

흰쥐 심방근에서의 Purinergic 수용체의 특성

전남대학교 의과대학 약리학교실

김 재 하

= Abstract =

Characterization of Purinergic Receptors in Rat Atrium

Jae Ha Kim

Department of Pharmacology, Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea

In rat atrium the characteristics of purinergic receptors were investigated by observing the effects of some purinergic receptor agonists and antagonists on action potential and contractile force.

The statistically significant effects of ATP ($10^{-6} \sim 10^{-3}$ M) and adenosine ($10^{-6} \sim 10^{-3}$ M) on normal action potential characteristics were a dose-dependent shortening of action potential duration (APD_{90}) by both agents and hyperpolarization by ATP (10^{-4} , 10^{-3} M). CPA ($10^{-8} \sim 10^{-4}$ M), an A_1 adenosine receptor agonist, shortened APD_{90} markedly in a dose-dependent manner and these effects were almost abolished by DPCPX (10^{-6} M), an A_1 adenosine receptor antagonist, but not affected by DMPX (2×10^{-6} M), an A_2 adenosine receptor agonist. On the other hand, CGS 21680 ($10^{-7} \sim 10^{-4}$ M), an A_2 adenosine receptor agonist, elicited a slight shortening of APD_{90} and these effects were inhibited by DPCPX but persisted in the presence of DPMX. Adenosine ($10^{-6} \sim 10^{-4}$ M) decreased the basal contraction of atrial muscle in a dose-dependent manner and these effects were not inhibited by DMPX but by DPCPX.

These results suggests that purinergic receptor agonists depress the cardiac activity by a shortening of action potential duration and this effect is mostly mediated by A_1 adenosine receptors in rat atrium.

Key Words: Purinergic receptor, Action potential, Contractile force

서 론

Adenosine이 대뇌피질에서, 중간 대사물질로서 의 역할과는 별도로, 뚜렷한 효과를 일으키고 이러한 효과가 methylxantine에 의해서 억제된다는 사실이 Sattin과 Rall(1970)에 의해서 처음으로

제시된 이래 세포막에서의 nucleoside 수용체에 관한 연구가 활발히 진행되어 오고 있다. 또한 다른 purine, 특히 ATP(adenosine triphosphate) 같은 nucleotide도 세포기능에 있어서 중요한 역할을 한다는 사실들이 밝혀지고 있다(Burnstock, 1972; Stone, 1989).

Purinergic 수용체는 작용하는 작동제의 종류에

따라 크게 두종류로 나뉘어지는데, Burnstock (1978)은 adenosine같은 nucleoside가 작동제로 작용하는 수용체를 P_1 , ATP같은 nucleotide가 작동제를 작용하는 수용체를 P_2 라고 명명하였다. 이러한 수용체 분류방법에는 다소의 논란이 있지만 현재는 대체로 받아들여지고 있다. 또한 Londos와 Wolff(1977)는 P_1 -수용체를 다시 adenylylase의 활성을 억제하는 R_i 와 자극하는 R_a 수용체로 세분하였고 Van Calcar등(1979)은 adenylylase 활성억제 수용체를 A_1 , 자극 수용체를 A_2 라고 명명하였다. 여기에 덧붙여 Riveiro와 Sebastiao(1986)는 adenylylase와는 무관하고 칼슘통로와 관련이 있는 A_3 -수용체가 있다고 하였다. 지금까지의 연구에 의하면 A_1 및 A_2 -수용체는 대부분의 조직에서 서로 상이한 효과를 증대하는 것으로 알려져 있다. 즉 A_2 -수용체는 관상동맥을 포함하는 대부분의 혈관에서 이완반응을 일으켜 혈압을 감소시키는 adenosine의 작용과 밀접한 관련이 있고, 반면에 A_1 -수용체는 많은 신경말단에서의 억제작용과 심장에서의 부 변력효과(negative inotropic effect)를 일으키는 작용과 관련이 있다고 알려져 있다. 따라서 전자의 경우인 A_2 -수용체에 특이적으로 작용하는 작동제는 혈관 질환이나 고혈압 그리고 관상동맥질환의 치료에 쓰여질 수가 있다.

또한 purinergic 수용체의 작동제들인 adenosine과 ATP가 정상동물의 심장에서 전기생리학적 효과를 일으킨다는 사실은 오래전부터 알려져왔다. 즉 방실전도 속도의 감소(Urthaler와 James, 1972), 활동전위기간의 단축(Hollander와 Webb, 1957) 그리고 catecholamine의 전기생리학적 효과의 변조(Rardon과 Bailey, 1984)등이 밝혀져 있다. 한편 체내의 정상대사물질인 adenosine은 저산소증, 심근경색 또는 교감신경항진같은 병적인 상태에서 심근세포들로부터의 분비가 증가되며(Clemo등, 1986; Sparks등, 1986), Boachie-Ansah등(1989)은 이렇게 분비된 adenosine이 심근허혈성 부정맥으로부터 심장을 보호한다고 하였다. 임상적으로는 adenosine이 방실전도를 느리게

하여 갑자기 출현하는 심방성빈맥의 치료에 시험적으로 사용되어 오고 있으나(DiMarco등, 1983). 이러한 항부정맥 효과에 대한 세포수준에서의 작용기전은 알려져 있지 않다. 이와는 달리, 사람에게 있어서 심방근에 대한 purinergic 수용체들의 작용은 활동전위 기간을 단축시켜 결과적으로 불응기간을 짧게 함으로써 오히려 심방부정맥을 심화시킨다는 보고도 있다(Haines등, 1988; Lerman등, 1989).

본 연구에서는, 이와같이 다양한 효과를 내는 purinergic 수용체의 심장에서의 역할과 특성을 보다 명확히 하기 위하여 P_2 수용체 작동제인 ATP와, P_1 -수용체 작동제인 adenosine 그리고 몇 가지 특이적인 P_1 subtype 수용체의 작동제 및 길항제들이 흰쥐 심방근의 전기생리학적 현상과 수축력에 어떻게 영향을 미치는지를 관찰하였다.

재료 및 방법

후두부 타격으로 실신시킨 흰쥐(체중 200~250 g)의 심장을 절개하여 좌심방을 분리해 낸 다음 이것을 4×2 mm의 절편으로 만들어 Tyrode액(조성: NaCl 131 mM, NaHCO₃ 18 mM, KCl 5.4 mM, NaH₂PO₄ 1.8 mM, MgCl₂ 0.5 mM, CaCl₂ 1.8 mM, Dextrose 5.5 mM, 95% O₂-5% CO₂ 혼합가스를 bubbling시켜 pH=7.4 되게하고 온도는 유리 열 교환기를 이용하여 37°C로 유지)을 8 ml/min의 속도로 관류시킨 밑바닥이 silastic으로 된 bath에 넣어 놓는다. 약 1시간이 경과한 후 조직이 안정되면 수축력을 측정하기 위하여 심방근 절편을 bath의 silastic base에, 한쪽 끝은 마이크로핀으로 고정하고 다른 한쪽 끝은 silver wire(지름 0.01 mm)로 묶어 isometric force transducer(Gould metrigram)에 연결하여 수축력을 recorder(Gould 2400)에 기록하였다(초기 부하는 0.5 g). 수축력의 변동은 대조군치의 basal 수축력에 대한 실험군치의 % 변동치로 표시하였다. 활동전위는, Microelectrode puller(Stoelting Co.)를 이용하여 뽑은후 3 M KCl을 넣은 glass microelec-

trode(DC 저항 10~30 M Ω)를 micromanipulator (Brinkmann 3 axis)를 이용하여 세포내에 찔러 넣고, 막전위를 electrometer(WPI S707A)를 통하여 oscilloscope(Tektronix 5113)와 polaroid 사진기로 촬영하였다.

활동전위로부터 측정된 변수는, 최대 이완기 전위(maximum diastolic potential, MDP; mV), 활동전위 폭(action potential amplitude, APA; mV), 90% 재분극시까지의 활동전위 기간(action potential duration, APD₉₀; msec), overshoot(OS; mV) 그리고 phase 0 탈분극의 최대상승속도(dv/dt_{max}; V/sec)이었다. dv/dt_{max}는 electrometer의 활동전위 출력신호를 미분증폭기(differentiator amplifier; 실험실에서 제작)에 연결하여 정량화한다음 oscilloscope상에서 측정하였다.

활동전위를 유도하기 위한 표본의 자극은 자극기(Grass S48)에 연결한 bipolar silver electrode (지름 0.1 mm)를 이용하여 1.5 Hz, 1 msec 기간의 구형파를 역치 전압의 두배로 전기자극하였다.

실험에 사용한 약물 중에서, adenosine triphosphate(ATP; Sigma)와 adenosine(Sigma)은 증류수에 고농도의 원액을 만들고 사용시에 Tyrode액에 원하는 농도로 희석하여 관류하였다. N⁶-cyclopentyladenosine(CPA; RBI), 2-p-(2-carboxylethyl)phentylamino - 5' - N - ethylcarbox-

amido-adenosine(CGS 21680; RBI), 8-2-p-(2-carboxylethyl)phentylamino - 5' - N - 8 - cyclopentyl-1, 3-dipropylxanthine(DPCPX; RBI) 및 3, 7-dimethyl-1-propargylxanthine(DMPX; RBI)은 dimethylsulfoxide(DMSO; Sigma)에 고농도의 원액을 만들어 사용시에 역시 Tyrode액에 희석하여 관류하였다.

실험결과는 각실험군에서의 값을 평균±표준오차(mean±SE)로 표시하였으며 통계학적인 유의성 검정에는 unpaired Student's t-test를 사용하였다.

결 과

1) ATP와 adenosine이 활동전위에 미치는 영향

Tyrode액 관류하에서 실시한 25례의 실험으로부터 얻은 활동전위 각변수값은, 최대이완기 전위(maximum diastolic potential; MDP)는 -82 ± 0.7 mV, phase 0탈분극의 최대상승속도(dv/dt_{max})는 264 ± 17.2 V/sec, 활동전위 폭(action potential amplitude; APA)은 110 ± 2.1 mV, 90% 재분극시까지의 활동전위기간(90% action potential duration; APD₉₀)은 75 ± 2.8 msec이었다.

ATP 각 용량(10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} 그리고 10^{-3} M)

Table 1. Effects of ATP on action potential characteristics of rat atrium

	Control	ATP conc. (M)			
		10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}
MDP(mV)	-82 ± 1.0	-84 ± 1.8	-80 ± 2.1	$-85 \pm 0.6^*$	$-86 \pm 1.2^*$
dv/dt _{max} (V/sec)	264 ± 28.9	279 ± 6.0	272 ± 9.0	312 ± 25.9	285 ± 12.1
APA(mV)	110 ± 2.8	108 ± 3.9	111 ± 4.9	111 ± 3.6	109 ± 2.2
APD ₉₀ (ms)	75 ± 5.4	76 ± 12.2	67 ± 4.1	62 ± 4.4	$51 \pm 5.2^*$
OS(mV)	27 ± 3.0	25 ± 4.2	29 ± 5.9	28 ± 2.3	27 ± 4.2

Numerals are mean ± SE from 5 to 6 preparations at 10 min after ATP administration.

MDP = maximal diastolic potential. dv/dt_{max} = maximum upstroke velocity of phase 0 depolarization.

APA = action potential amplitude. APD₉₀ = action potential duration at 90% repolarization. OS = overshoot.

*: $p < 0.05$, by Student's t-test as compared to the control.

투여후 10분 경과시의 활동전위 변수 값은, MDP는 10^{-4} , 10^{-3} M 투여시에 각각 -85 ± 0.6 , -86 ± 1.2 mV로 의의있게 과분극되었으며(각각 $P < 0.05$) APD₉₀은 ATP 투여량의 증가에 따라 용량의존적으로 감소하는 경향을 보였고 특히 10^{-3} M 투여시에는 51 ± 5.2 msec로서 대조군치에 비해 약 30%의 유의한 감소를 일으켰다($P < 0.05$). 그 이외의 변수 값들은 유의한 변동이 없었다(Table

1).

Adenosine 각 용량(10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} 그리고 10^{-3} M) 투여후 10분 경과시의 활동전위 변수 값 중, APD₉₀은 용량의존적으로 감소하였는데, 10^{-5} M 투여시에는 60 ± 4.2 msec로서 대조군치에 비하여 약 21% ($P < 0.05$), 10^{-4} M 투여시에는 41 ± 3.7 msec로서 대조군치에 비하여 약 46% ($P < 0.01$) 그리고 10^{-3} M 투여시에는 32 ± 3.2 msec로서 대

Table 2. Effects of adenosine on action potential characteristics of rat atrium

	Control	Adenosine conc. (M)			
		10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}
MDP(V)	-80 ± 1.2	-82 ± 2.9	-80 ± 2.3	-82 ± 1.6	-83 ± 1.2
dv/dt _{max} (V/sec)	260 ± 23.9	283 ± 34.2	274 ± 15.0	258 ± 38.6	262 ± 4.4
APA(mV)	108 ± 3.9	113 ± 4.9	111 ± 4.3	104 ± 5.4	107 ± 2.4
APD ₉₀ (ms)	76 ± 5.2	73 ± 8.1	$60 \pm 4.2^*$	$41 \pm 3.7^{**}$	$32 \pm 3.2^{**}$
OS(mV)	28 ± 3.6	30 ± 3.9	29 ± 4.8	24 ± 5.3	27 ± 3.9

Numerals are mean \pm SE from 5 to 6 preparations at 10 min after adenosine administration.

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ by Student's t-test as compared to the control.

Other legends are the same as in the Table 1.

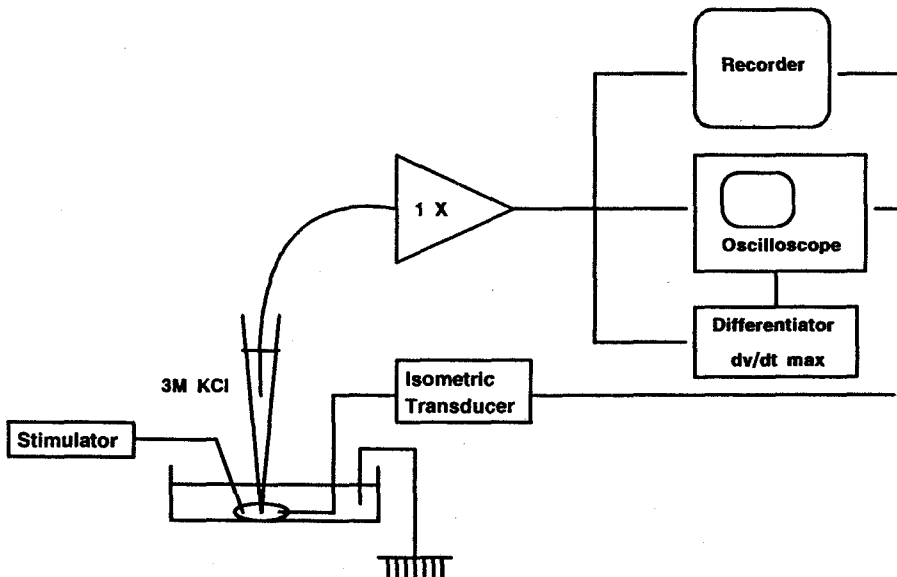


Fig. 1. Block diagram of all the experimental equipments used in this study. See methods for further details.

조군치에 비하여 약 58%($P < 0.01$)의 감소를 일으켰으며 그 감소의 정도가 ATP 투여시보다 현저하였다. 그 이외의 변수값들은 유의한 변동이 없었다(Table 2).

2) ATP와 Adenosine투여후 시간경과에 따른 APD₉₀의 변동

앞서의 실험결과에 의해서 ATP와 adenosine은 활동전위의 변수중 주로 APD₉₀에 영향을 미치는 것으로 나타났다. ATP 10⁻⁶, 10⁻⁵ M 투여시에는 뚜렷한 APD₉₀ 감소효과는 나타나지 않았지만 10⁻⁴과 10⁻³ M 투여시에는 투여 2~3분 경과시부터 APD₉₀이 감소하기 시작하여 5분경과시에는 최대로 감소하였고 그후 측정을 했던 40분까지 이 상태를 유지하였다(Fig. 2). Adenosine은 10⁻⁵ M 투여시에는 APD₉₀ 감소효과가 나타나기 시작하여 10⁻⁴, 10⁻³ M 투여시에는 APD₉₀이 현저하게 감소하였는데, 감소양상은 ATP의 경우와 비슷하게 투여 2~3분 경과시에 감소하기 시작하여 5분경과시에 최대의 감소 그리고 그후 측정을 했던 40분까지 최대 감소상태를 유지하였다(Fig. 3).

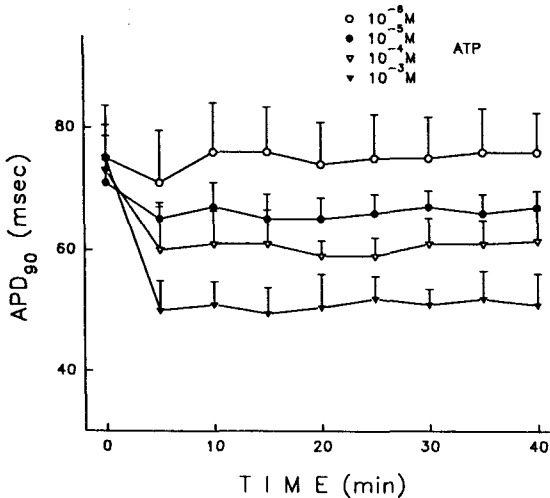


Fig. 2. Effects of ATP on action potential duration (APD₉₀) in rat atrium. Each point is the mean of observations from 5 to 6 preparations. Vertical bars show S.E. of mean.

3) A₁ 및 A₂ Adenosine 수용체 agonist 가 APD₉₀에 미치는 영향

A₁ adenosine수용체에 선택적 agonist인 N⁶-cyclo-pentyladenosine(CPA: Moos등, 1985; Bruns등, 1986; William등, 1986)은 APD₉₀을 용량의존적으로 감소시켰다. 즉 10⁻⁸ M 투여시 27 ± 7.2%, 10⁻⁷ M 투여시 42 ± 5.9%, 10⁻⁶ M 투여시 72 ± 7.2%, 10⁻⁵ M 투여시 79 ± 6.8% 그리고 10⁻⁴ M 투여시 82 ± 5.2% 감소하였다. 이 효과는 같은 용량의 adenosine에 비해 현저하게 컸다(Fig. 4). 비교적 A₂ adenosine 수용체에 선택적 agonist인 2-p-(2-carboxyethyl) phenethylamino-5-N-ethylcaroxamido adenosine(CGS 21680: Jarvis 등, 1989; Levans등, 1991)의 APD₉₀ 감소효과는 같은 용량의 adenosine이나 CPA에 비하여 현저히 작았다. 즉 10⁻⁷ M 투여시 7 ± 3.4%, 10⁻⁶ M 투여시 10 ± 4.9%, 10⁻⁵ M 투여시 17 ± 4.9% 그리고 10⁻⁴ M 투여시 20 ± 5.2% 감소하였다(Fig. 4).

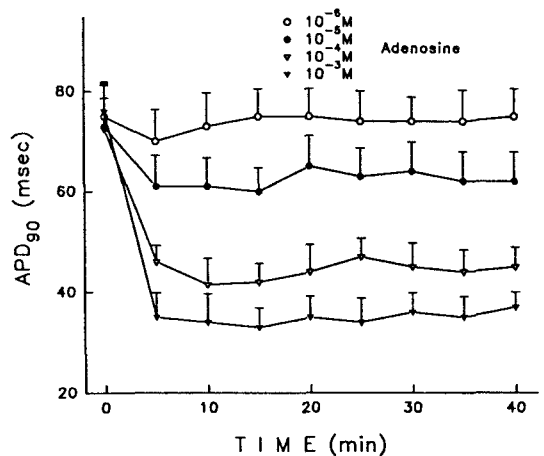


Fig. 3. Effects of Adenosine on action potential duration (APD₉₀) in rat atrium. Each point is the mean of observations from 5 to 6 preparations.

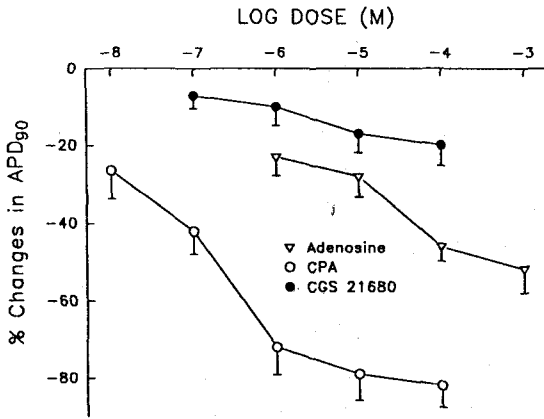


Fig. 4. Log dose-response curves of various purinergic receptor agonists on action potential duration (APD₉₀) in rat atrium. Each point is the mean of observations from 5 to 6 preparations.

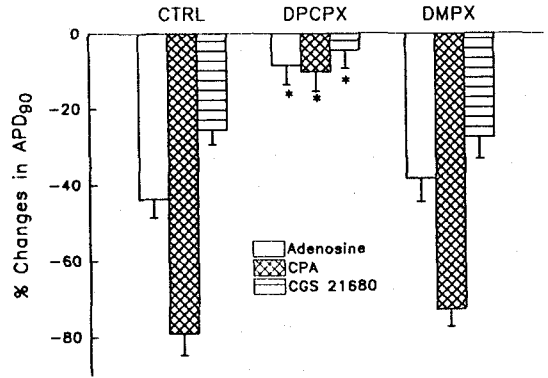


Fig. 5. Influences of DPCPX (10^{-6} M) and DMPX (2×10^{-6} M) on the APD₉₀-shortening effects of various purinergic receptor agonists in rat atrium. Each square is the mean of observations from 5 to 6 preparations. * indicates $p < 0.01$ by Student's *t*-test as compared to the control value.

4) Adenosine, CPA 그리고 CGS 21680의 APD₉₀ 감소효과에 미치는 A₁ 및 A₂ Adenosine 수용체 antagonist의 영향

A₁ adenosine 수용체에 선택적 antagonist인 8-cyclopentyl-1, 3-dipropylxanthine(DPCPX: Haeleen 등, 1985; Bruns 등, 1987)은 adenosine, CPA 그리고 CGS 21680(각 10^{-4} M)의 APD₉₀ 감소효과를 현저히 억제시켰다. 즉 DPCPX 처리 (10^{-6} M)에 의해서 adenosine 효과는 대조군치인 $43 \pm 4.9\%$ 감소에서 $8 \pm 5.2\%$ 감소로, CPA 효과는 $79 \pm 5.7\%$ 감소에서 $10 \pm 5.2\%$ 감소로 그리고 CGS 21680 효과는 $25 \pm 3.9\%$ 감소에서 $4 \pm 4.8\%$ 감소로 각각 유의하게 억제되었다($P < 0.01$). 그러나 A₂ adenosine 수용체에 선택적 antagonist인 3, 7-pimethyl-2-propargylxanthine(DMPX: Ukena 등, 1986; Sebastiao 등, 1989) 2×10^{-6} M은 adenosine, CPA 그리고 CGS 21680의 APD₉₀ 감소 효과에 거의 영향을 미치지 않았다(Fig. 5).

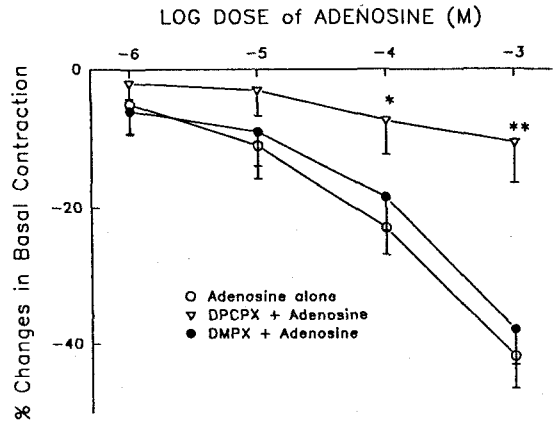


Fig. 6. Influences of DPCPX (10^{-6} M) and DMPX (2×10^{-6} M) on the effects of adenosine in rat atrium. Adenosine decreased the basal contraction of rat atrial muscle fiber in a dose-dependent manner. Each point is the mean of observations from 5 to 6 preparations. * indicates $p < 0.05$, ** indicates $p < 0.01$ by Student's *t*-test as compared to the control value respectively.

5) Adenosine의 심근이완효과에 미치는 DPCPX 및 DMPX의 영향

Adenosine은 심근의 basal 수축력을 용량의존적으로 감소시켰는데 10^{-6} M DPCPX는 이 감소효과를 현저히 억제시켰다. 즉 10^{-4} M adenosine 효과는 DPCPX에 의해서 대조군치인 $23 \pm 3.9\%$ 감소에서 $7 \pm 4.9\%$ 감소로 억제되었으며 ($P < 0.05$), 10^{-3} M adenosine 효과는 대조군치인 $42 \pm 4.7\%$ 감소에서 $11 \pm 5.8\%$ 감소로 현저하게 억제되었다 ($P < 0.01$). 그러나 2×10^{-6} M DMPX는 adenosine의 심근수축력 감소효과에 거의 영향을 미치지 않았다 (Fig. 6).

고 찰

본 연구의 결과는 흰쥐의 심방근에도 다른 실험동물에서의 경우와 마찬가지로 purinergic 수용체가 존재함을 보여주고 있다. 이는 P_1 수용체 작용제인 adenosine이나 P_2 수용체 작용제인 ATP가 정상 자극 심방근에서 활동전위의 기간을 단축시켰고 adenosine은 심방근의 수축을 감소시켰으며 이러한 효과들이 purinergic 수용체 길항제인 DPCPX에 의해서 억제된 점등으로 미루어 알 수 있다. ATP 투여시 최대 이완기 전위가 다소 감소하는 것은 활동전위의 발현 역치를 높여서 결과적으로 심방근의 활동성을 억제하는, 즉, 어떠한 경우에 있어서 심근 보호역할을 한다고 생각할 수 있다. 개나 토끼의 SA node에서도 purinergic 수용체 작용제가 최대이완기 전위를 낮추고 이완기 탈분극(diastolic depolarization)을 억제하여 심장박동속도를 낮춤으로써 해서 심장의 활동성을 떨어뜨린다고 알려져 있다 (Kobayashi 등, 1983; Nakayama 등, 1984). 실제로 purinergic 수용체에 작용하는 약물들은 심장뿐만 아니라 다른 여러 장기에서 energy의 소비를 억제하고 공급을 증가시키는, 다시말하면 energy의 공급과 수요간의 균형이 이루어지게 하는 역할을 한다고 알려져 있다 (Bardenheuer와 Schrader, 1986; Stone, 1991).

ATP와 adenosine은 최대 이완기전위나 활동전위기간(action potential duration)외의 다른 활동전위 변수들에는 뚜렷한 영향을 미치지 않았다. 특히, phase 0탈분극의 최대 상승속도(dv/dt_{max})에 영향을 미치지 못한 점은 이들 약물이 세포막 탈분극을 일으키는 Na^+ influx와는 무관함을 의미한다. 그러나 탈분극 후 재분극하기까지의 활동전위기간(APD_{90})의 단축은, 이들 약물이 재분극에 관여하는 K^+ channel의 활성을 증가시키고 K^+ efflux를 증가시켜서 빠른 재분극을 일으킨다고 생각할 수 있다. 토끼의 심방근세포에서 adenosine이 GTP-binding 단백을 통하여 muscarine성 K^+ channel을 활성화시킨다는 사실 (Kurachi 등, 1986)이 이를 뒷받침하고 있다. ATP의 활동전위기간 단축효과가 adenosine의 효과에 비해서 약한 것은 본 실험결과로는 설명이 불가능하지만, 포유동물 심방근에서 ATP의 작용은 P_2 수용체에 대한 직접작용이 아니고 ATP가 대사과정을 거쳐 adenosine이 되어 P_1 수용체에 작용하여 나타나기 때문 (Collis와 Pettinger, 1982; Burnstock와 Meghji, 1983)에 포유동물 심장근에서는 P_2 수용체에 의한 효과는 비교적 중요하지 않다는 보고를 음미해 볼 필요가 있을 것 같다.

Adenosine 수용체의 A_1 subtype에 선택적으로 작용하는 CPA (Bruns 등, 1986; William 등, 1986)의 흰쥐 심방근의 활동전위기간 단축효과는 adenosine 효과에 비해 훨씬 강력하였고 이는 A_1 수용체 길항제인 DPCPX (Haleen 등, 1985; Bruns 등, 1987)에 의하여 억제되었으며, A_2 수용체 길항제인 DMPX (Ukena 등, 1986; Sebastian 등, 1989)에 의하여서는 영향을 받지 않았다. 한편, adenosine 수용체의 A_2 subtype에 선택적으로 작용하는 CGS 21680 (Jarvis 등, 1989; Levans 등, 1991)은 대량을 투여했을 시 활동전위기간을 단축시켰으나 그 정도는 adenosine 효과에 비하여 약하였다. 이 활동전위기간 단축효과는 A_1 수용체 길항제인 DPCPX에 의하여 거의 소실 되었으나 A_2 수용체 길항제인 DMPX에 의해서는 거의 영향을 받지 않았다. 또한, adenosine의 심방근 수축

감소 효과도 A₁ 수용체 길항제인 DPCPX에 의하여는 억제되었으나 A₂ 수용체 길항제인 DMPX에 의하여는 거의 영향을 받지 않았다. 즉, CGS 21680에 의한 활동전위기간 감소효과는 A₂ adenosine 수용체에 의한 것이 아니라 A₁ adenosine 수용체에 의한 것이라고 생각할 수 있다. 이러한 실험결과는 흰쥐의 심방근에는 주로 adenosine 수용체의 A₁ subtype이 존재하며, 활동전위기간을 단축시키고 심근의 수축력을 감소시켜 심장의 활성을 억제하는데 관여한다고 결론지을 수 있다. 심장의 다른 부위, 즉 관상동맥에서는 A₂ adenosine 수용체가 있고, 심근 허혈상태가 이수용체의 특성을 변화시켜 세포막의 G 단백질과 수용체의 작용을 막음으로써 혈관의 이완에 관여한다는 보고(Zucchi등, 1992)가 있는데, 심방근에서의 A₂ adenosine 수용체에 관해서는 앞으로 더 추구해 봐야 할 문제인 것 같다.

결 론

흰쥐의 심방근에서, purinergic 수용체 작동제인 ATP와 adenosine 그리고 몇가지의 선택적 adenosine 수용체 작동제 및 길항제의 전기생리학적 현상과 수축력에 미치는 효과를 관찰하여, 심방근의 purinergic 수용체의 특성을 알아보고자 하였다.

ATP는 활동전위의 최대이완기전위(MDP)를 과분극시켰으며(10^{-4} 및 10^{-3} M 활동전위기간(APD₉₀)을 단축시켰다(10^{-3} M). Adenosine(10^{-5} , 10^{-4} 및 10^{-3} M)은 APD₉₀을 용량의존적으로 감소시켰다. A₁ adenosine 수용체 작동제인 CPA는 APD₉₀을 용량의존적으로 현저히 감소시켰으며(10^{-4} ~ 10^{-8} M) 이 효과는 A₁ adenosine 수용체 길항제인 DPCPX에 의하여 억제되었으나 A₂ adenosine 수용체 길항제인 DMPX에 의해서는 영향을 받지 않았다. A₂ adenosine 수용체 작동제인 CGS 21680은 대량 투여시(10^{-5} 및 10^{-4} M) APD₉₀이 감소하였으나 이 효과는 DMPX에 의하여는 영향을 받지 않았고 DPCPX에 의해서 억제

되었다. Adenosine(10^{-6} ~ 10^{-4} M)은 심방근의 수축을 용량의존적으로 감소시켰으며 이 감소 효과는 DPCPX에 의하여는 억제되었으나 DMPX에 의하여는 영향을 받지 않았다.

이상의 실험성적으로부터 purinergic 수용체 작동제는 심방근의 활동전위기간을 단축시켜 심방근의 수축력을 감소시킴으로써 심장의 활성을 억제하며, 이 효과는 주로 A₁ adenosine 수용체에 의한 것이라고 추론하였다.

감 사 말 씀

본 연구는 일부 1994년도 전남대병원 임상연구비의 일부지원에 의하여 이루어진 것임.

참 고 문 헌

- Bardenheuer H and Schrader J: *Supply-to-demand ratio for oxygen determines formation of adenosine by the heart. Am J Physiol* 250: H173-H180, 1986
- Boachie-Ansah G, Kane KA and Parratt JR: *Cardiac electrophysiological effect of isoprenaline, phenylephrine and noradrenaline on normal and mildly 'ischaemic' sheep purkinje fibers. J Cardiovasc Pharmacol* 13: 291-298, 1989
- Bruns RF, Fergus JH, Badger EW, Bristol JA, Santay LA, Hartman JD, Hays SJ and Huang CC: *Binding of the A₁-selective adenosine antagonist 8-cyclopentyl-1, 3-dipropylxanthine to rat brain membranes. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 335: 59-63, 1987
- Bruns RF, Lu GH and Pugsley TA: *Characterization of the A₂ adenosine receptor labeled by [³H] NECA in rat striatal membranes. Mol Pharmacol* 29: 331-346, 1986
- Burnstock G: *Purinergic nerves. Pharmac Rev* 24: 509-581, 1972
- Burnstock G: *A basis for distinguishing two types of purinergic receptor. In: "Cell membrane receptors for drugs and hormones: A multidisciplinary approach" (RW Straub and*

- L Bolis, eds), pp 107-118, Raven Press, New York, 1978
- Burnstock G and Meghji P: *The effect of adenylyl compounds on the rat heart. Br J Pharmacol* 79: 211-218, 1983
- Clemo HF and Belardinelli L: *Effect of adenosine on atrioventricular conduction. I. Site and characterization of adenosine action in the guinea pig atrioventricular node. Circ Res* 59: 427-436, 1986
- Collis MG and Pettinger SJ: *Can ATP stimulate P₁-receptors in guinea-pig atrium without conversion to adenosine? Eur J Pharmacol* 81: 521-529, 1982
- DiMarco JP, Sellers TD, Berne RM, West GA and Belardinelli L: *Adenosine: electrophysiologic effects and therapeutic use for termination paroxysmal supraventricular tachycardia. Circ* 68: 1254-1263, 1983
- Haines DE, Lerman BB and DiMarco JP: *Intravenous adenosine shortens atrial refractoriness in man (abstract). Circulation* 78 (suppl II): II-153, 1988
- Haleen SJ and Evans DB: *Selective effects of adenosine receptor agonists upon coronary resistance and heart rate in isolated working rabbit hearts. Life Sci* 36: 127-137, 1985
- Hollander PB and Webb JL: *Effects of adenosine nucleotides on the contractility and membrane potential of rat atrium. Circ Res* 5: 349-353, 1957
- Jarvis MF, Schulz R, Hutchinson AJ, Do UH, Sills MA and Williams M: *[³H] CGS 21680, a selective A₂ adenosine receptor agonist directly labels A₂ receptors in rat brain. J Pharm Exp Ther* 251(3): 888-893, 1989
- Kobayashi M, Shimotori M and Chiba S: *The effects of aminophylline on adenosine and ATP actions on sinoatrial conduction in the isolated, blood-perfused dog atrium. Eur J Pharmacol* 91: 261-265, 1983
- Kurachi Y, Nakajima T and Sugimoto T: *On the mechanism of activation of muscarinic K⁺ channels by adenosine in isolated atrial cells: involvement of GTP-binding proteins. Pfluegers Arch* 407: 264-274, 1986
- Lerman BB, Wesley RC and Belardinelli L: *Electrophysiologic effects of dipyridamole on atrioventricular nodal conduction and supraventricular tachycardia: Role of endogenous adenosine. Circulation* 80: 1536-1543, 1989
- Levans N, Beil M and Schulz R: *Intrarenal actions of the new adenosine agonist CGS 21680A, selective for the A₂ receptor. J Pharm Exp Ther* 257(3): 1013-1019, 1991
- Londos C and Wolff J: *Two distinct adenosine-sensitive sites on adenylate cyclase. Proc Natl Acad Sci USA* 74: 5482-5486, 1977
- Moos WH, Szotek DS and Burns RF: *N⁶-Cycloalkyladenosines. Potent, A₁-selective adenosine agonists. J Med Chem* 28: 1383-1384, 1985
- Nakayama T, Kurachi Y, Noma A and Irisawa H: *Action potential and membrane current of single pacemaker cells of the rabbit heart. Pfluegers Arch* 402: 248-257, 1984
- Rardon DP and Bailey JC: *Adenosine attenuation of the electrophysiological effects of isoproterenol on cardiac Purkinje fibers. J Pharmacol Exp Ther* 228: 792-798, 1984
- Riveiro JA and Sebastiao A: *Adenosine receptors and calcium: basis for proposing a third (A₃) adenosine receptor. Prog Neurobiol.* 26: 179-210, 1986
- Sattin A and Rall TW: *The effect of adenosine and adenine nucleotides on the cyclic AMP content of guinea-pig cerebral cortex slices. Mol Pharmacol* 6: 13-20, 1970
- Sebastiao AM and 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(1): 211-219, 1989
- Sparks HV and Bardenheuer H: *Regulation of adenosine formation by the heart. Circ Res* 58: 193-201, 1986
- Stone TW: *Purine receptors and their pharmacological roles. Adv Drug Res* 18: 292-429, 1989

- Stone T: *Adenosine in the nervous system*. pp 230-231, Academic Press, London, 1991
- Ukena D, Shamim MT, Padgett W and Daly JW: *Analogs of caffeine: antagonists with selectivity for A₂ adenosine receptors*. *Life Sci* 39: 743-750, 1986
- Urthaler F and James TN: *Effects of adenosine and ATP on AV conduction and AV junctional rhythm*. *J Lab Clin Med* 79: 96-105, 1972
- 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 AF and Erickson TJ: *Evaluation of the binding of the A₁-selective adenosine radioligand, cyclopentyladenosine (CPA), to rat brain tissue*, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 332: 179-183, 1986
- Zucchi R, Ronca-Testoni S, Galbani P, Yu G, Mariani M and Ronca G: *Cardiac A₂ adenosine receptors-Influence of ischemia*. *Cardiovas Res* 26: 549-554, 1992
-