

## 혈관 및 장관 평활근의 K-경축 발생기전

서울대학교 의과대학 생리학교실

김기환·황상익·남기용

= Abstract =

### Different Mechanisms of K-induced Contracture in Isolated Vascular and Intestinal Smooth Muscles

Ki Whan Kim, Sang Ik Hwang and Kee Yong Nam

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

The activation mechanism of K-induced contracture was studied in renal vascular muscle which does not generate an action potential readily and in taenia coli which generates a spike potential spontaneously. Helical strips of arterial muscle from rabbit renal arteries and longitudinal strips of taenia coli from guinea-pig's colons, respectively, were prepared. All experiments were performed in Tris-buffered Tyrode solution which was aerated with 100% O<sub>2</sub> and kept 35 °C.

Renal arterial muscles developed the contracture rapidly, which was composed of a small phasic and a large tonic components, when exposed to a 40 mM K-Tyrode solution. In the absence of external Ca<sup>++</sup>, however, no K-contracture appeared. The contracture induced by K-depolarization was abolished by the treatment with verapamil, which is known to be a selective Ca<sup>++</sup>-blocker through potential-sensitive Ca<sup>++</sup>-channel.

K-contracture of taenia coli showed the contracture composed of a large phasic and a small tonic components. In the Ca<sup>++</sup>-free Tyrode solution, only the tonic component was abolished and almost no change in the phasic component was observed. The amplitude of tonic component was dependent on the external Ca<sup>++</sup>; The tonic component increased dose-dependently by a stepwise increase of the external Ca<sup>++</sup>, and this component decreased in parallel with the increase of verapamil in the external medium.

The results of this experiment suggest that K-contracture of rabbit renal artery is the direct result of the influx of the external Ca<sup>++</sup>, while that of taenia coli is the result of both Ca<sup>++</sup> influx and the release of sequestered Ca<sup>++</sup>.

### I. 서론

평활근은 골격근이나 심장근과 구조상의 차이로 인하여 기능상 다른 특징을 나타내고 있다. 구조상의 특징으로는 세포의 크기가 작고, 세포질에 대한 세포 표면의 상대적 면적이 크며, 흥분-수축 연결물질(excitation-contraction coupler)인 Ca<sup>++</sup>의 세포내 저장고로 알려져있는 근장그물(sarcoplasmic reticulum)의 발달

정도가 골격근이나 심장근에 비하여 미약하다. 또한 세포막이 세포질내로 함입된 수없이 많은 microvesicles (caveolae)가 있는데 이들중 9%가 세포내 근장그물과 밀착되어 있고, 1%는 미토콘드리아와 붙어있어 이것이 Ca<sup>++</sup>저장고일지도 모른다는 추측이 있다(Edman and Schild, 1962; Bohr, 1964; Hodgson and Daniel, 1973; Prosser, 1974; Endo, 1977; Fleckenstein, 1977; Popescu, 1977).

생리적으로는 세포막의 전기적 흥분이 수축단백질에

전달되는 과정인 흥분-수축 연결(excitation-contraction coupling, EC-coupling : Sandow, 1965) 과정이 평활근에서는 다른 근육과 많이 다르다. 활동전압이 일어난 후 수축이 시작될 때까지의 잠복기간이 길고(Marshall, 1968),  $Ca^{++}$ 이 흥분-수축 연결물질로 작용함은 물론, 활동전압 발생에도 직접 관여한다( $Ca^{++}$ -spike). 중요한  $Ca^{++}$ 공급원인 근장그물의 발달이 미약하여 흥분-수축 연결에 필요한 활성  $Ca^{++}$ (activator  $Ca^{++}$ )의 공급은 세포의  $Ca^{++}$ 유입에 많이 의존하고 있다(Burnstock et al., 1963; Bülbring and Tomita, 1970; Fleckenstein, 1977).

평활근에서 수축단백질을 활성화시키는  $Ca^{++}$  공급원으로서의 세포막 외면에 느슨히 붙어있는 것을 포함한 세포의  $Ca^{++}$ 과 세포막 내면에 붙어있는 것과, 근장그물, 미토콘드리아 등에 있는 세포내  $Ca^{++}$ 이 있다(Prosser, 1974; Kuriyama et al., 1977).

평활근 수축의 발생기전을 보면 세포막에 생긴 활동전압으로 수축이 유발되는 경우(EC-coupling, electrical activation), 막전압의 탈분극으로 수축이 일어나는 경우(depolarization-induced contraction), 그리고 수축제(norepinephrine, angiotensin II, histamine, vasopressin 등)에 의하여 활동전압 없이 수축이 일어난다(nonelectrical activation, pharmacomechanical coupling: Haessler, 1972; Mekata and Niu, 1972; Bohr, 1973; Fleckenstein, 1977; Kim and Kim, 1978; Bolton, 1979).

이 논문은 세포의  $K^{+}$ 농도를 높여 세포막을 탈분극시키면 발생하는, 지속성 수축인 K-경축(K-contraction)에서 자발적인 수축을 하는 장관평활근과 그렇지 못한 혈관평활근 사이에는 수축에 동원되는  $Ca^{++}$  공급원에 차이가 있음을 고찰하고 이에 보고하는 것이다.

## II. 실험방법

실험재료로 토끼 신동맥(renal artery)과 guinea pig 결장뉴(taenia coli)를 사용하였다.

### 1) 토끼 신동맥의 나선형 절편을 이용한 실험

체중 2.5~3.0 kg 되는 집토끼를 암수 구별없이 실험동물로 사용하였다. 토끼 흥분으로 혈중 아드레날린 농도가 증가되는 것을 최소로 줄이기 위하여 후두부를 순간적으로 강타한 후 즉시 내경동맥을 절단하여 실험시켰다. 개복하여 왼쪽 신동맥을 적출한 뒤, 실온에서 100%  $O_2$ 로 평형을 이룬 Tris-완충 Tyrode 용액(NaCl

158, KCl 4,  $CaCl_2$  2.0,  $MgCl_2$  1.0, Glucose 5.5, Tris 10 mM, pH 7.35)이 들어있는 준비용기내에서 혈관 주위조직을 깨끗이 박리하고, 혈관 절제용 유리 끝에 한쪽을 고정시키고 돌리면서 45°방향으로 잘라 긴 절편을 만들었다(helical strip). 길이 5~8 mm, 나비 1~2 mm 되게 다듬어 근육 고정기에 양쪽을 이완된 상태로 고정된 뒤, 실온에서 1시간 가량 충분히 회복시켰다. 그런뒤 35°C에서 100%  $O_2$ 로 평형을 이룬 Tris-완충 Tyrode 용액으로 채워 놓은 실험용기(용량 50 ml)에 옮겨 근육 고정기와 근수축 변환기(Grass FT-03)를 연결시키고 기록기(Device 제)에 연결하여 등장성 수축(isometric contraction) 곡선을 기록할 수 있도록 장치하였다.

실험용기내에서 실험 시작 전에 1시간 이상, 충분히 이완된 길이에서 회복시켰으며, 매 20분마다 새로운 용액으로 갈아주어 회복을 촉진시켰다. 충분한 회복을 시켜 근육이 완전히 이완된 상태에서 최대장력을 발생하는 최적길이(optimal length)를 찾기 위하여 실험용기내에 근육 표본과 평행으로 장치된 전극을 통하여 전장자극(field stimulation; A.C., 60 Hz, 3~4 V/cm, 매 2분마다 7초씩)을 하여 위상성 수축곡선(phasic contraction curve)을 그리면서 단계적으로 길이를 늘여 최대장력을 발생하는 조건을 정하였다. K-경축용으로는 정상 Tyrode 용액내의  $Na^{+}$ 을 36 mM 줄이고 대신  $K^{+}$ 을 40 mM 로 만든 K-Tyrode 용액(NaCl 122, KCl 40,  $CaCl_2$  2.0,  $MgCl_2$  1.0, Glucose 5.5, Tris 10 mM, pH 7.35)을 만들어 사용하였다.

### 2) guinea pig 결장뉴를 이용한 실험

500 gm 내외의 guinea pig를 암수 구별없이 실험동물로 사용하였다. 토끼에서와 같이 후두부 강타 즉시 좌우 경동맥을 절단하여 실험시킨 후 개복하여 새빨라 대장의 결장뉴를 적출하였다. 적출한 결장뉴를 실온에서 100%  $O_2$ 로 포화된 Tris-완충 Tyrode 용액이 들어있는 준비용기내에서 길이 5~8 mm, 무게 10~15 mg의 절편을 근육 고정기에 고정하여 1시간 이상 회복시켰다. 1시간이 지난후 근육고정기에 고정된 결장뉴를 100%  $O_2$ 로 포화되고 pH 7.35, 35°C인 Tris-완충 Tyrode 용액이 들어있는 실험용기에 옮겨 토끼 신동맥에서와 마찬가지로 방법으로 회복시켰다. 최적길이를 구하기 위하여 전장자극(A.C., 60 Hz, 3.5 V/cm)을 매 1분마다 5초씩 가하면서 근육을 조금씩 늘여 길이-장력 곡선을 그려 최대장력이 발생하는 길이를 결정한뒤 이 길이에서 모든 실험을 하였다.

K-경축용 Tyrode 용액으로는 100 mM K-Tyrode 용

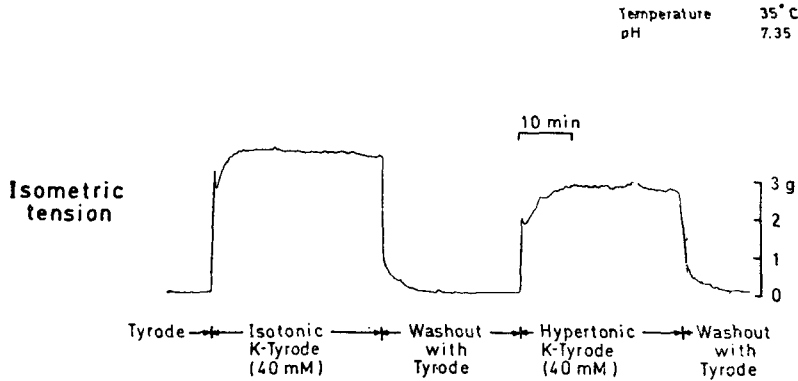


Fig. 1. Reversible contracture produced by high K-Tyrode on rabbit renal strip.

액을 사용하였는데  $K^+$ 농도 증가에 따른 삼투질 농도의 증가를 없애기 위하여 가해진  $K^+$ 양만큼  $Na^+$ 을 감소시켰다. 결장뉴와 신통맥의 무게는 실험이 끝난 후 수축에 참여한 부분만을 절단하여 수분을 포함한 것은 무게(wet weight)로 측정하였다.

실험에 사용된 약은 다음과 같다.

- Verapamil(Isoptin, Knoll AG)
- Norepinephrine HCl(Arterenol, Hoechst)
- Phentolamine(Regitin, CIBA)

### III. 실험 성적

#### 1) 혈관 평활근

(1) 세포외  $K^+$  농도변화와 K-경축의 크기 : 세포 밖의  $K^+$  농도를 40 mM로 높인 K-Tyrode 용액에서 일어나는 대표적인 K-경축을 그림 1에 보인다. 정상 Tyrode 용액에서 K-Tyrode로 바꾸자마자 곧 수축이 일어나서 최고치에 도달한 후 약간 장력이 떨어졌다가 다시 증가하기 시작하여 새로운 최고치에 도달한 후 거의 떨어지지 않고 일정한 장력을 유지하는 경축현상을 보여주고 있다. 그림 1에서 보는 것처럼 K-경축은 정상 Tyrode 용액으로 씻어주면 곧 정상으로 회복되는 가역성 수축이다.

등장성으로 만든 K-Tyrode(isotonic K-Tyrode)와 정상 Tyrode 용액에 추가로 36mM  $K^+$ 을 넣어 만든 고장성 K-Tyrode(hypertonic K-Tyrode)용액에서 장력 발생의 차가 나타났는데 이것은 등장성 K-Tyrode 내에는 36mM의  $Na^+$ 이 빠졌기 때문에 이로 인한 영향으로 생각된다.

Rabbit renal artery  
Temperature 35°C  
pH 7.35

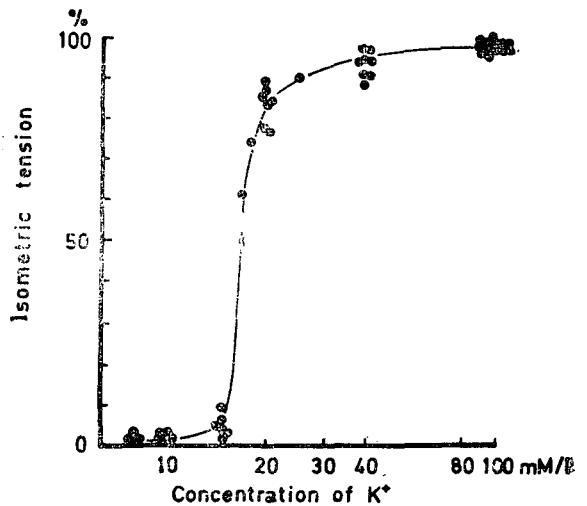


Fig. 2. Dose-dependency of K-contracture in helical strips of rabbit renal artery.

K-경축의 장력발생 크기가 세포외  $K^+$ 농도에 좌우되는데 이 관계를 그림 2에 나타내었다.

세포외  $K^+$  농도를 정상 4 mM로부터 점차 높여보면 15 mM 이상에서부터 경축이 일어나서 15~30 mM 사이에 가장 급하게 장력이 증가하고 40 mM이 되면 거의 최대장력( $K^+$  100 mM에서 발생된 장력)과 같은 크기에 이르고 있다.

(2) K-경축과 세포외  $Ca^{++}$  : K-경축을 일으키는데 세포외  $Ca^{++}$ 의 영향을 알아보기 위하여 세포밖을 완전히  $Ca^{++}$ -free 상태로 만들고 K-Tyrode로 채워주어도 K-경축은 일어나지 못하였으나 여기에  $Ca^{++}$ 을 2mM 첨가하니 거의 전형적인 K-경축을 나타내었다.

이러한 사실을 그림 3에 나타내었다.  $Ca^{++}$ -free Tyrode 용액은 오염된  $Ca^{++}$ 을 완전히 제거하기 위하여  $Ca^{++}$ 과 선택적으로 결합하는 EGTA 0.1 mM을  $Ca^{++}$ -free Tyrode 용액에 넣어 세포밖 용액에서 완전히  $Ca^{++}$ 을 제거하여 만들었다. 이러한 실험 사실은 실험액에서는 K-경축을 일으키는 데는 반드시 세포밖에서  $Ca^{++}$ 이 있어야 하며 수축에 필요한  $Ca^{++}$ 의 주요 공급원이 세포밖  $Ca^{++}$ 임을 나타내고 있다.

(3)  $Ca^{++}$ 유입 차단제와 K-경축 : 세포밖의  $Ca^{++}$ 통로를 통한  $Ca^{++}$ 유입( $Ca^{++}$  influx)을 선택적으로 차단하는 것으로 증명된 verapamil(Fleckenstein, 1964; Fleckenstein and Grün, 1969; Kohlhardt et al., 1972)을 K-경축에 투여한 결과 지속적 수축을 유지하지 못하고 완전히 억제되는 현상을 그림 4에 보인다.

즉 40 mM K-Tyrode 용액으로 K-경축을 일으키는데 2 mg/l의 verapamil을 투여하자마자 수축력이 감소되기 시작하여 완전히 대조수준으로 돌아왔다. 그러나 여기에 노에피네프린(5 mg/l)을 추가 투여하면 다시 수축이 일어났고 이 수축은  $\alpha$ -차단제(5 mg/l)에 의하여 차단되었다. 이러한 실험 결과는 토끼 실험액에서 고농도의  $K^+$ 으로 세포막이 탈분극 되면서 세포밖의  $Ca^{++}$ 투과성이 커져 세포내로  $Ca^{++}$ 이 들어가서 K-경축이 일어나는 것으로 판단되며, 혈관 수축제인 노에피네프린은 막전압이 탈분극 되어있고 또한  $Ca^{++}$ 유입이 차단된 상태에서도 혈관 수축을 일으키며  $\alpha$ -차단제로 지속적 수축이 이완되는 것으로 보아 노에피네프린의 혈관 수축은 이 물질이  $\alpha$ -수용체와 결합하여 일어나는 것으로 해석된다.

(4) K-경축과 아드레날린 동작성 신경의 영향 : 실험 재료가 모두 채외로 적출하면 조직이지만 조직내에 매몰되어 있는 신경조직은 그대로 존재하므로 적출 혈관 조직의 경우, 노에피네프린을 유리시켜 혈관축소를 일으키는 아드레날린 동작성 신경이 K-경축에 일부나마

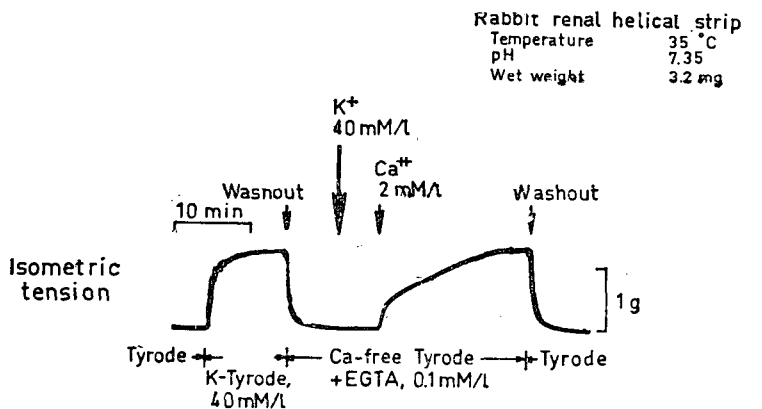


Fig. 3. Complete suppression of  $K^+$ -induced contracture in the absence of  $Ca^{++}$  within the media.

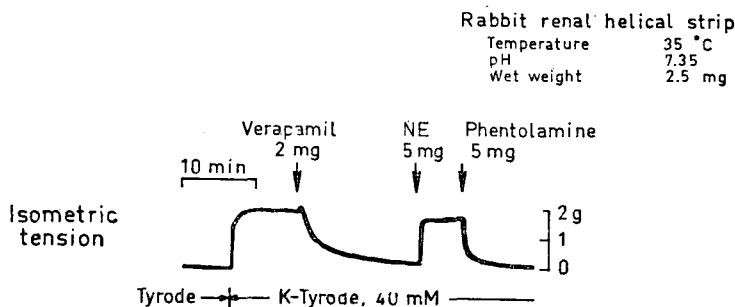


Fig. 4. Sustained contraction induced by norepinephrine(NE) even in verapamil containing medium.

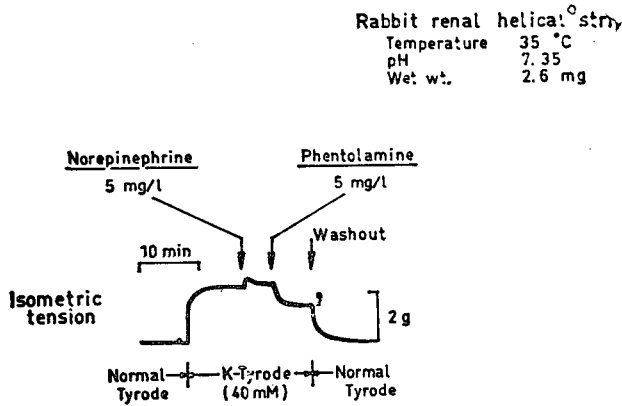


Fig. 5. Influence of intramural sympathetic nerve in vascular tissue upon K-contracture.

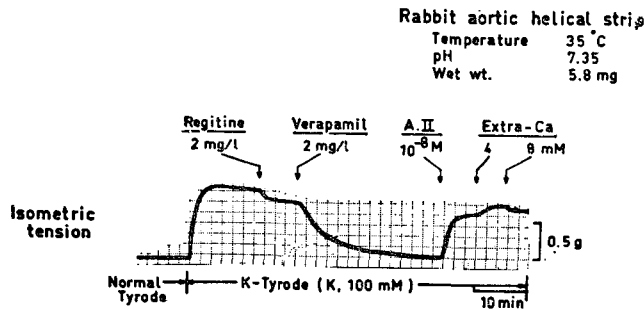


Fig. 6. Contractile responses to angiotensin II (A. II), unaffected by verapamil and  $\alpha$ -blocker.

편여하고 있음을 보여주는 실험 결과가 그림 5, 6에 나타나 있다.

토끼의 신동맥(그림 5)과 홍부 대동맥(그림 6)의 나선형 절편에서 최대장력을 나타내는 K-경축을 일으킨 뒤에 충분한 농도의  $\alpha$ -차단제를 투여하니 상당한 크기의 장력감소가 나타났으나 완전 억제는 안되었다. 그러나  $Ca^{++}$ 유입 억제제인 verapamil에 의하여 완전히 억제되어 대조 수준으로 복귀되고 있다. 이와 같은 사실은 K-경축의 일부가 조직내 교감신경 말단에서 유리되어 나온 노에피네프린으로 수축을 일으키고 있음을 나타내며, 그의 대부분은 혈관 평활근에 대한 직접적인 작용에 의한 것임을 나타내는 것으로 사료된다.

## 2) 결장뉴 평활근

(1) 세포외  $K^+$  농도와 결장뉴 수축성 : Tyrode 용액내의  $K^+$ 농도 변화에 따라 guinea pig 결장뉴의 K-경축 크기가 변하는 모습을 그림 7에 보인다.

실험용액내의  $Ca^{++}$  농도를 8 mM로 고정된 채로  $K^+$  농도를 10, 15, 20, 40, 100 mM로 변화시켰을 때, 10 mM 이하에서는 경축현상이 없었으나 15 mM 이상으로  $K^+$  농도가 증가함에 따라 경축의 크기도 증가되어 100 mM에서 최대값을 보였다. 경축의 모양은 혈관의 경우 처음에 작은 위상성 수축(phasic contraction)이 선행하고 곧 더욱 큰 긴장성 수축(tonic contraction)이 뒤따라 일어났으나, 결장뉴에서는 큰 위상성 수축이 있고 수축의 크기가 점차로 감소되어 일정한 크기의 작은 긴장성 수축이 계속되는 양상을 보였다.

(2) 세포외  $Ca^{++}$  농도와 K-경축 : 100 mM K-Tyrode 용액의  $Ca^{++}$  농도를 삼투질 농도는 고려하지 않고 2, 4, 8, 16 mM로 변화시켰을 때 K-경축의 모양이 달라지는 것을 그림 8에 보인다.  $Ca^{++}$  농도가 점차 증가함에 따라 위상성 수축의 크기는 달라지지 않지만 긴장성 수축의 크기는 비례하여 증가하였다. 외부 용액에 0.1 mM EGTA를 첨가하여 세포외의  $Ca^{++}$ 을 완전 제거한 100 mM K-Tyrode 용액으로 경축을 일으킨 것을

—김기환 외 2인 : 혈관 및 장관 평활근의 K-경축 발생기전—

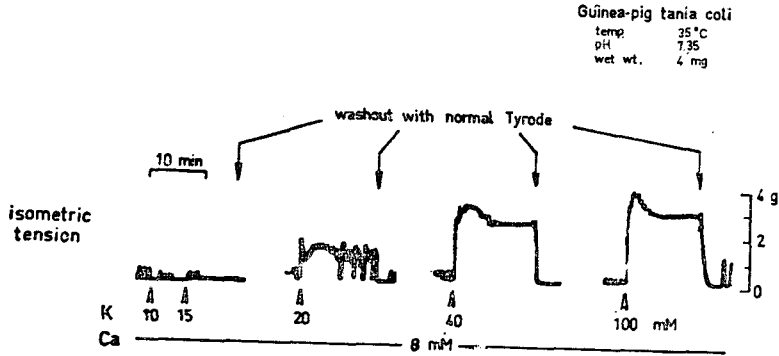


Fig. 7. Dose-dependent contracture induced by  $K^+$  in guinea-pig taenia coli.

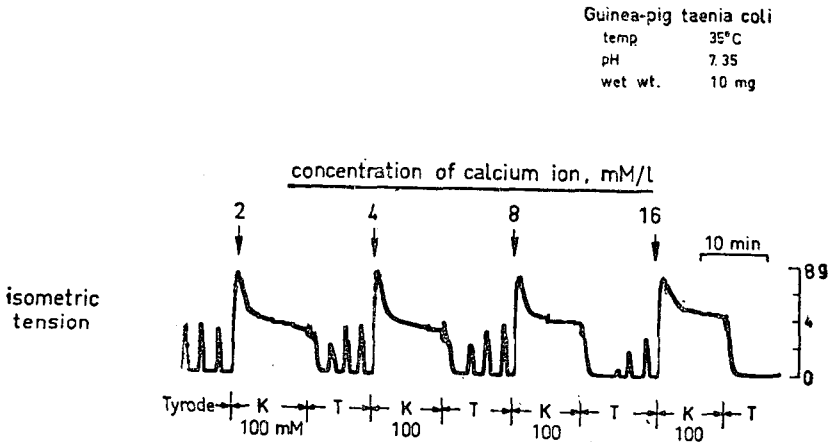


Fig. 8. Influence of extra  $Ca^{++}$  upon the K-contraction of taenia coli.

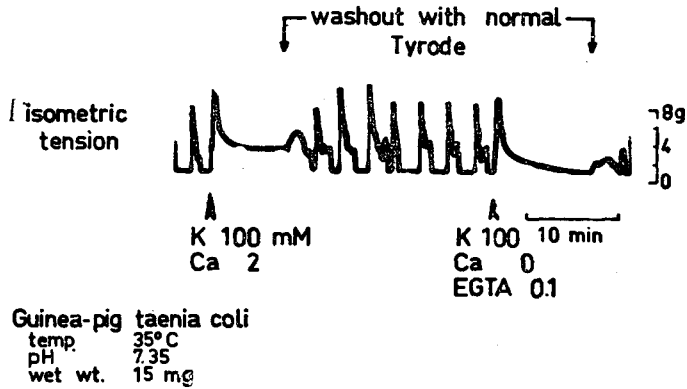


Fig. 9. Disappearance of tonic component of K-contraction in  $Ca^{++}$ -free solution.

그림 9에 나타냈다.

정상  $Ca^{++}$  농도인 2 mM 용액으로 K-경축을 일으켜 때조치로 삼고  $Ca^{++}$ -free K-Tyrode 용액으로 K-경축

을 일으키자 처음에 나타나는 위상성 수축의 크기 및 모양에는 거의 변화가 없었고 긴장성 수축 성분만이 소실되었다. 즉 외부  $Ca^{++}$  농도 변화에 따라서 K-경

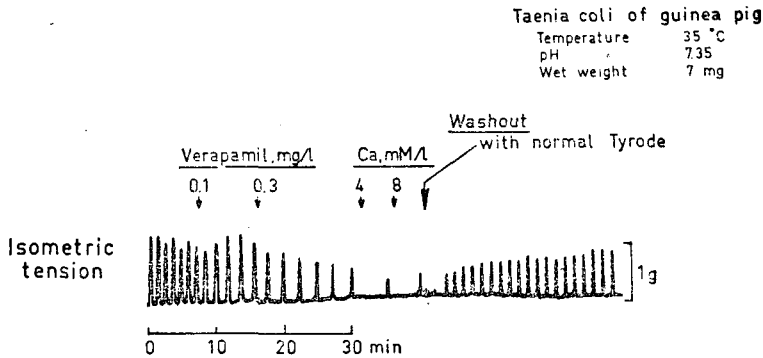


Fig. 10. Recovery from the verapamil-induced depression of contractility by the washout with normal Tyrode.

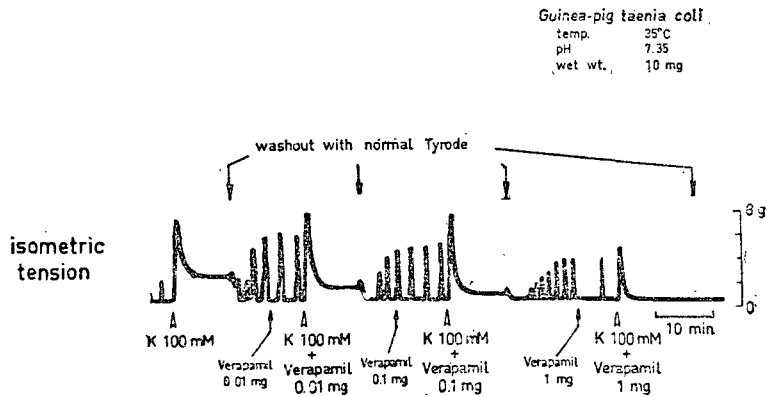


Fig. 11. Dose-dependent inhibition of tonic component and almost constant phasic component in K-contracture by verapamil.

축의 긴장성 수축만이 달라짐을 보여준다.

(3) verapamil 이 결장뉴 수축성에 미치는 효과 :

Ca<sup>++</sup>유입 억제제인 verapamil 이 결장뉴의 수축성에 미치는 효과를 그림 10, 11에 보인다.

자발적 수축을 하고 있는 결장뉴에 verapamil 을 투여하여 보면 수축의 빈도와 크기가 농도 증가에 따라 감소하였고 Ca<sup>++</sup> 추가투여로 오히려 자발적 수축이 완전히 사라졌고 정상 Tyrode 용액으로 씻어주니 다시 규칙적인 자발적 수축이 나타났다.

100 mM K-Tyrode 용액에 여러 농도의 verapamil 을 넣어 대조실험과 비교한 것을 그림 11에 보인다.

verapamil 농도를 0.01, 0.1 mg/l 가하였을 때 위상성 수축의 크기에는 거의 변화가 없었으나 긴장성 수축은 verapamil 농도 증가에 따라 점차 감소하였으며 1 mg/l 의 농도에서는 긴장성 수축은 완전히 소실되었

으며 위상성 수축의 크기도 감소하였다.

## IV. 고 찰

세포밖 K<sup>+</sup> 농도 변화가 평활근에 미치는 영향은 매우 복잡하고 다양하다. 세포의 K<sup>+</sup>이 전혀 없는 K-free Tyrode 용액에서는 guinea pig 결장뉴의 모든 반응능력이 소실되었고(Axelsson and Holmberg, 1971), 혈관 평활근에서는 오히려 경축이 일어나 이것을 K-free contracture 라고 부른다(Bonaccorsi et al., 1977).

K<sup>+</sup> 농도가 정상 생리적인 범위내에서 증가하면 혈관 평활근은 이완을 하는데 이러한 기전은 근육운동시에 나타나는 국소적인 반응성 충혈(reactive hyperemia) 현상에 중요한 역할을 할 것으로 추측되며(Anderson

et al, 1972; Norton and Detar, 1972), 이완 기전은  $K^+$  투과성 증가로 인한 과분극 상태가 이완을 초래할 것으로 해석된다(Wahlström, 1971).

세포밖  $K^+$  농도를 15 mM 이상으로 높이면 경축이 일어나는데(Bohr, 1973), 수축 곡선은 위상성 및 긴장성 성분으로 구성되어 있으며 위상성 및 긴장성 수축 크기의 비율은 평활근 조직에 따라 다양하지만 일반적으로 활동전압을 발생하는 흥분성 조직은 큰 위상성 수축과 작은 긴장성 수축을 나타내고, 기관지, 폐동맥, 위저(stomach fundus)와 같이 흥분성이 낮은 평활근 조직은 작은 위상성 수축과 큰 긴장성 수축을 보인다(Suzuki et al, 1976; Casteels et al, 1977). 본 실험 성적에서도 흥분성이 낮은 신동맥에서는 미끈한 수축곡선 같으나 자세히 보면 작은 위상성 수축과 큰 긴장성 수축으로 나눌 수 있고, 자발적 수축을 보이는 결장뉴에서는 큰 위상성 수축과 작은 긴장성 수축을 보이고 있다.

guinea pig 결장뉴에서 위상성 수축은 세포내  $Ca^{++}$  저장고에서  $Ca^{++}$ 이 유리되어 나타나고, 긴장성 수축은 세포밖의  $Ca^{++}$ 이 유입되어 유지된다고 하였으나(Urakawa and Holland 1964), 이와 반대되는 견해도 있다(Imai and Taketa, 1967). 이러한 실험 결과들은 K-경축의 위상성 성분과 긴장성 성분에 동원되는  $Ca^{++}$  공급원이 다르다는 것을 암시하고 있다.

본 실험 결과를 보면 신동맥을  $Ca^{++}$ -free Tyrode에 노출시키고  $K^+$ 을 넣어 탈분극을 시켰지만, 전혀 위상성 반응이 일어나지 않았고 여기에 2 mM의  $Ca^{++}$ 을 추가 투여하니 K-경축이 일어나고, verapamil 투여로 K-경축이 완전히 억제되는 것을 보아 토끼 신동맥의 K-경축에서는 주로 세포밖을 통한  $Ca^{++}$  유입이 촉진되어 일어나는 것으로 사료된다.

그러나 guinea pig 결장뉴의 경우에는 세포의  $Ca^{++}$  농도를 높였을 때 위상성 성분에는 별로 변화가 없었고 긴장성 성분만이 비례하여 커진 사실과  $Ca^{++}$ -free Tyrode에서도 위상성 성분은 큰 영향을 안받고 긴장성 성분만이 거의 완전히 소실되는 사실로 보아 결장뉴 K-경축의 위상성 성분은 주로 세포내 저장고의  $Ca^{++}$  유리에 기인하며, 긴장성 성분은 세포외로부터 유입되는  $Ca^{++}$ 에 크게 좌우된다고 해석된다.

$Ca^{++}$  길항제로 1964년 소개된 verapamil(Fleckenstein, 1964)은 심근에서 선택적으로  $Ca^{++}$  완만내향 통로를 막는 사실이 증명되었으며(Kohlhardt et al, 1972), 평활근에서도 선택적으로  $Ca^{++}$  유입을 막는다는 사실이 증명되어 있다(Fleckenstein and Grün, 1969).

토끼 신동맥을 K-Tyrode 용액에 노출시켜 K-경축이 일어난데 verapamil 처리로 완전히 억제되어 정상대조 수준으로 복귀시킨, 즉 K-Tyrode에 verapamil 첨가로 신동맥의 막전압이 탈분극 되어있고  $Ca^{++}$  유입이 차단되어 있는 상태에, 혈관 수축제인 노에피네프린을 투여하니 완전한 지속적 수축을 나타내었고 이것이  $\alpha$ -차단제로 억제되는 것으로 보아 확실히 신동맥 평활근의 경우 세포밖에는 막전압에 영향을 안받고, verapamil로도 차단되지 않는,  $\alpha$ -수용체의 자극으로 통로가 열리는  $Ca^{++}$  통로가 있음을 가상할 수 있다. 평활근 세포밖을 통한 여러가지 수축성의 변화 현상을 설명하기 위하여 두가지 종류의  $Ca^{++}$  통로를 생각하고 있다. 즉 막전압에 좌우되는  $Ca^{++}$  통로(potential-sensitive  $Ca^{++}$  channel)와, 수용체의 매개로 열리는  $Ca^{++}$  통로(receptor-operated  $Ca^{++}$  channel, ROC)로 나누고 있으며 verapamil은 ROC에는 영향을 못 미치고 있다고 해석하고 있다(Bolton, 1979).

guinea pig 결장뉴에 여러 농도의 verapamil을 전처리하고 K-경축을 일으킨 경우에 위상성 수축에는 큰 영향이 없었으나 긴장성 수축은 약물 농도에 비례하여 감소하는 것으로 보아 확실히 결장뉴 K-경축의 위상성 수축성분은 세포내  $Ca^{++}$  동원에 의존하고 있고, 긴장성 수축성분은 세포외  $Ca^{++}$  유입으로 일어난다고 사료된다.

또한 자발적 수축을 하는 결장뉴에 verapamil을 처리했을 때 수축 빈도와 수축 크기가 농도 증가에 따라 모두 감소하는 것은  $Ca^{++}$ 이 흥분-수축 연결물질로서 작용하는 것은 물론이거니와 활동전압에 중요한 전하 운반체(charge carrier)로서 작용한다는 견해와 일치되는 실험 성적이다(Bülbring and Tomita, 1970).

K-Tyrode 용액내에서는 많은 평활근에서 아세틸콜린과 노에피네프린이 조직내의 신경말단에서 유리되며 몇몇 평활근에서는 이 전달물질의 유리로 인하여 수축 반응을 일으킬 수 있다는 것이 알려져 있다(Golenhofen and Hermstein, 1975; Lorenz and Vanhoutte, 1975; Vanhoutte and Verbeuren, 1976). 본 실험에서도 토끼 신동맥 및 대동맥의 K-경축에서 보면  $\alpha$ -차단제로 상당히 경축의 크기가 억제되는 것으로 보아 혈관 조직 내 교감신경 말단에서 K-Tyrode 용액의 노출로 신경말단 세포밖이 역시 탈분극 되면서 노에피네프린이 상당량 유리되어 수축반응을 일으키고 있음을 나타내고 있다.

## V. 결 론

자발적 수축을 하는 흥분성이 좋은 평활근과, 활동



전압 발생이 거의 없는 흥분성이 낮은 평활근에서, 고농도의 K-Tyrode 용액에서 일어나는 K-경축의 발생기전을 밝혀보기 위하여, 토끼의 신동맥과 guinea pig 결장뉴 절편을 이용하여 여러 조건하에서 나타나는 수축성의 변화를 관찰하고, K-경축에 동원되는  $Ca^{++}$  공급원을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 신동맥의 K-경축은 작은 위상성 수축과 큰 긴장성 수축으로 되어 있는데 반하여, 결장뉴에서는 큰 위상성 수축과 작은 긴장성 수축으로 구성되어 있었다.

2.  $Ca^{++}$ -free K-Tyrode 용액에서 신동맥은 전혀 수축하지 않았고,  $Ca^{++}$  추가 투여로 정상적인 K-경축이 일어났다. 그러나 결장뉴에서는  $Ca^{++}$ -free 용액에서도 위상성 수축은 변하지 않았고, 긴장성 수축만이 나타나지 않았다.

3. K-Tyrode 용액내의  $Ca^{++}$  농도를 2, 4, 8, 16 mM로 변화시키면 결장뉴의 K-경축에서 위상성 수축에는 변화가 없었으나  $Ca^{++}$  농도 증가에 비례하여 긴장성 수축의 크기가 증가하였다.

4. 결장뉴에서 K-Tyrode 용액내에 verapamil 농도를 단계적으로 증가시키면 주로 긴장성 수축의 크기가 비례하여 감소하였다.

5. 신동맥의 K-경축 성분 중에는 내인성 교감신경의 영향이 일부 포함되어 있었다.

이상의 실험 성적으로 보아 토끼 신동맥의 K-경축은 주로 세포외  $Ca^{++}$  유입으로 일어나나, guinea pig 결장뉴의 K-경축은  $Ca^{++}$  유입과 세포내 저장  $Ca^{++}$  유리에 의하여 일어난다고 사료된다.

## REFERENCES

- Anderson, D.K., Roth, S.A., Brace, R.A., Radawski, D., Haddy, F.J. and Scott, J.B.: *Effect of hypokalemia and hypomagnesemia produced by hemodialysis on vascular resistance in canine skeletal muscle. Circ. Res.*, 31:165-173, 1972.
- Axelsson, J. and Holmberg, B.: *Effects of K-free solution on tension development in the smooth muscle taenia coli from the guinea pig. Acta physiol. scand.*, 82:322-332, 1971.
- Bohr, D.F.: *Electrolytes and smooth muscle contraction. Pharmacol. Rev.*, 16:85-111, 1964.
- 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.
- Bonaccorsi, A., Hermsmeyer, K., Aprigliano, O., Smith, C.B. and Bohr, D.F.: *Mechanism of potassium relaxation of arterial muscle. Blood Vessels*, 14:261-271, 1977.
- Bülbring, E. and Tomita, T.: *Effects of Ca removal on the smooth muscle of the guinea pig taenia coli. J. Physiol.*, 210:217-232, 1970.
- Burnstock, G., Holman, M.E. and Prosser, C.L.: *Electrophysiology of smooth muscle. Physiol. Rev.*, 43:482-527, 1963.
- Casteels, R., Kitamura, K., Kuriyama, H. and Suzuki, H.: *Excitation-contraction coupling in the smooth muscle cells of the rabbit main pulmonary artery. J. Physiol.*, 271:63-79, 1977.
- Edman, K.A.P. and Schild, H.O.: *The need for calcium in the contractile responses induced by acetylcholine and potassium in the rat uterus. J. Physiol.*, 161:424-441, 1962.
- Endo, M.: *Calcium release from the sarcoplasmic reticulum. Physiol. Rev.*, 57:71-108, 1977.
- Fleckenstein, A.: *Die Bedeutung der energiereichen Phosphate für Kontraktilität 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. Toxicol.*, 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.*, 307(R. 26), 1969.
- Golenhofen, K. and Hermstein, N.: *Differentiation of calcium activation mechanisms in vascular smooth muscle by selective suppression with verapamil and D 600. Blood Vessels*, 12:21-37, 1975.
- Haeusler, 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.

- Hodgson, B.J. and Daniel, E.E.: *Studies concerning in the source of calcium for contraction of rat myometrium. Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 51: 914-932, 1973.
- Imai, S. and Taketa, K.: *Actions of calcium and certain multivalent cations on potassium contraction of guinea-pig's taenia coli. J. Physiol.*, 190: 155-169, 1967.
- Kim, K.W. and Kim, C.W.: *Responses of coronary smooth muscle to acetylcholine. Seoul J. Med.* 19(4):198-204, 1978.
- 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.
- Kuriyama, H., Ito, Y. and Suzuki, H.: *Effects of membrane potential on activation of contraction in various smooth muscle. In Excitation-Contraction Coupling in Smooth Muscle. eds. Casteels, R. et al. pp. 25-35. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1977.*
- Lorenz, R.R. and Vanhoutte, P.M.: *Inhibition of adrenergic neurotransmission in isolated veins of dog by potassium ions. J. Physiol.*, 246:479-500, 1975.
- Marshall, J.M.: *Relation between ionic environment and action of drugs on myometrium. Fed. Proc.*, 27:115-119, 1968.
- 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.
- Norton, J.M. and Detar, R.: *Potassium and isolated coronary vascular smooth muscle. Am. J. Physiol.*, 222:474-479, 1972.
- Popescu, L.M.: *Cytochemical study of the intracellular calcium distribution in smooth muscle. In Excitation-Contraction Coupling in Smooth Muscle. eds. Casteels, R. et al. pp. 13-23. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1977.*
- Prosser, C.L.: *Smooth muscle. Ann. Rev. Physiol.*, 36:503-533, 1974.
- Sandow, A.: *Excitation-contraction coupling in skeletal muscle. Pharmacol. Rev.*, 17:265-320, 1965.
- Suzuki, H., Morita, K. and Kuriyama, H.: *Innervation and properties of the smooth muscle of the dog trachea. Jap. J. Physiol.*, 26:303-320, 1976.
- Urakawa, N. and Holland, W.C.: *Ca<sup>45</sup> uptake and tissue calcium in K-induced phasic and tonic contraction in taenia coli. Am. J. Physiol.*, 207:873-876, 1964.
- Vanhoutte, P.M. and Verbeuren, T.J.: *Inhibition by acetylcholine of the norepinephrine release evoked by potassium in canine saphenous veins. Circ. Res.*, 39:263-269, 1976.
- Wahlström, B.: *Effects of changes in the ionic environment on venous smooth muscle distribution of sodium and potassium. Acta physiol. scand.*, 82:382-392, 1971.