

토끼 적출 신동맥에 있어서 전기자극에 의한 신경성 수축작용의 neuromodulation 효과

김 주 헌 · 홍 용 근

경상대학교 수의과대학
(1996년 10월 4일 접수)

Neuromodulation on neurogenic contraction of electrical nerve stimulation on isolated renal artery of rabbit

Joo-heon Kim, Yong-geun Hong

College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University
(Received Oct 4, 1996)

Abstract : To elucidate the neuromodulation of neuropeptide Y and α , β -methylene ATP on the neurogenic contraction of electrical perivascular nerve stimulation and the contractile response of noradrenaline from polygraph in the isolated renal artery of rabbit.

1. The neurogenic contraction induced by perivascular nerve stimulation was the voltage-dependent manner(10-100V) in the isolated renal artery of rabbit.
2. Neuropeptide Y(0.1 μ M) and α , β -methylene ATP(1 μ M) increased the contractile responses of noradrenaline in the isolated renal artery of rabbit.
3. Neuropeptide Y(0.1 μ M) and α , β -methylene ATP(1 μ M) increased the neurogenic contraction of electrical perivascular nerve stimulation in the isolated renal artery of rabbit.

These results suggest that neuropeptide Y and α , β -methylene ATP neuromodulated on the neurogenic contraction of electrical perivascular nerve stimulation on the isolated renal artery of rabbit.

서 론

Gonbella¹ 및 Cook와 Burnstock²의 전자현미경적 연구에 의하면 장관내의 cholinergic, adrenergic 신경섬유의 말단 소포인 large vesicle과 다른 large opaque vesicle이 존재하고 있음이 관찰되었는데, 이 소포가 purinergic의 소

포일 것으로 추측되었으며, 이 소포속에는 purine nucleotide 뿐만아니라 여러가지 물질이 복합적으로 혼합되어 있음을 확인하고 purinergic 신경의 말단에서 분비되는 물질이 오직 한가지가 아닐 것으로 추측하였다. 또한 대뇌혈관에 분포하는 신경에 있어서 neuropeptide Y (NPY), vasoactive intestinal peptide(VIP), substance P가 같이 존재하고 있다고 하였다³.

이 논문은 1995년도 한국학술진흥재단의 공모과제(지방대육성)연구비에 의하여 연구되었음.
Address reprint requests to Dr. Joo-heon Kim, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University, Chinju, 660-701, Republic of Korea.

Burnstock⁴은 평활근의 자율신경계 조절작용에 있어서 단일 신경 말단에서 여러가지의 neurotransmitter들이 유리되어서 작용을 나타낸다고 하였다. Nonadrenergic-, noncholinergic-(NANC) 신경섬유의 신경전달 물질로는 serotonin⁵⁻⁷, histamine^{7,8}, prostaglandin⁷⁻⁹과 adenosine triphosphate(ATP)^{10,11}, polypeptide^{8,11,12} 등으로 추정되고 있으나 이들중 Burnstock¹⁰은 purine nucleotide계 물질이 가장 유력한 신경전달 물질로 인정되는 NANC-신경섬유를 purinergic-신경섬유라고 명명하였다. Burnstock¹¹의 보고에 의한 purinergic 신경의 전달물질이 ATP 뿐만 아니라 peptide도 거론된 이후, Kawasaki *et al*¹³은 NANC 신경에 의한 혈관 이완작용이 endogenous calcitonin gene-related peptide(CGRP)의 유리에 의해 생긴다고 하였다. 그리고 쥐의 감각신경에서 CGRP와 substance P가 함께 존재하는 것이 보고되어 있다^{14,15}. Mazini *et al*¹⁶은 감각신경에 있어서 CGRP와 substance P는 혈관의 긴장도 유지에 관계가 있다고 보고하였으며, 고양이 대뇌동맥에서 VIP와 CGRP가 NANC 신경작용에 의한 혈관 이완작용을 일으킨다고 하였다¹⁷⁻¹⁹. NPY는 최초로 돼지 뇌에서 분리된 36개 아미노산으로 구성된 peptide이며²⁰, 호흡기계를 비롯하여 교감신경말단에서 NA와 같이 존재하는 것으로 알려져 있다²¹. 그리고 presynaptic 영역에서는 NPY가 NA의 유리를 억제하지만²¹, Yuri²²는 정낭에서 평활근의 수축을 일으킨다고 하였다. 또한 Grundemar & Hogestatt²³은 NPY가 acetylcholine(Ach)에 의한 이완작용을 억제한다고 하였다. Postsynaptic 영역에서는 NPY가 혈관의 수축작용을 나타내며²³, 기관지 평활근을 수축시키는 것으로 알려져 있다²⁴, 또한 NPY는 noradrenaline(NA)²⁵, phenylephrine²⁴, Histamine과 prostaglandin F_{2α}(PGF_{2α})^{26,27}는 혈관의 수축작용을 비특이적으로 증가시킨다고 하였다.

이와같이 신경말단에서 peptide들이 neurotransmitter들의 작용에 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 저자²⁸는 CGRP, VIP 및 substance P 모두 토끼 적출 실험에서 이완작용을 나타낸다고 밝혔다.

그래서 토끼 적출 실험에서 전기자극에 의한 endogenous 신경전달물질의 분비작용으로 생기는 신경성 수축현상에 있어서 NPY 및 α, β-methylene ATP에 의한 변화를 통하여 neuromodulation 효과를 관찰하였다.

재료 및 방법

실험동물 : 체중 2-3kg의 임상적으로 건강하다고 인정되는 성숙한 토끼를 암, 수 구별없이 40두를 사용하였다.

혈관 평활근 ring의 제작 : 실험동물을 pentobarbital sodium(100mg/kg of body weight)을 이정맥(auricular vein)을 통하여 주사하여 마취시킨 후 실험동물을 적절한 다음, 입체현미경하에서 95% O₂와 5% CO₂의 혼합가스가 공급되고 있는 정상 생리적 영양액속에서 혈관주위 지방조직을 제거하여 길이 약 5mm의 혈관평활근 ring을 제작하였다.

영양액의 조성 : 본 실험에 사용한 정상 생리적 영양액으로는 NaCl 133 ; KCl 4.9 ; NaH₂PO₄ 1.34 ; NaHCO₃ 16.3 ; MgSO₄ 0.61 ; Glucose 7.8 ; CaCl₂ 2.52mM로 조성된 Krebs Ringer 용액을 사용하였다.

운동성의 기록 : 제작한 혈관 ring 속으로 2개의 tungsten wire를 이용하여 한쪽은 10ml organ bath 저부에 고정시키고 다른쪽 끝은 근수축변환기(isometric force transducer, FT03, Grass)에 연결하여 polygraph(79D, Grass)에 혈관 평활근의 등척성수축(isometric contraction)을 기록하였다. 10ml organ bath내 영양액은 37±1℃로 유지하고 95% O₂와 5% CO₂의 혼합가스를 계속 공급하면서 혈관 평활근 ring에 1.0g의 기초장력을 부여하여 60분간 평형시킨 후 실험을 실시하였으며, 각 실험사이의 평형시간도 60분으로 하였다.

약물 처리방법과 사용된 약물 : 약물 처리는 10ml organ bath에 약물을 첨가처리하여 정상생리적 영양액에 희석되게 하였으며 약물에 대한 반응을 관찰한 후 정상 생리적 영양액으로 3번 이상 세척하여 60분간 평형시킨 후 다음 실험을 실시하였다.

본 실험에 사용된 약물은 acetylcholine chloride(Sigma), noradrenaline bitartrate(Sigma), tetrodotoxin(Sigma), neuro-peptide Y(Sigma), α, β-methylene ATP(Sigma), guanethidine (Sigma) 을 사용하였다.

Perivascular nerve에 대한 전기자극 : 제작된 혈관 평활근 ring 주위 양쪽 5mm 지점에 백금전극을 설치하여 stimulator(SD9BCD, Grass)를 이용하여 perivascular nerve를 0.3ms(duration)에 고정시키고 10-100 voltage, 2-64Hz에서 1초동안 전기자극하여 최적자극치(80V, 50Hz, 0.3ms, 1sec)를 찾았으며, 이와 같은 자극은 1μM tetrodotoxin 처리에 의해 완전히 차단되는 것을 확인하였다. 각 전기자극 사이는 5분간의 간격으로 실시하였다.

결 과

Noradrenaline에 대한 영향 : 토끼 적출 신통맥에 있어서 noradrenaline(NA)에 대한 영향을 0.01 μ M에서 100 μ M까지 관찰하였다. 0.1 μ M에서 수축을 나타내기 시작하여 농도증가에 비례하여 수축정도가 증가하여 100 μ M에서 최대 수축현상을 보였다(Fig 1). NA에 의한 수축 현상은 정상 생리적 영양액으로 3번 세척함으로써 기초 장력으로 되돌아가는 가역적 현상을 나타내었다.

Perivascular nerve의 전기자극에 대한 voltage 효과 : Perivascular nerve를 0.3ms, 50Hz에서 10-100 voltage 사이에서 1초동안 전기자극을 실시하여 voltage에 대한 반응을 관찰하였다. 전기자극에 대한 반응은 급속한 단일 수축으로 나타났으며, voltage의 증가에 따라 수축정도가 증가되어지는 경향을 보였고, 90 voltage에서 최대 수축 상태를 보였다(Fig 2). 그리고 최적 전기자극치는 80V, 50Hz, 0.3ms, 1sec 동안으로 이후의 모든 전기자극 실험에 사용하였다.

이와같은 perivascular nerve의 전기자극에 대한 수축현상이 neural blocker인 tetrodotoxin(1 μ M)에 의해 수축현상이 완전히 차단되었다.

NPY가 noradrenaline에 의한 수축과 Perivascular

nerve의 전기자극에 의한 신경성 수축에 대한 영향 : NPY가 perivascular nerve 자극에 의한 endogenous 신경전달물질의 유리에 의한 수축현상과 NA에 의한 수축현상과의 관계를 확인하고자 NPY 0.1 μ M 전처리 한 후 NA에 의한 수축현상과 신경성 수축현상의 변화를 관찰하였다(Fig 3). NA에 의한 수축현상과 신경성 수축현상이 NPY의 전처리로서 NA농도 증가 및 전기자극의 voltage 증가에 따라 수축정도가 증가되어지는 경향을 나타내었다(Fig 1,2).

α , β -methylene ATP가 noradrenaline에 의한 수축과 Perivascular nerve의 전기자극에 의한 신경성 수축에 대한 영향 : α , β -methylene ATP가 perivascular nerve 자극에 의한 endogenous 신경전달물질의 유리에 의한 수축현상과 NA에 의한 수축현상과의 관계를 확인하고자 α , β -methylene ATP 1 μ M을 전처리한 후 각각 perivascular nerve 자극(80V, 50Hz, 0.3msec, 1sec)에 의한 endogenous 신경전달물질의 유리에 의한 수축현상과 NA에 의한 수축현상의 변화를 관찰하였다(Fig 4). 전기자극에 의한 신경성 수축현상과 NA에 의한 수축현상이 α , β -methylene ATP 1 μ M의 전처리로서 NA 농도증가 및 전기자극의 voltage 증가에 따라 수축정도가 증가되어지는 경향을 나타내었다(Fig 1,2).

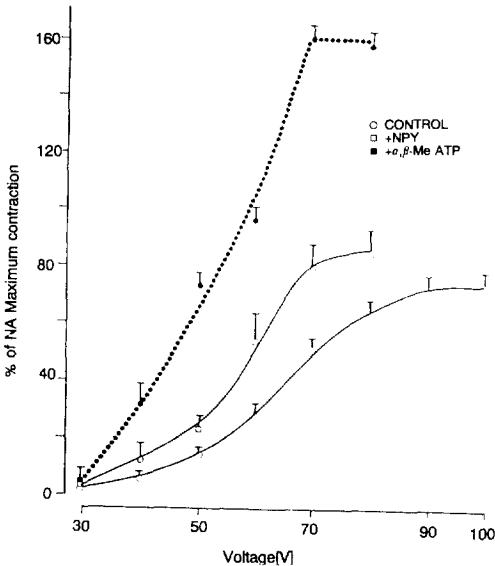


Fig. 1. Voltage-responses for perivascular nerve stimulation(50 Hz, 0.3ms, 1sec) on isolated rabbit renal arteries.

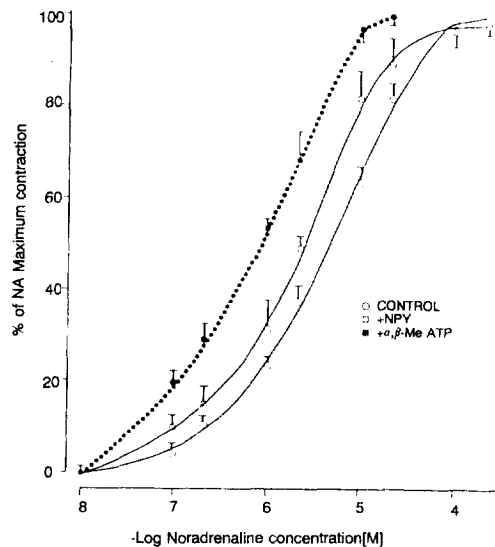


Fig. 2. Concentration-responses of noradrenaline on isolated rabbit renal arteries.

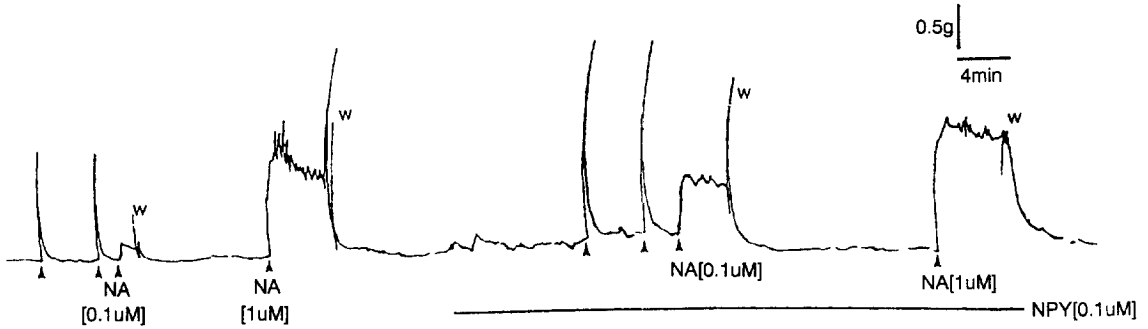


Fig. 3. Effect of neuropeptide Y(NPY) to perivascular nerve stimulation(80V, 50Hz, 0.3ms, 1sec) and noradrenaline(NA) on isolated rabbit renal artery.

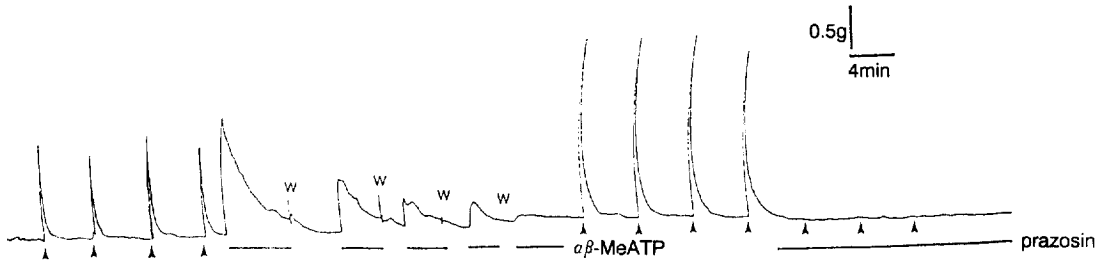


Fig. 4. Effect of α,β -methylene ATP(1 μ M) to the neurogenic contraction by perivascular nerve stimulation(80V, 50Hz, 0.3ms, 1sec) in the isolated rabbit renal artery.

고찰

자율신경계의 지배에 의해 조절되는 평활근의 운동은 전기적 변화인 이온의 이동²⁹ 및 대사물질의 변화^{30,31} 등의 요인에 의해서 평활근 긴장을 변화시키는 것으로 알려져 있다.

본 실험에 사용된 전기자극이 분명히 선택적으로 평활근에 존재하는 신경의 흥분작용에 의한 것임이 김과 김³²의 연구에서와 같이 neural blocker인 tetrodotoxin의 처리에 의해 전기자극에 대한 단일 수축현상이 완전히 차단되어진 것으로 보아, 분명히 본 실험에 사용된 perivascular nerve의 전기자극이 평활근에 존재하는 신경의 흥분작용에 의한 것임을 확인할 수 있었다.

혈관에 분포하는 adrenergic 신경은 신경말단에서 신경 전달물질인 noradrenaline을 유리시킴으로써 말초혈관의

긴장도를 유지하는 것으로 알려져 있다. Gonbella¹ 및 Cook와 Burnstock²의 전자현미경적 연구에 의하면 장관 내의 cholinergic, adrenergic 신경섬유의 말단소포인 large vesicle과 다른 large opaque vesicle이 존재하고 있음이 관찰되었는데, 이 소포속에는 여러가지 물질이 복합적으로 혼합되어 있음을 확인하고 말단에서 분비되는 물질이 오직 한가지가 아닐 것으로 추측하였다. ATP 및 peptide 등이 adrenergic 신경말단에서 noradrenaline과 함께 존재하고 있으며, adrenergic 신경의 흥분작용에 의해서 ATP가 noradrenaline과 같이 유리되어서 혈관 긴장도를 유지한다고 알려져 있다²¹. 또한 혈관의 긴장도 유지에 중요한 역할을 담당하는 신경분포가 adrenergic 신경 뿐만 아니라 NANC 신경도 큰 역할을 맡고 있음이 알려져 있다^{13,33}.

Burnstock¹¹의 보고에 의하면 purinergic 신경의 신경전달물질에 있어서도 ATP 뿐만 아니라 여러 peptide가 관여하고 있다고 밝혔으며, Kawasaki *et al*¹³은 NANC 신경의

혈관 이완작용에 있어서 endogenous CGRP가 유리되어 있다고 하였으며, 쥐의 capsaicin에 민감한 신경의 말단에 CGRP와 substance P가 함께 존재하고 있다고 하였다^{14,15}. 또한 고양이 대뇌동맥의 혈관 이완작용에 있어서 VIP와 CGRP가 중개해서 생긴다고 하였다¹⁷⁻¹⁹. Chikako *et al*²⁴은 쥐의 장간막 동맥에서 CGRP가 강력한 혈관 이완작용을 나타낸다고 하였다. 또한 고양이의 lower esophageal sphincter(LES)에 있어서 VIP는 CGRP와 함께 LES의 이완작용을 유발시키며^{35,36}, carbachol에 의한 수축작용도 VIP와 CGRP는 억제효과를 나타낸다고 하였다³⁷. Substance P는 CGRP와 함께 말초혈관에 존재하고 있으며³⁸ 식도, 위저부, LES에 있어서 CGRP가 substance P와 함께 존재하고 있는 것으로 밝혀져 있다³⁶. 또한 대뇌혈관에 분포하는 신경에 있어서 NPY, VIP, substance P가 같이 존재하고 있다고 하였다³. 혈관의 긴장도 유지에 있어서 CGRP는 동맥에 더 중요한 역할을 하며, substance P는 정맥에 더 큰 역할을 한다고 하였다³⁹.

이와같이 NPY, CGRP, VIP, substance P가 여러 혈관에서 혈관긴장도 유지에 중요한 역할을 하고 있음이 밝혀져 있는데, 토끼 적출 신통맥에 있어서 CGRP, VIP는 혈관 내피세포 유무에 관계없이 이완작용을 나타내며, substance P는 혈관 내피세포가 존재할 때만 이완작용을 나타내는 것으로 CGRP, VIP 및 substance P는 모두 혈관의 이완효과를 나타낸다고 하였다²⁸.

NPY는 최초로 돼지 뇌에서 분리된 36개 아미노산으로 구성된 peptide로서²⁰ 호흡기계를 비롯하여 교감신경 말단에서 NA와 같이 존재하는 것으로 알려져 있다²¹. 그리고 presynaptic 영역에서는 NPY가 NA의 유리를 억제하지만²¹, postsynaptic 영역에서는 NPY가 혈관의 수축작용을 나타내며²³, 기관지 평활근을 수축시키는 것으로 알려져 있다²⁴, 또한 NPY는 NA²⁵, phenylephrine²⁴, Histamine과 PGF_{2α}^{26,27}의 혈관의 수축작용을 비특이적으로 증가시킨다고 하였다.

본 연구의 NPY에 대한 NA의 수축과 전기자극에 의한 신경성 수축작용의 증가현상은 postsynaptic 영역에서의 조절작용에 의해 생긴 것으로 사료되어진다. Iravani & Zar⁴⁰은 쥐 방광의 배뇨근에서 NPY가 평활근의 긴장도와 자율적 수축현상을 증가시킨다고 하였으며, Ach에 의한 수축현상에는 영향을 미치지 않지만 α , β -methylene ATP에 의한 수축현상은 증가시킨다고 하였다. 그리고 NPY는 nifedipine에 의해 수축이 차단됨으로 voltage-

sensitive Ca⁺⁺ channel을 활성화시켜서 외부 Ca⁺⁺을 유입 시킴으로서 수축을 유발한다고 하였다. 미성숙 돼지 장궁 평활근에서 ATP는 Ca⁺⁺- free 영양액에서는 수축을 나타내지 못하였으며 Ca⁺⁺ channel차단제 verapamil에 의해 ATP의 수축현상이 완전히 차단된다고 하였으며⁴¹, Guinea pig 방광 배뇨근에서 ATP에 의한 수축현상은 외부Ca⁺⁺에 의존적 효과를 나타낸다고 하였으며, Ca⁺⁺ channel 차단제 nifedipine에 의해 완전히 차단된다고 하였다^{42,43}. 배뇨근의 noncholinergic 운동작용에 대한 ATP의 작용은 널리 알려져 있다⁴⁴⁻⁴⁷. 그리고 NPY가 purinoceptor의 자극에 의한 수축현상을 증가시킨다는 것은 NPY가 Ach에 의한 수축현상에는 영향을 미치지 못하지만 non-cholinergic 운동작용을 증가시킨다는 것⁴⁰과 본 실험의 α , β -methylene ATP에 의해 NPY의 의한 수축과 전기자극에 의한 신경성 수축의 증가현상과는 일치된 결과라고 사료되어진다.

결론

토끼 적출 신통맥에 대한 perivascular nerve의 전기자극과 noradrenaline의 수축효과에 대한 neuropeptide Y 및 α , β -methylene ATP의 영향을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 토끼 적출 신통맥에 대한 perivascular nerve의 전기자극은 자극의 voltage(10-100V)에 의존적인 수축반응을 보였다.
2. Neuropeptide Y 및 α , β -methylene ATP는 noradrenaline의 수축현상을 증가시켰다.
3. Neuropeptide Y 및 α , β -methylene ATP는 perivascular nerve의 전기자극에 의한 신경성 수축현상을 증가시켰다.

이상의 결과로써 토끼 적출 신통맥에 있어서 Neuropeptide Y 및 α , β -methylene ATP는 전기자극에 의한 신경성 수축작용의 조절효과를 가지고 있는 것으로 사료되어진다.

참고 문헌

1. Gonella J. Modifications of the electrical activity of the longitudinal muscle of the rabbit duodenum following contraction of the circular muscle. *Rend Romani Gastroenterol*, 3:127-131, 1971.

2. Cook RD, Burnstock G. The ultrastructure of Auerbach's plexus in guinea-pig. I. Neural elements. *J Neurocytol*, 5: 171-194, 1976.
3. Edvinsson L, Fredholm BB, Hamel E, *et al*. Perivascular peptide relax cerebral arteries concomitant with stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation or release of and an endothelium-derived relaxing factor in the cat. *Neurosci Lett*, 58:213-217, 1985.
4. Burnstock G. Nervous control of smooth muscle by transmitters, cotransmitters and modulator. *Experimentia*, 41 : 869-874, 1985.
5. Wood JD, Mayer CJ. Serotonergic activation of tonic-type enteric neurons in guinea pig small bowel. *J Neurophysiol*, 42:582-593, 1979.
6. Gershon MD. In NRD Bulletin, nonadrenergic, noncholinergic, autonomic neurotransmission mechanisms, Burnstock G, Hokfelt T, Gershon MD, Iversen LL, Kosferlitz HW & Szurszewski LH, Vol. 17,pp 414-424, Cambridge, Mass; MIT.
7. Furness JB, Costa M. Types of nerves in the enteric nervous system. *Neuroscience*, 5:1-20, 1980.
8. Satchell DG, Burnstock G, Dann P. Antagonism of the effects of purinergic nerve stimulation and exogenously applied ATP on the guinea pig *taenia coli* by 2-substituted imidazolines and related compounds. *Eur J Pharmacol*, 23:264-269, 1973.
9. Bennett T. Innervation of nerve mediated excitation and inhibition of single smooth muscle cells of the avian gizzard. *Comp Biochem Physiol*, 32:669-680, 1970.
10. Burnstock G. Neural nomenclature. *Nature(London)*, 229:282-283, 1971.
11. Burnstock G. Purinergic nerves. *Pharmacol Rev*, 24: 509-581, 1972.
12. Satchell DG, Lynch A, Bourke PM, *et al*. Potentiation of the effects of exogenously applied ATP and purinergic nerve stimulation on the guinea pig *taenia coli* by dipyrindamole and hexobendine. *Eur J Pharmacol*, 19:343-350, 1972.
13. Kawasaki H, Takasaki K, Saito A, *et al*. Calcitonin gene-related peptide acts as a novel vasodilator neurotransmitter in mesenteric resistance vessels of rat. *Nature*, 335:164-167, 1988.
14. Lundberg JM, France-Cereceda A, Hua X, *et al*. Co-existence of substance P and Calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivities in sensory nerves in relation to cardiovascular and bronchoconstrictor effects of capsaicin. *Eur J Pharmacol*, 108:315-319, 1985.
15. Mulderry PK, Gbatei MA, Rodrigo J, *et al*. Calcitonin gene-related peptide in cardiovascular tissues of the rat. *Neuroscience*, 14:947-954, 1985.
16. Mazini S, Perretti F, Tramontana M, *et al*. Neurochemical evidence of Calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity(CGRP-LI) release from capsaicin-sensitive nerves in rat mesenteric arteries and veins. *Gen pharmacol*, 22:295-298, 1991.
17. Lee TJF, Saito A, Berezin I. Vasoactive intestinal polypeptide-like substance : The potential transmitter for cerebral vasodilation. *Science*, 224:898-900, 1984.
18. Brayden JE, *et al*. Evidence that vasoactive intestinal polypeptide(VIP) mediates neurogenic vasodilation of feline cerebral arteries. *Stroke*, 17:1189-1192, 1988.
19. Saito A, Masaki T, Uchiyama Y, *et al*. Calcitonin gene-related peptide and vasodilator nerves in large cerebral arteries of cats. *J pharmacol Exp Ther*, 248:455-480, 1989.
20. Tatemoto K. Neuropeptide Y : complete amino acid sequence of the brain peptide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 79:5485-5489, 1982.
21. Lundberg JM, Terenius L, Hokfelt T, *et al*. Neuropeptide Y(NPY)-like immunoreactivity in peripheral noradrenergic neurons and effect of NPY on sympathetic function. *Acta Physiol Scand*, 116:477-480, 1982.
22. Yuri K. Immunohistochemical and enzyme histochemical localization of peptidergic, aminergic and cholinergic nerve fibres in the rat seminal vesicle. *J Urol*, 143:194-198, 1990.
23. Grundemar L, Hogestatt ED. Unmasking the vasoconstrictor response to neuropeptide Y and its interaction with vasodilating agents *in vitro*. *Eur J Pharmacol*, 221:71-76, 1992.

24. T-Benchekrou M, Fournier A, ST-Pierre S, *et al.* Inhibitory action of neuropeptide Y on agonist-induced responses in isolated guinea pig trachea. *Eur J Pharmacol*, 216:421-428, 1992.
25. Fallgren B, Arlock P, Edvinsson L. Neuropeptide Y potentiate noradrenaline-evoked vasoconstriction by an intracellular calcium-dependent mechanism. *J Auton Nerv System*, 44:151-159, 1993.
26. Edvinsson L, Ekblad E, Hakanson R, *et al.* Neuropeptide Y potentiates the effect of various vasoconstriction agents in rabbit blood vessels. *Brit J Pharmacol*, 83:519-525, 1984.
27. Han C, Abel PW. Neuropeptide Y potentiates contraction and inhibited relaxation of rabbit coronary arteries. *J Cardivasc Pharmacol*, 9:675-681, 1987.
28. Kim JH, Shim CS, Park SE. Effect of calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal peptide and substance P on isolated renal artery of rabbit. *Korean J Vet Res*, 34:727-734, 1994.
29. Marshall JM. Effects of catecholamines on the smooth muscle of the female reproductive tract. *Ann Rev Pharmacol*, 13:19-24, 1973.
30. Limbird LE, Lefkowitz RJ. Adenylate cyclase-coupled beta adrenergic receptors, Effects of membrane lipid-perturbing agents on receptor binding and enzyme stimulation by catecholamines. *Mol Pharmacol*, 12: 556-564, 1976.
31. Micky JV, Tate R, Mullikin D, *et al.* Regulation of adenylate cyclase coupled beta adrenergic receptor binding sites by beta adrenergic catecholamines *in vitro*. *Mol Pharmacol*, 12:409-415, 1976.
32. Kim JH, Kim YK. Purinergic innervation on isolated renal artery of rabbit. *Korean J Vet Res*, 31:389-395, 1991.
33. Toda N, Okamura T. Mechanism of neurally induced monkey mesenteric artery relaxation and contraction. *Hypertension*, 19:161-166, 1992.
34. Chikako N, Hiromu K, Koichiro T, *et al.* Pharmacological characterization of presynaptic Calcitonin gene-related peptide(CGRP) receptor on CGRP-containing vasodilator nerves in rat mesenteric resistance vessels. *J pharmacol Exp Ther*, 268:59-64, 1994.
35. Goyal RK, Rattan S. VIP a possible neurotransmitter of non-cholinergic noradrenergic inhibitory response. *Nature*, 288:378-380, 1980.
36. Henry PP, James CR, Karen SE, *et al.* Calcitonin gene related peptide : a sensory and motor neurotransmitter in the feline lower esophageal sphincter. *Regulatory Peptides*, 25:131-146, 1989.
37. Maton PN, Sutliff VE, Ihou IC, *et al.* Characterization of receptors for Calcitonin gene-related peptide on gastric smooth muscle cells. *Am J physiol*, 254:G789-794, 1988.
38. Gulbenkian S, Merighi A, Wharton J, *et al.* Ultrastructural evidence for the coexistence of Calcitonin gene-related peptide and substance P in secretory vesicles of peripheral nerves in the guinea pig. *J Neurocytol*, 15:535-542, 1986.
39. Audrey C, Sabine T, Alain C, *et al.* Noradrenergic and non cholinergic arterial dilatation and vasoconstriction are mediated by Calcitonin gene-related peptide and Neurokinin-1 receptors, respectively, in the mesenteric vasculature of the rat after perivascular nerve stimulation. *J pharmacol Exp Ther*, 263:1226-1232, 1992.
40. Iravani MM, Zar MA. Neuropeptide Y in rat detrusor and its effect on nerve-mediated and acetylcholine-evoked contractions. *Brit J Pharmacol*, 113:95-102, 1994.
41. Kim JH, Kwun JK, Kim YK. Relationship of action of ATP and PGF_{2α} on uterine smooth muscle motility in immature pig. *Korean J Physiol*, 22:31-39, 1988.
42. Katsuragi T, Usune S, Furukawa T. Antagonism by nifedipine of contraction and Ca⁺⁺-influx evoked by ATP in guinea pig urinary bladder. *Brit J Pharmacol*, 185:203-208, 1990.
43. Bo X, Burnstock G. The effect of Bay K8644 and nifedipine on the responses of rat urinary bladder to electrical field stimulation, βγ-methylene ATP and acetylcholine. *Brit J Pharmacol*, 101:494-498, 1990.
44. Hoyl CHV, Burnstock G. Atropine resistant excitatory junction potentials in rabbit bladder are blocked by αβ-methylene ATP. *Eur J Pharmacol*, 114:239-240, 1985.

45. Fujii K. Evidence for ATP as an excitatory transmitter in guinea pig, rabbit and pig urinary bladder. *J Physiol*, 404:39-52, 1988.
46. Brading AF, Mostwin JL. Electrical and mechanical responses of guinea pig bladder muscle to nerve stimulation. *Brit J Pharmacol*, 98:1083-1090, 1989.
47. Brading AF, Williams JF. Contractile responses of smooth muscle strips from rat and guinea pig urinary bladder to transmural stimulation: effects of atropine and $\alpha\beta$ -methylene ATP. *Brit J Pharmacol*, 99:493-498, 1990.
-