장박동수를 결정하여 주는 향도잡이(pacemaker)기능을 가지고 있는 동방결절 세포의 활동전압중 가장 특징적인 것은 재분극 진행중에서 서서히 발생하는 탈분극현상 즉 향도잡이 전압(pacemaker potential)이다. 심장근에 대한 막전압고정법(voltage clamp technique)이 도입된 이래(Deck, Kern and Trautwein, 1964) 심근 활동전압에 관여하는 각종 이온전류(ionic currents)에 관하여 알려지게 되었다. 향도잡이전압의 발생기전에 관한 연구는 처음에는 방법상의 문제로 Purkinje fiber를 사용하였다. 양의 Purkinje fiber는 다른 조직보다 안

정시  $Na^+$ 전류가 크고, 확장기 동안에  $K^+$ 전도도가 서서히 감소하기 때문에 최대확장기전압(MDP)에 도달하였다가 점차로 막전압이 감소하여 향도잡이전압이 발생함을 입증하였다(Trautwein and Kassebaum, 1961; Vassalle, 1966). 그러므로 자발적으로 흥분하는 풀키네섬유에 세포의  $Na^+$ 농도를 낮추거나,  $K^+$ 농도를 높여주면 향도잡이전압의 경사도가 완만하여 지면서 흥분발사율이 감소하였고, 에피네프린을 투여할 경우에는  $K^+$  전도도의 감소속도를 촉진시켜 경사도가 급하여져 흥분발생 빈도가 증가하였다(Tsien, 1974). 그러나 정상적인 향도잡이 구실을 하고 있는 정맥동(Sinus Venosus)이나 동방결절(SA node)에서  $Na^+$ ,  $K^+$ -전류인  $i_f$ (Brown, DiFrancesco and Noble, 1979a)와  $Ca^{2+}$ -전류,  $i_{Ca}$ (Noma, Kotake and Irisawa, 1980)가 향도잡이의 중요 전류로 해석되고 있다.

일반적으로 완만내향전류( $i_{si}$ )의 크기는  $i_{si} = G_{si} \times d(V, t) \times f(V, t) \times (V_m - V_o)$ 로 표시할 수 있다. 즉  $i_{si}$ 는 두가지 인자, 이온의 전도도(conductance)와 electrochemical driving force ( $V_m - V_o$ )에 의하여 결정됨을 나타내고 있다. 여기서 전도도( $G_{si}$ ),  $G_{si} = \bar{G}_{si} \times d \times f$ 로 나타내었는데  $\bar{G}_{si}$ 는 최대전도도(limiting conductance)로서 모든  $Ca^{2+}$ 통로( $Ca^{2+}$  channels)가 다 열려서  $i_{si}$ 를 이루는 이온의 전도도가 최대일 때를 나타내고,  $d$ 와  $f$ 는 전압과 시간에 따라 변하는 gating parameters로서  $d$ 는 탈분극시 문이 열리는 activation gate 이고,  $f$ 는 반대로 열려있던 문이 닫히는 inactivation gate variable 이다.

아드레날린은  $i_{si}$ 를 증가시키는데  $\bar{G}_{si}$ 가 크게 증가되는 것으로 보아 functional  $Ca^{2+}$  channels 숫자가 증가되어  $Ca^{2+}$ 전도도가 커지는 것으로 해석되고 있다(Reuter and Scholz, 1977). 이에 대하여 세포의  $Ca^{2+}$  농도를 높일 경우  $i_{si}$ 가 증가되는 것은 주로 electrochemical driving force가 커진데 연유된다고 생각한다면 이러한 두 종류의  $Ca^{2+}$ -유입을 촉진시키는 방법으로 나타난 현상으로 그 반응시간에 큰 차이가 있음을 볼 수 있다. 즉 노에피네프린에 노출시켰을 경우(Fig. 1, 4) 심장박동수는 즉시 증가되어 매우 빨리 항정상태에 도달하였으나, 세포의  $Ca^{2+}$  농도를 변화시킬 경우(Fig. 5, 6, 12, 13, 14) 서서히 박동수의 변화가 일어나고 항정상태에 도달하는 데는 10분 이상의 기간이 소요되었다. 본 실험에서 아테노신 전처리로 박동수가 억제된 상태를 노에피네프린 투여로 완전 정상으로 회복시켜 주는(Fig. 4) 사실은 아테노신이 동방결절에서도  $Ca^{2+}$ 내향전류를 억제하여 박동수가 감소된 것으로 해석되며, 그

반응시간이 매우 빠른 것으로 보아  $i_{ai}$ 의 억제기전으로  $Ca^{2+}$ 전도도의 감소를 생각케 하나, 이 문제는 막전압 고정법으로 실제 측정하여야만 확실한 해답이 나올 것이다.

아데노신의 작용부위가 같은 장기내에서도 다르다는 사실은 작용부위에 아데노신 수용체(adenosine receptor)의 존재를 생각케 해준다. 즉 아데노신이 주로 작은 관상동맥에 작용하고, 심근에서도 심방근의 수축력은 약화시키나 심실근에는 거의 효과가 없다(Schrader et al., 1975; Schneider and Sperelakis, 1975; Shigenobu et al., 1974; Chiba and Himori, 1975). 심방근, 관상동맥 평활근 및 정맥동 세포막에 아데노신 수용체가 있음을 증명한 실험사실도 있다(Bunger et al., 1975; Schrader et al., 1975; Olsson et al., 1976; Chiba, 1976; Hartzell, 1979). 본 실험에서도 DPM을 이용하여(Fig. 17, 18) 아데노신이 동방결절 세포막 표면에(아마도 세포막의 아데노신 수용체) 작용하는 것을 시사하는 실험결과를 얻었다.

아데노신의 생리적 역할로서 가장 잘 알려져 있기로는 관상동맥을 통하여 심장관류 혈류량 조절에 이 물질이 정상적인 산소공급하에서는 심근세포에서 낮은 속도로 유출되지만, 저산소증이나 일과성 관상동맥 폐쇄시나 산소요구도가 증가된 상태에서는 정상시보다 유출속도가 4~5배나 증가되어 관상동맥을 확장시킴으로써 산소공급을 증가시키는 조절기능을 가지고 있다.(Berne, 1963). 마찬가지로 심근에서 유출되는 아데노신은 관상동맥 평활근뿐만 아니라 동방결절과 심방근에 작용하여 심장박동을 느리고 약하게 함으로써(Fig. 6) 산소소모율을 감소시키는 유리한 조절기능도 가지고 있다고 사료되는 바, 이것은 적출관상동맥절편, 동방결절조직 및 심방근절편 등에 효과를 나타내는 아데노신의 농도범위가 비슷하기 때문이다(Hartzell, 1979; Kim, 1980).

### 결 론

강력한 관상동맥 확장제인 아데노신은 관상동맥 혈류량 조절인자로 인정되고 있으며, 또한 심장박동수와 심방근 수축력을 억제시키는 작용이 있음이 잘 알려져 있다. 그러나 그 작용기전, 특히 동방결절에 대한 아데노신의 작용기전에 관하여는 모르는 바가 많으므로 이를 밝혀 볼 목적하에, 자발적으로 수축을 하는 토끼의 좌우심방(atrial pair)과 전장자극으로 수축을 시킨 좌심방절편(left atrial strip)을 이용하여 여러 조건하

에서 아데노신의 투여 효과를 보고, 동방결절 활동도에 미치는  $Ca^{2+}$ 영향을 분석한 뒤,  $Ca^{2+}$ 과 아데노신 작용 사이의 관계를 관찰하였다.

또한 동방결절이 포함된 조직절편(isolated SA node)에 유리미세전극을 이용하여 세포내 활동전압을 기록하면서 여러가지 조건에서 아데노신 투여효과를 관찰하는 전기생리학적 방법을 사용하여 아데노신의 작용기전을 규명코자 시도하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 35°C Tyrode 용액에서 atrial pair의 자발적 심장박동수는  $152 \pm 4.7/\text{min}$ 이었고 아데노신의 박동수억제효과는  $10^{-6}\text{M}$  정도에 나타났으며, 노에피네프린으로 전치치한 경우에는 예민하여  $10^{-6}\text{M}$ 에서 뚜렷한 억제효과가 나타났다.

2) 세포의  $Ca^{2+}$ 농도가 증가할수록 박동수도 증가되었다. 즉 자발적으로 수축하는 atrial pair에서  $Ca^{2+}$ 이 0.3 mM 일 때의 박동수( $132 \pm 10.4/\text{min}$ )를 100%로 하면 8 mM 일 때는 132%로 증가하였으나, 10 mM 일 때는 오히려 117%로 감소되었고 더욱 높이면 부정맥 현상이 나타났다.

3) 아데노신의 박동수 억제효과는 매우 빨리 나타났고, 노에피네프린에 의하여 급속히 완전 회복되었으나  $Ca^{2+}$ 추가 투여로는 회복과정이 완만하고 불완전하였다.

4) 심방근과 동방결절에 대한 아데노신의 억제효과가 같은 농도범위인  $10^{-6}\text{M}$ 에서 나타나기 시작하였고, 이러한 작용은 reserpine 전치치로 교감신경 말단에서 노에피네프린을 고갈시킨 실험에서도 마찬가지였다.

5) 동방결절 활동전압의 특성(mean  $\pm$  SEM, n=16)을 보면 활동전압크기(amplitude)는  $82 \pm 1.6\text{ mV}$ , 최대 확장기전압(maximum diastolic potential, MDP)은  $-73 \pm 1.7\text{ mV}$ , 지나치기전압(overshoot potential, OS)은  $9 \pm 1.4\text{ mV}$ , 역치전압(threshold potential, ThP)은  $-54 \pm 1.9\text{ mV}$ , 향도잡이전압경사도(slope of pacemaker potential, SPP)는  $94 \pm 3.0\text{ mV/sec}$ 였다.

6) 아데노신의 박동수 억제효과는  $10^{-6}\text{M}$ 부터 나타나기 시작하였고, 활동전압의 변화로는  $10^{-4}\text{M}$ 까지 농도증가에 따라 MDP가 점점 증가하였으며, SPP는 감소하였다. 그러나  $10^{-3}\text{M}$ 에서는 MDP와 OS가 모두 감소하여 활동전압의 크기가 작아졌다. 이와같은 변화는 atropine(2 mg/l)과 propranolol( $5 \times 10^{-6}\text{M}$ )전치치에 의하여 전혀 영향을 받지 않았다.

7) 세포의  $Ca^{2+}$ 농도를 2 mM 로부터 0.3 mM 로 낮추면 OS 및 SPP의 감소가 뚜렷하였으나 MDP는 거의 변하지 않았다. 이에 반하여  $Ca^{2+}$ 농도를 6 mM 혹은 8 mM 로 높이면 MDP의 감소가 가장 현저하게 나

타났고 OS 및 SPP 가 약간 증가하였다.

8) 아데노신의 박동수 억제효과는 이 물질의 세포막 통과를 억제하는 것으로 잘 알려진 디피리다몰(Dipyridamole)투여에 의하여 더욱 강화되어 나타났다.

이와같은 실험결과로 보아 아데노신은 동방결절과 심방근에 대하여 같은 농도범위에서 이들 조직에 동시에 직접 작용하여 심장박동수와 심방근수축력을 감소시키는 것으로 판단되며, 심장박동수 억제효과는 신경 말단에서 흥분전달 물질의 유리과정에 영향을 미쳐 나타나는 것이 아니라, 직접 동방결절세포막 표면에 작용하여 세포막의  $Ca^{2+}$ -투과성을 저하시켜 나타나는 것으로 사료되었다.

## REFERENCES

- Berne, R.M.: *Cardiacnucleotides in hypoxia: Possible role in regulation of coronary flow.* *Am. J. Physiol.*, 204:317-322, 1963.
- Bunge, R., Haddy F.J. and Gerlach, E.: *Coronary responses to dilating substances and competitive inhibition by theophylline in the isolated perfused guinea pig heart.* *Pflugers Arch.*, 358: 213-224, 1975.
- Brown, H.F., Difrancesco, D. and Noble, S.J.: *How does adrenaline accelerate the heart?* *Nature*, 280:235-236, 1979.
- Berne, R.M.: *The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow.* *Circ. Res.*, 47(6): 807-813, 1980.
- Brown, H.F.: *Electrophysiology of the sinoatrial node.* *Physiol. Rev.*, 62(2):505-530, 1982.
- Cohen, M.V, and E.S. Kirk: *Differential response of large and small coronary arteries to nitroglycerin and angiotensin.* *Circ. Res.*, 33:445-453, 1973.
- Chiba, S. and Himori, N.: *Different inotropic responses to adenosine on the atrial and ventricular muscle of the dog heart.* *J. Pharmacol.*, 25:489-491, 1975.
- Chiba, S.: *Differences in chronotropic and inotropic responses of canine atrial muscle and SA node pacemaker activity to adenosine and ACh.* *Jap. Heart J.*, 17(1)-73-79, 1976.
- Coraboeuf, E.: *Voltage clamp studies of the slow inward current.* In: *The slow inward current and cardiac arrhythmias*, ed. Zipes, D.P., Bailey, J.C. and Elharrar, V. *the Hague, the Netherlands: Nijhoff: pp.25-96, 1979.*
- Drury, A.N. and A. Szent-Györgyi: *The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart.* *J. Physiol.(Lond)*, 68:213-237, 1929.
- Deck, K.A., R. Kern and W., Trautwein: *Voltage clamp technique in mammalian cardiac fibres.* *Pflugers Arch.*, 280:50-62, 1964.
- DeGubareff, T. and W. Sleator, Jr.: *Effects of caffeine on mammalian atrial muscle and its interaction with adenosine and calcium.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 148:202-214, 1965.
- Droogmans, G., L. Raeymeckers and R. Casteels: *Electropharmacomechanical coupling in the smooth muscle cells of the rabbit ear artery.* *J. Gen. Physiol.*, 70:129-148, 1977.
- Erno, M.A. and B.Q. Saidman: *Possible feed-back inhibition of noradrenaline release by purine compounds.* *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol.*, 297:39-46, 1977.
- Gerlach, E., Deuticke, B. and Dreisbach, R.H.: *Der Nucleotid-Abbau im Herzmuskel bei Sauerstoffmangel und seine mögliche Bedeutung für die Coronardurchblutung.* *Naturwissenschaften*, 50: 228-229, 1963.
- Harder, D. and N. Sperelakis: *Membrane properties of arterial vascular smooth muscle(abstr.)* *Fed. Proc.*, 37:821-822, 1978.
- Harder, D.R., L. Belardinelli, N. Sperelakis, R. Rubio and R.M. Berne: *Differential effects of adenosine and nitroglycerin on the action potentials of large and small coronary arteries.* *Circ. Res.*, 44:176-182, 1979.
- Hartzell, H.C.: *Adenosine receptors in frog sinus venosus: Slow inhibitory potentials produced by adenine compounds and acetylcholine.* *J. Physiol.*, 293:23-49, 1979.
- Hedqvist, P. and Bertil B. Fredholm: *Inhibitory effect of adenosine on adrenergic neuroeffector transmission in the rabbit heart.* *Acta Physiol.*

- Scand.*, 105:120-122, 1979.
- Kim, K.W.: *Basic mechanism of adenosine-induced responses in isolated vascular smooth muscle.* *Seoul J. Med.*, 21(3):291-299, 1980.
- Noma, A. and Irisawa, H.: *Effect of calcium ion on the rising phase of the action potential in rabbit sinoatrial node cells.* *Jap. J. Physiol.*, 26:93-99, 1976.
- Noma, A., Kotake, H. and Irisawa, H.: *Slow inward current and its role mediating the chronotropic effect of epinephrine in the rabbit sinoatrial node.* *Pflügers Arch.*, 388:1-9, 1980.
- Olsson, R.A., Davis, C.J., Kjour, E.M. and R.E.: *Patterson: Evidence for an adenosine receptor on the surface of dog coronary myocytes.* *Circ Res.*, 39:93-98, 1976.
- Patterson, A.R.P., S.C. Kim, O. Bernard and C.E. Cass: *Transport of nucleosides.* *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 255:402-411, 1975.
- Reuter, H., H. Scholz: *A study of the ion selectivity and the kinetic properties of the calcium-dependent slow inward current in mammalian cardiac muscle.* *J. Physiol. (Lond.)*, 264:14-47, 1977.
- Reuter, H., H. Scholz: *The regulation of the Ca conductance of cardiac muscle by adrenaline.* *J. Physiol. (Lond.)*, 264:49-62, 1977.
- Reuter, H.: *Properties of two inward membrane currents in the heart.* *Rev. Physiol.*, 41:413-424, 1979.
- Rubio, R. and R.M. Berne: *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, R.V., T. Wiedmeier and R.M. Berne: *Nucleoside phosphorylase: localization and role in the myocardial distribution of purines.* *Am. J. Physiol.*, 222(3):550-555, 1972.
- Reuter, H.: *Calcium channel modulation by neurotransmitters, enzymes and drugs.* *Nature*, 301:569-574, 1984.
- Seifen, E., Schaer, H. and Marshall, J.M.: *Effect of calcium on the membrane potentials of single pacemaker fibers and atrial fibers in isolated rabbit atria.* *Nature*, 202:1223-1224, 1964.
- Schanaar, R.C. and H.V. Sparks: *Response of large and small coronary arteries to nitroglycerin, NaNO<sub>2</sub>, and adenosine.* *Am. J. Physiol.*, 223:223-228, 1972.
- Shigenobu, K., J.A. Schneider and N. Sperelakis: *Blockade of slow Na<sup>+</sup> and Ca<sup>++</sup> current in myocardial cells by verapamil.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 190:280-288, 1974.
- Schneider, J.A. and N. Sperelakis: *Slow Ca<sup>++</sup> and Na<sup>+</sup> responses induced by isoproterenol and methylxanthines in isolated perfused guinea pig heart exposed to elevated K<sup>+</sup>.* *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 7:249-273, 1975.
- Schrader, J., R. Rubio and R.M. Berne: *Inhibition of slow action potentials of guinea pig atrial muscle by adenosine: a possible effect on Ca<sup>2+</sup>-influx.* *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 7:427-433, 1975.
- Trautwein, W. and D.G. Kassebaum: *On the mechanism of spontaneous impulse generation in the pacemaker of the heart.* *J. Gen. Physiol.*, 45:317-330, 1961.
- Tsien, R.W.: *Effect of epinephrine on the pacemaker potassium current of cardiac Purkinje fibers.* *J. Gen. Physiol.*, 64:293-319, 1974.
- Toda, N.: *Participation of calcium and sodium ions in genesis of the chronotropic effect of norepinephrine in isolated rabbit sinoatrial nodes.* *Jap. J. Pharmacol.*, 27:275-284, 1977.
- Vassalle, M.: *Analysis of cardiac pacemaker potential using a "voltage clamp" technique.* *Am. J. Physiol.* 210(6):1335-1341, 1966.
- Verhaeghe, R.H., R.M. Vanhoutte and J.T. Shepherd: *Inhibition of sympathetic neurotransmission in canine blood vessels by adenosine and adenine nucleotides.* *Circ. Res.*, 40:208-215, 1977.
- Verhaeghe, R.H., R.R. Lerenz, M.A. McGrath, J.T. Shepherd and P.M. Vanheutte: *Metabolic modulation of neurotransmitter release-adenosine, adenine nucleotides, potassium, hyperosmolarity and hydrogen ion.* *Federation Proc.*,



37:208-211, 1978.

Wedd, A.M.: *The action of adenosine and certain related compounds on the coronary flow of the perfused heart of the rabbit. J. Pharmacol., Exp. Ther.* 41:355-366, 1931.

Wit, A.L. and P.F. Cranefield: *Effect of verapamil on the sinoatrial and atrioventricular nodes of the rabbit and the mechanism by which it arrests reentrant atrioventricular nodal tachycardia. Circ. Res.*, 35:413-425, 1974.