

Dopamine이 토끼 유두근의 수축력과 활동전압에 미치는 영향

허 인 회 · 박 중 완

중앙대학교 약학대학

(Received November 14, 1988)

Effects of Dopamine on the Contractility and Action Potential of the Rabbit Papillary Muscle

In Hoi Huh and Jong Wan Park

College of Pharmacy, Chung Ang University, Seoul 156-756, Korea

Abstract—In order to clarify the receptor types and mechanisms underlying the positive inotropic effect of dopamine on the mammalian ventricular myocardium, the action potential, its first derivatives and isometric contraction of the rabbit papillary muscle were recorded using a force transducer and glass capillary microelectrodes filled with 3M KCl. The results were as follows; (1) In normal Tyrode solution, the contractile force was increased and duration of action potential was shortened with increments of dopamine concentration (10^{-6} — 10^{-4} M). (2) The dose-response curve was markedly shifted to the right by pretreatment with reserpine (5mg/kg i.p., 24hrs prior to the experiment). (3) In 19mM K^{+} -Tyrode solution, the duration of action potential, maximum rate of rise (V_{max}) of action potential and overshoot were significantly increased with increments of dopamine concentration (10^{-6} — 10^{-4} M). (4) The inotropic effect of dopamine on the rabbit papillary muscle pretreated with reserpine was antagonized by atenolol (10^{-6} M), but not by phentolamine (3×10^{-6} M). (5) In rabbit papillary muscle partially depolarized by 19mM K^{+} -Tyrode solution, slow electrical response (calcium mediated action potential) as well as contraction were restored by dopamine (10^{-4} M); this restoration was blocked by calcium antagonists (3×10^{-5} M $LaCl_3 \cdot 6H_2O$, 3×10^{-6} M diltiazem) or β -adrenoceptor antagonist (3×10^{-6} M atenolol), but not affected by α -adrenoceptor antagonist (10^{-5} M phentolamine, 3×10^{-6} M yohimbine) or vascular dopaminergic receptor antagonist (10^{-5} M haloperidol). The above results may be interpreted as that the positive inotropic effect of dopamine through both direct and indirect action are caused by increase in slow inward current (Ca^{2+} influx into themyocardial cell), and the direct action is mainly due to the stimulation of β -adrenoceptors in the rabbit papillary muscle.

흥분성 세포들은 자극을 받으면 그 막 특성이 일시적으로 변화를 나타내어 활동전압을 일으키는데, 골격근이나 신경의 활동전압과는 달리 심근의 활동전압에 있어서는 탈분극 상태가 상당 시간 지속되는 고원기(plateau)의 특성을 지닌다. 이 시기는 이온들의 내향전류와 외향전류의 복잡한 균형에 의하여 유지되는데^{1,2)} 이들중, 완만내향 전류는 막전압 고정법(voltage clamp technique)등의 방법을 통하여 주로 Ca^{2+} 의 이동에 의하여 일어남이 밝혀졌고³⁾ 흥분-수축 연

결(excitation-contraction coupling) 기전에 중요한 매개 작용을 나타낸다.⁴⁾ 세포막 K^{+} 농도를 높여 막전압을 저분극시켜 Na^{+} 의 이동에 의하여 일어나는 급속내향전류(fast inward current)를 차단하고, Ca^{2+} 에 의해 주도되는 완만내향전류(slow inward current)에 미치는 효과를 보는 것은 근수축에 영향을 주는 Ca^{2+} 의 유입을 관찰하는데 도움을 준다.^{5,6)} 내인성 catecholamine의 하나인 dopamine은 중추신경계 뿐만 아니라 말초 자율신경계에서도 전달물질로 작용함이 알려

졌으며,^{7,8)} 신경 내분비계와 전해질 균형에도 중요한 역할을 한다.^{9,10)} Dopamine의 심장혈관계에 대한 효과는 α, β -adrenaline 수용체와 dopamine 수용체등 각종 수용체를 통하여 나타나고 임상적으로는 shock나 울혈성 심부전증(congestive heart failure)의 치료에 사용한다.¹¹⁾ 저자는 dopamine이 심근에 대해 양성 변력 작용을 나타내므로 매개되는 수용체를 검토하고 완만내향전류에 미치는 효과를 관찰하여 그 기전 일부를 밝히고자 토끼 유두근의 등장성 수축과 활동전압 및 이의 일차 미분값을 기록 분석하였다.

실험 방법

체중 1.5kg 내외의 토끼를 암·수 구별없이 사용하여 후두부를 강타, 실신시킨 후 경동맥을 잘라 실험시키고 심장을 적출하였다. 적출한 심장을 100% O₂로 포화시킨 Tyrode 용액(NaCl 158mM, KCl 4mM, CaCl₂ 2mM, MgCl₂ 1mM, glucose 5mM, HEPES(N-2-Hydroxyethyl-piperazine-N'-2-ethanesulfonic acid) 5mM, pH7.35)이 들어있는 준비용기에 옮겨 심장을 핀으로 고정시키고 방실경계 및 심실중격을 따라 우심실을 절개하여 유두근을 노출시켰고 이때 유두근이 생체내 길이로 유지되도록 판막이 붙어있는

전삭(chodae tendinae)은 자르지 않았다. 우심실 유두근 중 가능한 한 가늘고 전삭이 한개인 유두근(길이 2~3mm, 무게(wet weight) 1~2mg)을 골라 전삭쪽은 장력 변환기(Gould Statham UC3)에 다른 한쪽은 근육 고정기에 가는 명주실로 묶은 후 1시간 정도의 휴식을 취하여 수술 도중에 가해진 손상으로부터 회복시켰다.

35°C로 유지된 용액이 peristaltic pump에 의하여 4ml/min의 속도로 관류되고 있는 용량 2ml의 수평형 실험용기에 유두근 표본을 옮기고 다시 30분 가량 안정시켰다. 자극기(CFP, Stimulator 8173)에서 나온 자극(1Hz, 0.5msec)은 자극분리기(Hi-Med, HG203)를 통하여 근육에 점 자극으로 가해지는데 자극강도를 올리면서 역치 자극을 구하고 이 값의 1.5배로 자극을 계속하며 길이-장력곡선을 얻어 최적 길이를 구하여 그 상태로 실험을 하였다.

약물은 100ml의 Tyrode용액에 0.5ml 이하로 첨가하여 최종농도를 0.5log 단위의 순으로 증가시켰으며 저분극시키기 위하여 사용한 Tyrode 용액은 KCl을 19mM로 하고 그 대신 NaCl을 143mM로 줄여서 이온의 tonicity를 맞추었다.

유리미세전극은 외경 1.2mm, 내경 0.6mm이고 내부에 가는 유리 대롱이 들어있는 borosilicate 유리관(Clark Electromedical Instruments, GC

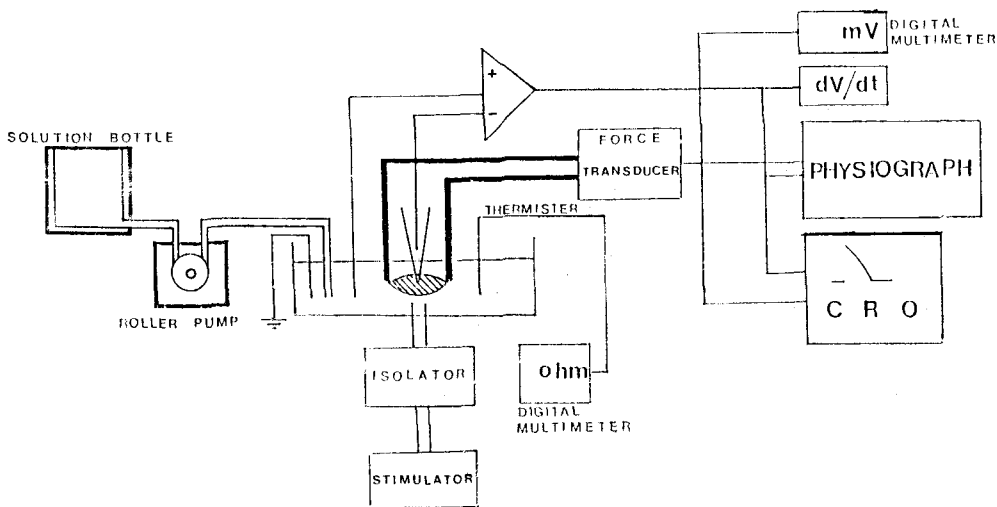


Fig. 1—A schematic representation of experimental instruments for recording isometric contraction and intracellular membrane potential with isolated rabbit papillary muscle preparation

120F-15)을 vertical type electromagnetic puller (Narishige, PF-2)를 사용해서 제작하였고 3M KCl로 채우는 동안 손상되거나 공기방울이 없는 것을 현미경으로 확인하였다. 유리미세전극은 tip 저항을 측정하여 15~25M Ω 인 것만을 사용하였고 활동전압은 입력 임피던스(input impedance)가 10¹² Ω 인 미세전극 전치증폭기(10배)를 통하여, 그리고 활동전압의 최대탈분극속도(\dot{V}_{max})는 function generator (Trio, FG-271)로 표준화한 수직형 전압계(Digital multimeter, Keithley), 음극선관(Cathode Ray Oscilloscope, Tektronix 5113)과 생리기록기(Physiograph, Beckman 511A)에 연결하여 관찰 기록하였다 (Fig. 1).

실험에 사용한 약물은 다음과 같다.

Atenolol (ICI), Diltiazem HCl (SIGMA), Dopamine HCl(SIGMA), Haloperidol(SIGMA), LaCl₃·6H₂O (Fisher scientific company), Phentolamine mesylate(CIBA), DL-propranolol HCl

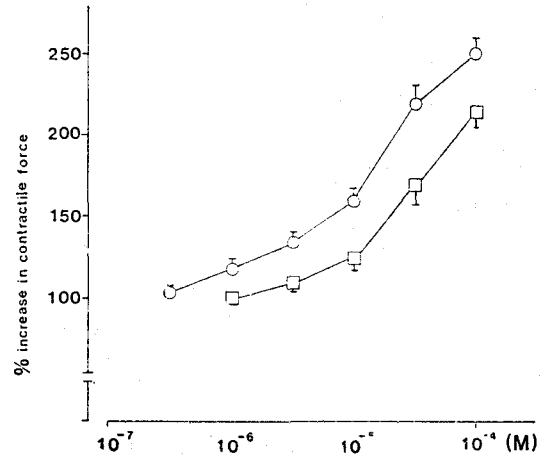


Fig. 2—Effects of reserpine pretreatment (5mg/kg, 24hrs prior to the experiment) on the positive inotropic action of dopamine in the isolated rabbit papillary muscle perfused with normal Tyrode solution
○—○: dopamine
□—□: reserpine pretreatment plus dopamine

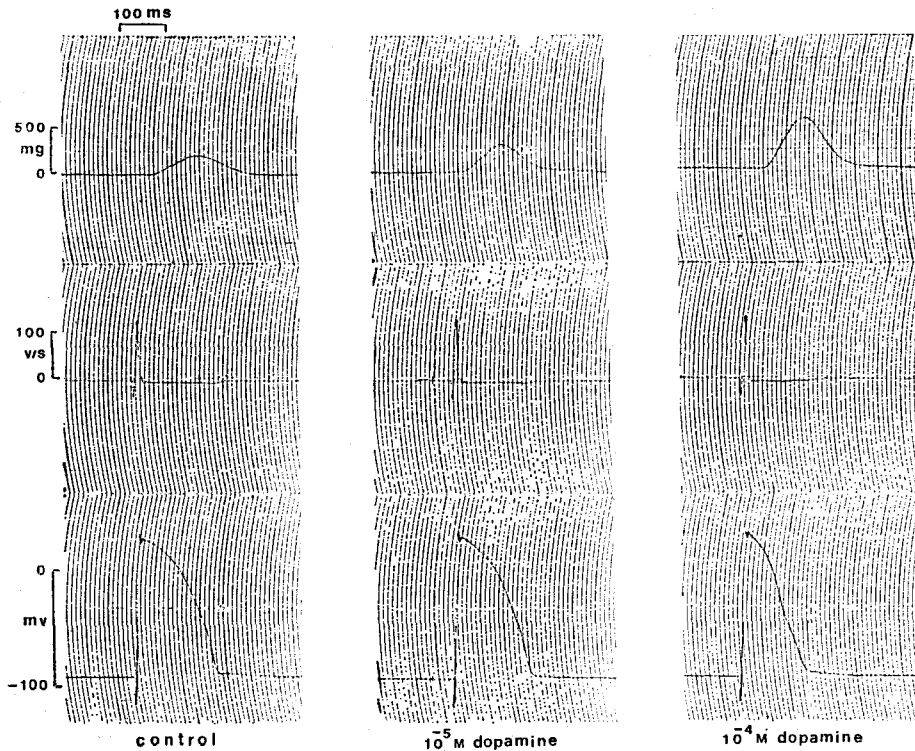


Fig. 3—Simultaneous recordings of stimulus-induced contraction, dV/dt and membrane potential of the isolated papillary muscle perfused with normal Tyrode

(SIGMA), Reserpine(SIGMA), Yohimbine HCl (SIGMA).

실험 결과

Dopamine에 의한 심근 수축력과 활동전압의 변화—정상 Tyrode용액으로 관류한 토끼 유두근 세포에 3M KCl로 채운 유리미세전극을 삽입하여 얻은 안정막 전압은 $-83 \sim -89\text{mV}$, 자극을 주어 활동전압이 발생되었을 때 크기는 $108 \sim 120\text{mV}$, 기간은 $180 \sim 230\text{msec}$ 이었고, 등장성 수축력의 크기는 $0.1 \sim 0.3\text{g}$ 이었다. Dopamine을 첨가하여 10분간 관류한 후 수축력을 대조값에 대한 백분율로 나타내었을 때 $3 \times 10^{-7}\text{M}$ 에서는 $103 \pm 1.5\%$ (평균+표준오차), 10^{-6}M 에서는 $120 \pm 4.8\%$, $3 \times 10^{-6}\text{M}$ 에서는 $135 \pm 5.1\%$, 10^{-5}M 에서는 $160 \pm 8.0\%$, $3 \times 10^{-5}\text{M}$ 에서는 $220 \pm 10.7\%$, 10^{-4}M 에서는 $250 \pm 9.2\%$ 에서 수축력은 용량 의존적으로 증가하였다. 한편 농도 증가에 따른

안정막 전압과 최대 탈분극 속도는 별다른 변화를 보이지 않았으나 활동전압의 기간(90% 재분극될 때까지의 시간)은 $3 \times 10^{-7}\text{M}$ 에서는 $100 \pm 0.4\%$, 10^{-6}M 에서는 $102 \pm 2.0\%$, $3 \times 10^{-6}\text{M}$ 에서는 $98 \pm 1.5\%$, 10^{-5}M 에서는 $96 \pm 1.2\%$, $3 \times 10^{-5}\text{M}$ 에서는 $90 \pm 2.6\%$, 10^{-4}M 에서는 $88 \pm 1.5\%$ 로서 특히 $3 \times 10^{-5}\text{M}$ 과 10^{-4}M 에서는 현저한 감소를 나타내었고 지나치게 전압은 약간 증가하였다(Fig. 2, 3). 실험하기 24시간 전에 reserpine (5mg/kg)을 복강내 주사한 군에서 수축력을 대조값에 대한 백분율로 표시하면 10^{-6}M 에서는 $101 \pm 1.5\%$, $3 \times 10^{-6}\text{M}$ 에서는 $110 \pm 3.3\%$, 10^{-5}M 에서는 $120 \pm 7.2\%$, $3 \times 10^{-5}\text{M}$ 에서는 $170 \pm 10.9\%$, 10^{-4}M 에서는 $215 \pm 10.0\%$ 이었다(Fig. 2).

Reserpine으로 전처리하고 19mM K^+ Tyrode용액으로 저분극시킨 후, 자극빈도 0.5Hz , 자극기간 1msec 에서 자극강도를 변화시켜 역치자극을 구하고 그 자극강도의 1.5배를 가하면서 dopamine에 의한 수축력의 변화를 관찰하였을

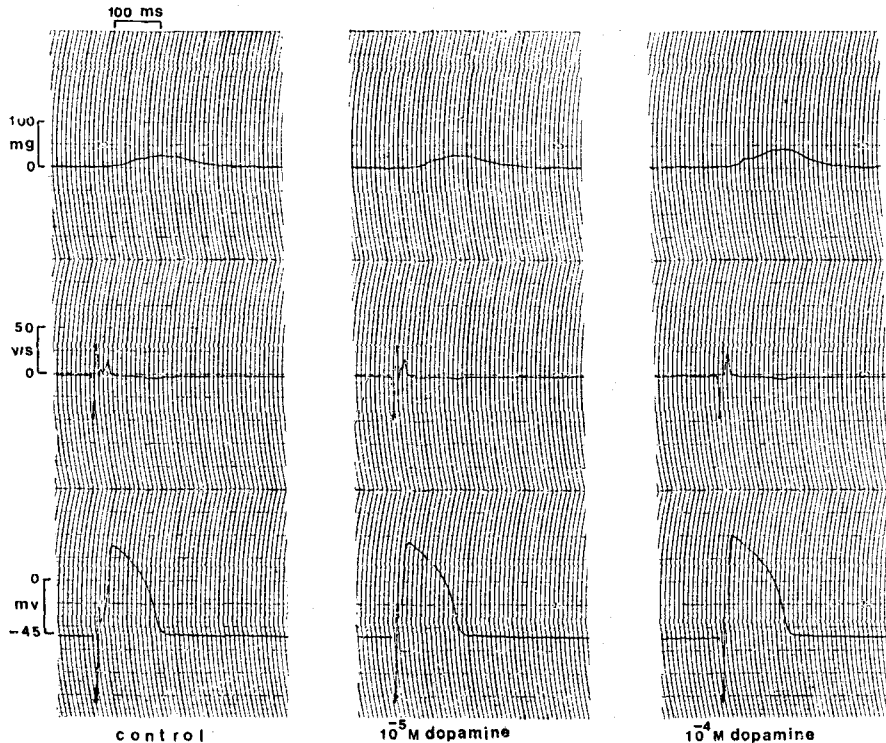


Fig. 4—Simultaneous recordings of stimulus-induced contraction, dV/dt and membrane potential of the isolated papillary muscle perfused with 19mM K^+ Tyrode solution and the preparation was reserpined 24hrs prior to the experiment

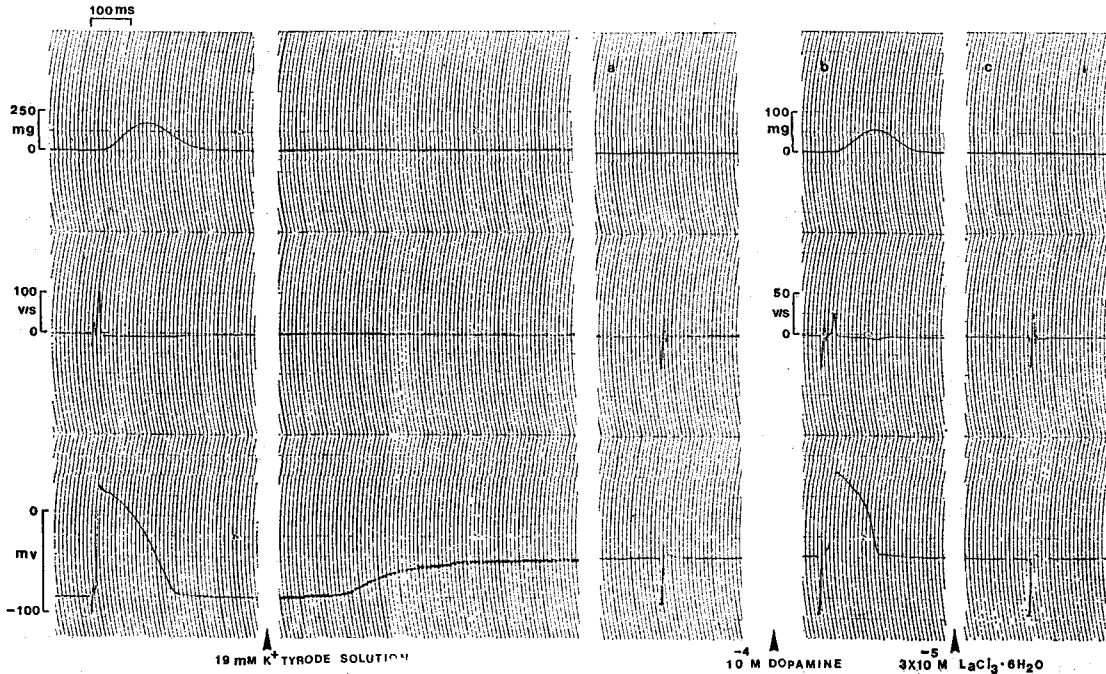
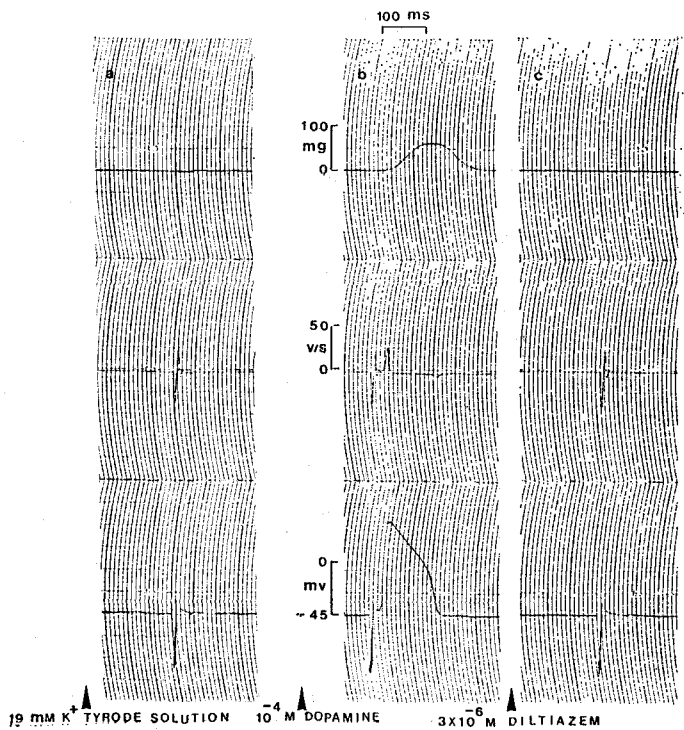


Fig. 5—Effects of La^{3+} on the slow electrical response induced by dopamine in a potassium depolarized preparation and the preparation was reserpinized 24hrs prior to the experiment; (a) depolarization and inexcitability during exposure to K^+ rich medium (b) calcium mediated action potential induced by 10^{-4}M dopamine in K^+ rich medium (c) blockade by $3 \times 10^{-5}\text{M}$ $\text{LaCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ of the dopamine induced response

Fig. 6—Effects of diltiazem on the slow electrical response induced by dopamine in a potassium depolarized preparation and the preparation was reserpinized 24hrs prior to the experiment; (a) depolarization and inexcitability during exposure to K^+ rich medium (b) calcium mediated action potential induced by 10^{-4}M dopamine in K^+ rich medium (c) blockade by $3 \times 10^{-6}\text{M}$ diltiazem of the dopamine induced response



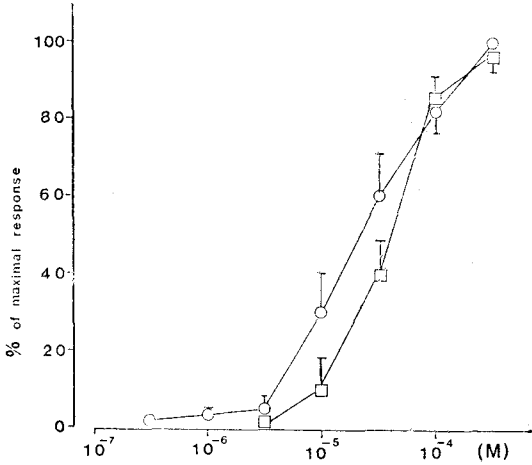


Fig. 7—Effects of phentolamine on the positive inotropic action of dopamine in the isolated rabbit papillary muscle perfused with normal Tyrode solution and the preparation was reserpinized 24hrs prior to the experiment
 ○—○: dopamine
 □—□: 3×10^{-6} M phentolamine plus dopamine

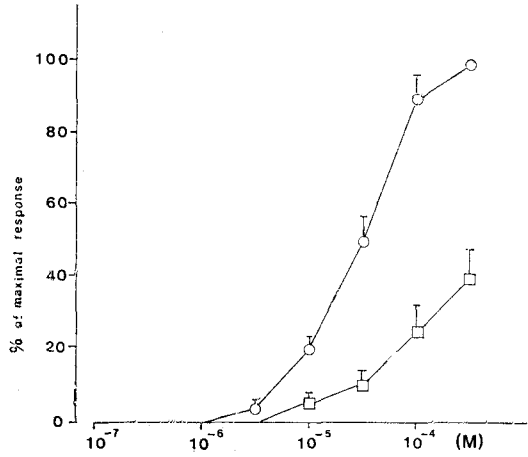
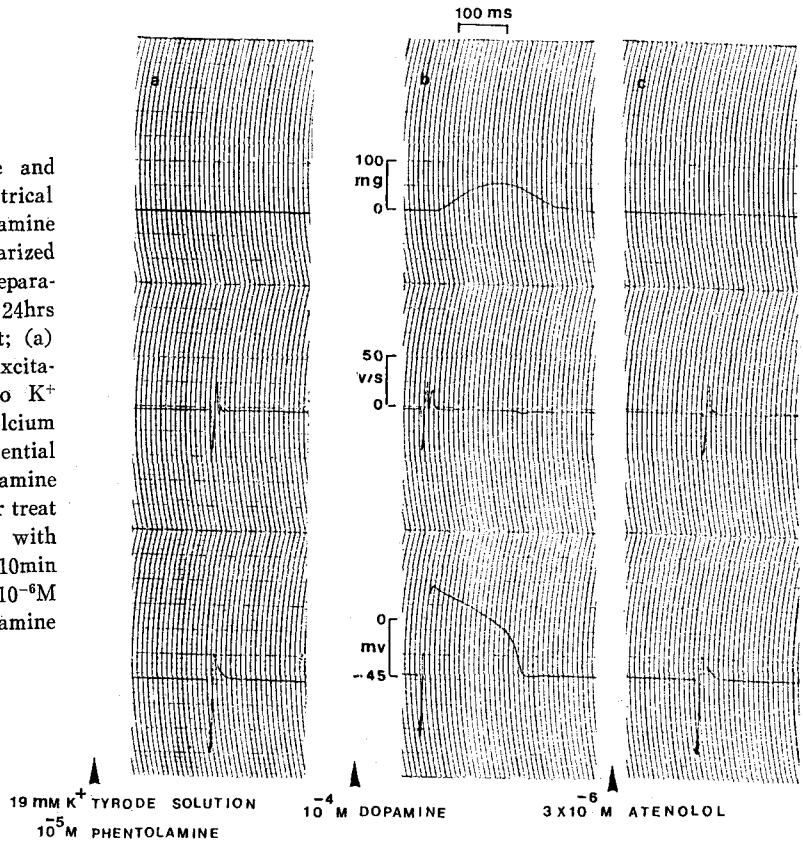


Fig. 8—Effects of atenolol on the positive inotropic action of dopamine in the isolated rabbit papillary muscle perfused with normal Tyrode solution and the preparation was reserpinized 24hrs prior to the experiment
 ○—○: dopamine
 □—□: 10^{-6} M atenolol plus dopamine

Fig. 9—Effects of phentolamine and atenolol on the slow electrical response induced by dopamine in a potassium depolarized preparation and the preparation was reserpinized 24hrs prior to the experiment; (a) depolarization and inexcitability during exposure to K^+ rich medium (b) calcium mediated action potential induced by 10^{-4} M dopamine in K^+ rich medium, after treatment of the preparation with 10^{-5} M phentolamine for 10min (c) blockade by 3×10^{-6} M atenolol of the dopamine induced response



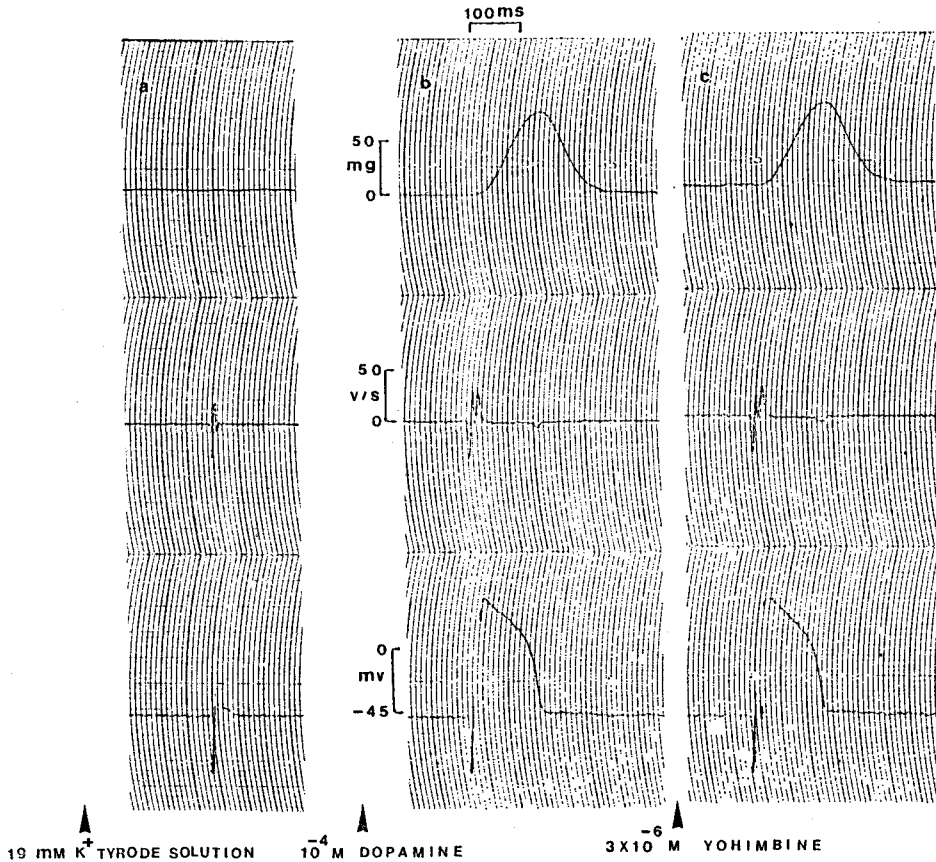


Fig. 10—Effects of yohimbine on the slow electrical response induced by dopamine in a potassium depolarized preparation and the preparation was reserpinized 24hrs prior to the experiment; (a) depolarization and inexcitability during exposure to K^+ rich medium (b) calcium mediated action potential induced by dopamine in K^+ rich medium (c) persistence of the dopamine induced response after treatment with $3 \times 10^{-6}M$ yohimbine

때 정상 Tyrode용액에서의 변화와 유사하였지만 최대 탈분극 속도와 지나치기 전압은 차이를 보였다. 최대 탈분극 속도와 지나치기 전압은 $3 \times 10^{-6}M$ 에서는 $116 \pm 3.5\%$, $105 \pm 2.0\%$, $10^{-5}M$ 에서는 $125 \pm 3.0\%$, $106 \pm 1.5\%$, $3 \times 10^{-5}M$ 에서는 $136 \pm 6.7\%$, $110 \pm 0.7\%$, $10^{-4}M$ 에서는 $150 \pm 5.5\%$, $112 \pm 0.4\%$ 로서 특히, $3 \times 10^{-5}M$ 과 $10^{-4}M$ 에서는 유의성 있는 증가를 나타내었다. 또한 활동전압의 기간(50% 재분극될 때까지의 시간)은 $3 \times 10^{-6}M$ 에서는 $108 \pm 2.5\%$, $10^{-5}M$ 에서는 $110 \pm 3.8\%$, $3 \times 10^{-5}M$ 에서는 $111 \pm 2.0\%$, $10^{-4}M$ 에서는 $117 \pm 4.1\%$ 로 연장되었다((Fig. 4).

Dopamine에 대한 칼슘길항제의 영향—세포

막에 존재하는 Ca^{2+} -channel를 억제하는 물질 즉완만 내향전류를 선택적으로 차단하는 무기물질 La^{3+} 과 유기물질 diltiazem을 사용하여 reserpine으로 전처리한 토끼 유두근 표본에서 dopamine에 대한 칼슘길항제의 영향을 보았다. 19 mM K^+ Tyrode용액으로 관류하면 자극을 주거나 주지않거나 안정막 전압은 $-45mV$ 전후로 일정하게 유지되었고 이 상태에서 자극빈도 0.5 Hz, 자극기간 1msec에서 자극강도를 변화시켜 역치자극을 구하고 그 자극강도의 0.6배를 가하면서 $10^{-4}M$ dopamine을 투여하면 수분내에 활동전압과 수축력이 회복되었고 이 반응은 $3 \times 10^{-5}M$ $LaCl_3 \cdot H_2O$ 와 $3 \times 10^{-6}M$ diltiazem에 의하

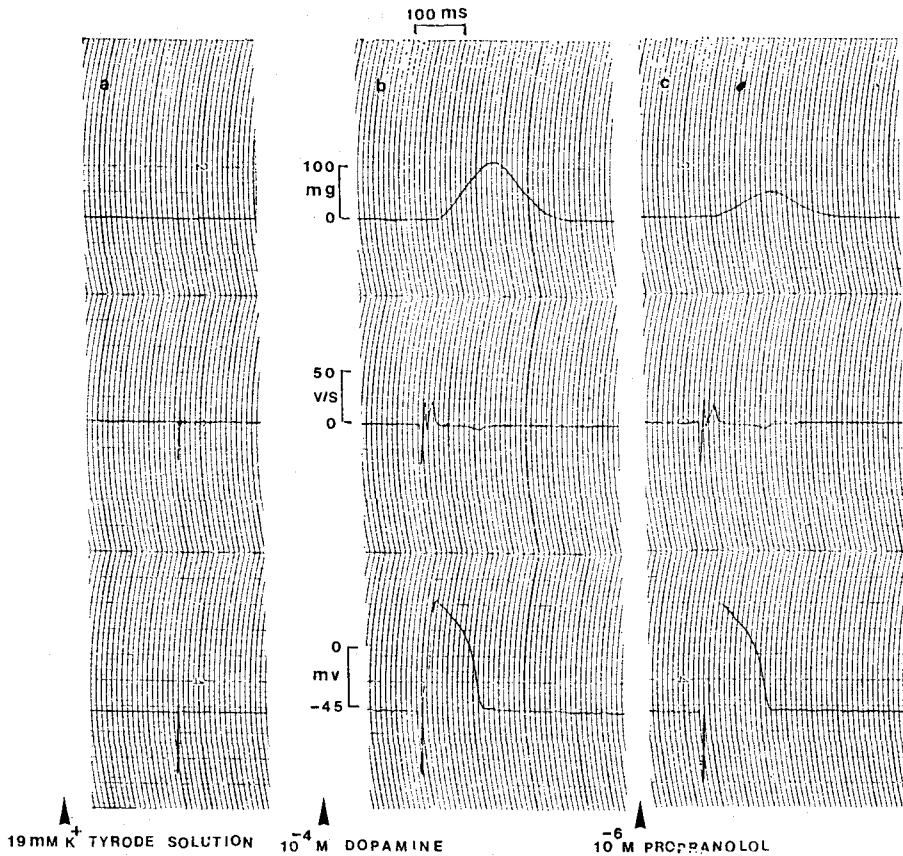


Fig. 11—Effects of propranolol on the slow electrical response induced by dopamine in a potassium depolarized preparation and the preparation was reserpinized 24hrs prior to the experiment; (a) depolarization and inexcitability during exposure to K^+ rich medium (b) calcium mediated action action potential induced by dopamine in K^+ rich medium (c) attenuation of the dopamine induced response after treatment with $10^{-6}M$ propranolol

여 곧 차단되었다(Fig. 5, 6).

Dopamine에 대한 α, β -adrenaline 및 dopamine 수용체 길항제의 영향—Dopamine의 심근에 대한 직접작용을 관찰하기 위해서 reserpine을 전처리한 토끼 유두근 표본에서 dopamine에 대한 phentolamine의 영향을 보았다. 정상 Tyrode 용액에 dopamine을 첨가 관류하여 최대 반응을 구한 후 30분간 정상 Tyrode용액으로 관류 회복시켰다. 이어서 dopamine과 phentolamine을 첨가 관류하여 얻은 수축력을 최대 반응에 대한 %로 나타내었다. Dopamine의 pD_2 값은 4.6 ± 0.35 이고, phentolamine 첨가시 dopamine의 pD_2 값은 4.3 ± 0.21 로서 유의성이 없었다. 즉

dopamine의 심근에 대한 양성 변력 작용은 phentolamine에 의해 길항되지 않았다(Fig. 7). 저분극시키고 $10^{-5}M$ phentolamine으로 10분간 관류한 후 역치 이하로 자극을 주면서 $10^{-4}M$ dopamine을 투여하면 곧 활동전압과 수축력이 회복되었고, 이 반응은 $3 \times 10^{-6}M$ atenolol에 의해 차단되었다(Fig 9). 한편 $10^{-4}M$ dopamine으로 회복된 활동전압과 수축력은 α_2 -adrenaline 수용체 길항제인 $3 \times 10^{-6}M$ yohimbine에 의해 영향을 받지 않았다(Fig. 10). β_1 -adrenaline수용체 길항제인 atenolol은 dopamine에 대한 용량-수축 반응 곡선을 오른쪽으로 크게 이동시켰고(Fig. 8), $19mM$ K^+ Tyrode-용액에서 dopam-

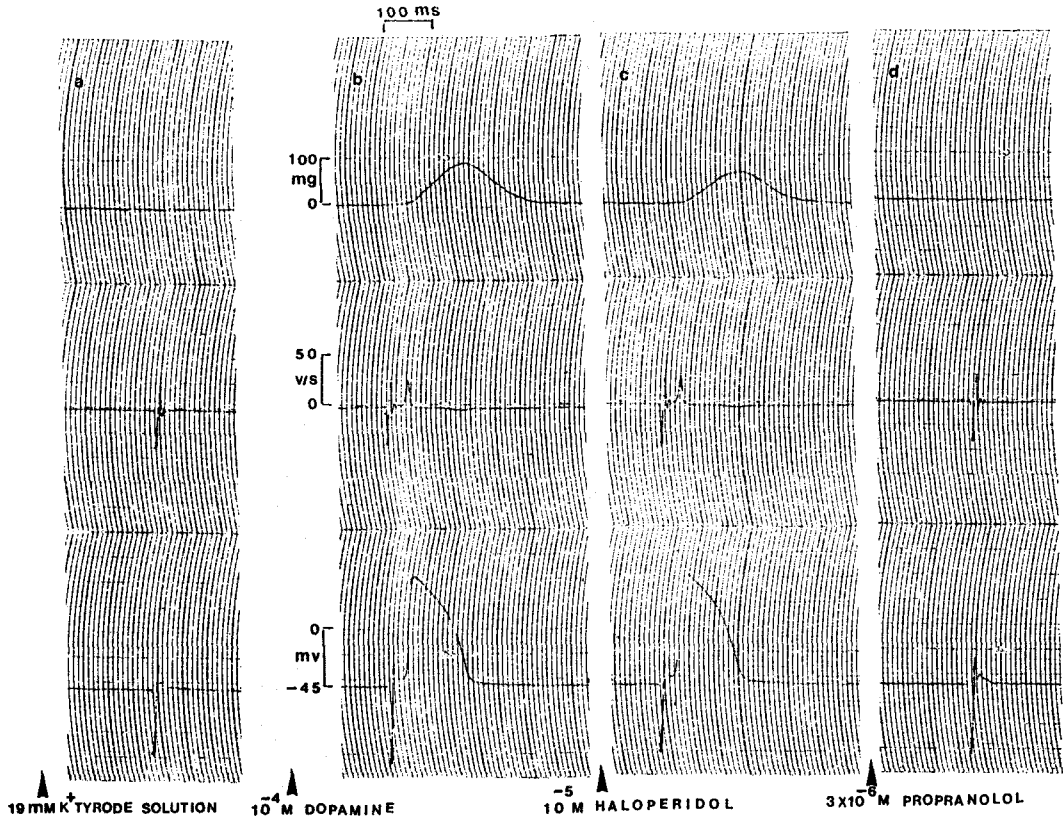


Fig. 12—Effects of haloperidol and propranolol on the slow electrical response induced by dopamine in a potassium depolarized preparation and the preparation was reserpinized 24hrs prior to the experiment (a) depolarization and inexcitability during exposure to K^+ rich medium (b) calcium mediated action potential induced by $10^{-4}M$ dopamine in K^+ rich medium (c) persistence of the dopamine induced response after treatment with $10^{-5}M$ haloperidol (d) blockade by $3 \times 10^{-6}M$ propranolol of the dopamine induced response

ine으로 회복된 활동전압과 수축력은 β -adrenaline수용체 길항제인 $10^{-6}M$ propranolol을 5분간 관류하였을 때 크게 억제되었다(Fig. 11). Dopamine 수용체 길항제인 haloperidol을 15분간 관류하였을 때 dopamine으로 회복된 활동전압과 수축력은 영향을 받지않았으나, 이어서 $3 \times 10^{-6}M$ propranolol을 첨가한 용액을 5분간 관류하였을 때 이 반응은 차단되었다(Fig. 12).

고 활

심근세포의 활동전압은 시간적으로 제일 먼저 일어나는 Na^+ 에 의한 빠른 탈분극 시기가 있으며 이 Na^+ 통로는 tetrodotoxin에 의해 차단이

가능하며 이어서 빠르고 잠시동안 진행되는 재분극 시기가 있고 심근세포 활동전압의 대부분을 차지하는 고원기가 계속되는데 이때 Ca^{2+} 에 의한 완만내향전류는 세포내 칼슘저장고를 자극하여 수축에 필요한 칼슘을 유리시키는 기전을 통하여 심근의 양성 변력작용에 중요한 역할을 하고 있다. 완만내향전류에 의한 고원기는 이온들의 이동 방향의 합이 세포 밖으로 향하게 되면 재분극이 시작되는데 이는 고원기의 유지전류인 완만내향전류의 비활성화, K^+ 의 직선적 전도도로 예측된 것보다 훨씬 적은 크기의 전류를 보이는 내향성 변칙 조정(inward going anomalous rectification) 및 외향성 변칙 조정(outward going delayed rectification)에 의한 것이다, 그

러나 활동전압 기간중 세포막에서의 각종 이온들에 대한 전도도나 이에 따르는 이온들의 전류에 대해서는 아직도 불분명한 점이 많다.¹²⁾ 세포내 칼슘저장고로서 근장그물(sarcoplasmic reticulum)의 중요성은 인식되어 있으나 mitochondria나 근막(sarcolemma) 자체도 무시할 수 없을 뿐만 아니라¹³⁾ 근장그물에서도 부위에 따르는 기능의 차이는 아직 밝혀진 바 적다.¹⁴⁾

심근과 같이 많은 세포가 모인 조직에서는 모든 세포를 동일한 막전압으로 균일하게 고정시킬 수 없기 때문에 세포막을 통한 이온들의 전류를 재는데 많은 문제점들이 제시되어 왔으나¹⁵⁾ 세포밖 K^+ 농도를 올려 저분극시키면 거의 모든 세포를 동일한 막전압으로 유지할 수 있어 완만내향전류를 관찰하기에 적당한 방법으로 평가되고 있다.¹⁶⁾

심근의 α -adrenergic receptor agonist는 cyclic AMP와 관계없이 칼슘이온에 대한 막투과성을 변화시키고,^{17,18)} β -adrenergic receptor agonist는 세포내 cyclic AMP 농도를 증가시키는데,^{19, 20)} 이는 세포막을 통한 칼슘이온 유입의 증가 및 troponin과 칼슘이온과의 반응성 증가와 관련이 있어²¹⁾ 심장에서 inotropic effect를 나타내며, 신경조직에서는 specific dopamine receptor를 자극하면 cyclic AMP 농도가 증가한다.²²⁾

비교적 고농도(3×10^{-5} 또는 $10^{-4}M$)의 dopamine을 함유한 정상 Tyrode 용액을 관류하면 토끼 유두근 세포의 활동전압기간은 현저한 감소를 나타낸 바 이는 세포막을 통한 Ca^{2+} 전류의 크고 작은 사실 자체가 어떤 연결로 세포막의 K^+ 내향성 변칙 조절을 증가시켜서 재분극이 촉진되거나²³⁾ 또는 세포밖에서 세포속으로 칼슘전류가 증가하고 그 결과로 세포속의 Ca^{2+} 농도가 커지고 이것이 다시 K^+ 의 외향성 지연 조절을 촉진시켜 재분극이 빨리 일어난다²⁴⁾는 설명으로 가능하다.

Reserpine을 전처치한 군에서 dopamine에 대한 용량-수축 반응 곡선은 오른쪽으로 크게 이동하였는데, 이는 dopamine의 간접작용으로 신경말단에서 noradrenaline을 유리시키기 때문이며,^{25,26)} 직접작용을 관찰하기 위해서 reserpine

을 전처치한 토끼에서 적출한 유두근 표본을 19 mM K^+ Tyrode 용액으로 저분극시켰을 때 dopamine의 투여로 활동전압기간의 연장과 더불어 활동전압의 크기, 특히 지나치기 전압(overshoot) 및 최대 탈분극 속도(\dot{V}_{max})가 증가하는데 이는 활동전압의 크기와 최대 탈분극 속도를 Ca^{2+} 내향전류 혹은 Ca^{2+} 전도도(conductance)의 한 척도로 삼을 수 있다²⁷⁾는데 비추어 일차적으로는 세포막을 통한 Ca^{2+} 이동량을 증가시키는데 있다고 보겠다.

La^{3+} 은 회토류 원소로서 수화되지 않은 원자의 반경이 Ca^{2+} 과 비슷하고 Ca^{2+} 전류의 중요공급원인 세포표면의 음하전을 먹고 있는 기저층(basement coat)에서 음하전과의 높은 친화력 때문에 Ca^{2+} 과 상호교환되어 Ca^{2+} 의 세포막을 통한 이동이 감소된다.²⁸⁾ Diltiazem 역시 심근세포에서 완만 내향전류를 선택적으로 차단하여 심근 수축력을 감소시키는 작용이 알려져 고혈압 치료에 널리 사용되고 있다.²⁹⁾ 저분극시킨 유두근 표본에서 회복된 활동전압과 수축력은 dopamine이 자극에 대한 역치를 낮추어 나타난 것으로 생각되며, 그후 사라진 활동전압과 수축은 칼슘길항제에 의한 완만 내향전류의 차단에 기인한 것으로 보인다.

Phentolamine은 dopamine에 대한 용량-수축 반응에 별 영향을 미치지 않았고, 저분극시킨 표본에서 phentolamine을 10분간 전처치한 경우에도 dopamine을 투여하면 수분내에 활동전압과 수축력이 회복되었고 atenolol에 의해서 차단되었다. 또한 dopamine에 대하여 yohimbine이 영향을 주지 못한 것은 dopamine의 직업작용이 β -adrenaline 수용체를 통해서 나타난다는 것을 간접적으로 암시하며³⁰⁾ 반면에 atenolol은 dopamine에 대한 용량-수축 반응곡선을 오른쪽으로 크게 이동시켰으며 propranolol은 dopamine에 의해 증가된 완만 내향전류를 현저히 억제시킨 것은 위의 사실을 뒷받침하여 준다.

Dopamine은 심장, 장간막, 관상동맥 등의 혈관 dopamine 수용체(type D_1)를 통하여 혈관 확장작용을 나타낸다.^{31,32)} D_1 -수용체 길항제인 haloperidol을 사용한 경우 dopamine에 대하여

영향을 미치지 못하였는 바 이는 specific dopamine 수용체 길항제인 pimozide와 유사한 결과이다.³³⁾ 그러나 dopamine이 심장 dopamine 수용체와 결합하고³⁴⁾ dopamine 길항제의 증추와 말초 dopamine 수용체에 대한 반응이 다르다³⁵⁾는 점을 감안할 때 심장의 dopamine 수용체를 통하여 작용을 일부 나타낸다는 점을 배제할 수는 없다.

결 론

Dopamine이 심근에 대해서 수축력을 증가시키는 양성 변력 작용을 나타내는 바, 그 기전의 일부를 밝히고자 토끼 유두근을 대상으로 장력 변환기와 3M KCl을 채운 유리미세전극을 사용 등장성, 수축과 활동전압 및 이의 일차 미분값을 측정하여 다음과 같은 실험결과를 얻었다.

1. 정상 Tyrode용액에서 dopamine의 농도 (10^{-6} — 10^{-4} M) 증가에 따라 수축력은 증가되었고 활동전압 기간(90% 재분극)은 감소되었다.

2. Reserpine을 전처치시 dopamine에 대한 용량-수축 반응 곡선은 현저히 오른쪽으로 이동되었다.

3. 19mM K⁺ Tyrode 용액에서 dopamine(10^{-6} — 10^{-4} M)은 활동전압 기간(50% 재분극), 최대 탈분극 속도 및 지나치기 전압의 유의성 있는 증가를 나타내었다.

4. Reserpine을 전처치한 토끼 유두근에 대한 dopamine의 양성변력 작용은 3×10^{-6} M phentolamine에 의해서 길항되지 않았으나 10^{-6} M atenolol에 의해서는 길항되었다.

5. 저분극된 토끼 유두근의 활동전압과 수축력은 10^{-4} M dopamine으로 회복되었고, 이는 칼슘길항제 (3×10^{-5} M LaCl₃·6H₂O, 3×10^{-6} M diltiazem)과 β -adrenaline 수용체 길항제 (3×10^{-6} M atenolol)에 의해 차단되었으나, α -adrenaline 수용체 길항제 (10^{-5} M phentolamine, 3×10^{-6} M yohimbine)와 dopamine 수용체 길항제 (10^{-5} M haloperidol)에는 영향을 받지 않았다.

이상의 실험결과로 보아 토끼 유두근에서 dopamine은 직접작용과 간접작용으로 칼슘이온

전류(완만내향전류)를 증가시켜 양성 변력작용을 나타내는데 직접작용은 주로 β -adrenaline수용체를 통해서 나타난다고 생각된다.

문 헌

- 1) Fozzard, H.A. and W.R. Gibbons: Action potential and contraction of heart muscle, *Am. J. Cardiol.* 31, 182 (1973).
- 2) Beeler, G.W. and Reuter: Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers. *J. Physiol.* 268, 177 (1977).
- 3) Morad, M. and Y. Goldman: Excitation-contraction coupling in the heart muscle membrane control of development of tension. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 27, 257 (1973).
- 4) Langer, G.A.: Heart; excitation-contraction coupling, *Ann. Rev. Physiol.* 35, 55 (1973).
- 5) Tritthart, H., Volkman, R., Weiss, R., and Eibash, H.: The interrelationship of calcium-mediated action potentials and tension development in cat ventricular myocardium, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 8, 249 (1976).
- 6) Inui, J. and Imamura, H.: Restoration by histamine of calcium-dependent electrical and mechanical response in the guinea-pig papillary muscle partially depolarized by potassium, *Nunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 92A, 261 (1976).
- 7) Thorner, M.O.: Dopamine is an important neurotransmitter in the autonomic nervous system, *Lancet* 22, 662 (1975).
- 8) Lackovic, A. and Neff, N.H.: Evidence that dopamine is a neurotransmitter in peripheral tissues, *Life Sci.* 32, 1665 (1983).
- 9) Goldberg, L.I., Volkman, P.H., Kohli, J.D.: A comparison of the vascular dopamine receptor with other dopamine receptors, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 18, 75 (1978).
- 10) Lee, M.R.: Dopamine and the kidney, *Clin. Sci.* 62, 439 (1982).
- 11) Goldberg, L.I.: Cardiovascular and renal actions of dopamine; Potential clinical applications, *Pharmacol. Rev.* 24, 1 (1972).

- 12) Noble, D.: *Calcium Current and the Initiation of Contraction*, The initiation of the heartbeat, 64 (1979).
- 13) Philipson, K.D., Bers, D.M., Nishimoto, A.Y., and Langer, G.A.: Binding of Ca^{2+} and Na^+ to sarcoplasmic membranes; relation to control of cardiac myocardial contractility, *Am. J. Physiol.* 238 (Heart Circ. Physiol. 7), 373 (1980).
- 14) Edman, K.A.P., and Johnson, M.: The contractile state of rabbit papillary muscle in relation to stimulation frequency, *J. Physiol.* 254, 565 (1976).
- 15) Johnson, E.A. and M. Lieberman: Heart; Excitation and contraction, *Ann. Rev. Physiol.* 33, 479 (1971).
- 16) Schneider, J.A. and Sperelakis, N.: Slow calcium and sodium responses induced by isoproterenol and methylxanthines in isolated perfused guinea pig hearts exposed to elevated potassium, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 7, 249 (1975).
- 17) Brodde, O.E., Motomura, S. and Schümann, H.J.: Does the positive inotropic effect of phenylephrine evoked by alpha-adrenoceptor stimulation influence the cyclic 3'5'-AMP and/or-GMP level in the isolated rabbit ventricular strips? *Arch. Pharmacol.* 294, R72 (1976).
- 18) Hagino, Y. and Shigei, T.: Effect of adrenergic agonists on the cyclic AMP level in the liver and heart from normal and hypothyroid rats, *Jap. J. Pharmacol.* 26, 535 (1976).
- 19) Kukovetz, W.R. and Pösch, G.: *The positive inotropic effect of cyclic AMP Adv. in Cyclic Nucleotide Res.*, Edited by Greengard, P., Paoletti, R. and Robison, G.A. 1, 261, Raven press, New York (1972).
- 20) Yao, L.F., K.M. MacLeod, and I.H. McNeill: Ca^{2+} -dependence of positive inotropic responses of guineapig isolated cardiac preparations to cAMP-generating and cAMP-independent agonists, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 62, 105 (1984).
- 21) Fabiato, A. and Fabiato, F.: Calcium release from the sar, coplasmic reticulum, *Circ. Res.* 40, 119 (1977).
- 22) Keibian, J.W. and Greengard, P.: Dopamine-sensitive adenylyl cyclase: Possible role in synaptic transmission, *Science* 174, 1346 (1971).
- 23) Kass, R.S. and Tsien, R.W.: control of action potential duration by calcium ions in cardiac Purkinje fibers, *J. Gen. Physiol.* 67, 599 (1976).
- 24) Isenberg, G.: Is potassium conductance of cardiac Purkinje fibers controlled by $(Ca^{2+})_i$?, *Nature* 235, 273 (1975).
- 25) Chiba, S.: Pharmacological analysis of dopamine action on the isolated dog atrium, *Tohoku J. Exp. Med.* 115, 355 (1975).
- 26) Endoh, M., Schümann, H.J., Krappitz, H., Hillen, B. Alpha-adrenoceptors mediating positive inotropic effects of structure-activity relationship of sympathomimetic amines, *Jap. J. Pharmacol.* 26, 179 (1976).
- 27) Earm, Y.E.: Effect of calcium, lanthanum and manganese ions on the slow inward current and contraction in the potassium depolarized rabbit papillary muscle, *The Seoul J. Med.* 19, 15 (1978).
- 28) Weiss, G.B.: Cellular pharmacology of lanthanum, *Ann. Rev. Pharmacol.* 14, 343 (1974).
- 29) Nakajima, H., Hoshiyama, M., Yamashita, K., and Kiyomoto, A.: Effect of diltiazem on electrical mechanical activity of isolated cardiac ventricular muscle of guinea-pig, *Jap. J. Pharmacol.* 25, 389 (1979).
- 30) Mugelli, A., Ledda, F., Mantelli L., Torrini, M. and Maccioni T.: Studies on the positive inotropic effect of dopamine in the Guinea-pig heart, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 301, 49 (1977).
- 31) Schuelke, D.M., Mark, A.L., Schmid, P.G. and Eckstein, J.W.: Coronary vasodilatation produced by dopamine after adrenergic blockade, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 176, 320 (1971).
- 32) Goldberg, L.I., Volkman, P.H., Kohli, J.D.: A comparison of the vascular dopamine receptor with other dopamine receptors, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 18, 57 (1978).
- 33) Motomura, S., Brodde, O.E. and Schümann, H.J.: No evidence for involvement of dopaminergic receptors in the positive inotropic action

- of dopamine on the isolated rabbit papillary muscle, *Jap. J. Pharmacol.* 28, 145 (1978).
- 34) Maurizio Sandrini, Augusta Benelli and Mario Baraldi. Dopamine receptors in the guinea-pig heart. A Binding study, *Life Sci.* 35, 1839 (1984).
- 35) Pendleton, R.G., and Settler, P.E.: Peripheral cardiovascular dopamine receptors, *Gen. Pharmacol.* 8, 1 (1977).