수소이온농도 변화의 수축물질에 따른 가토신동맥 수축에 미치는 영향과 기전

충남대학교 의과대학 생리학교실

장석종 • 김세훈 • 전병화 • 박해근

(1990년 4월 20일 접수)

= **Abstracts** =

Effects of H^+ on the Contraction Induced by Various Agonists in the Renal Artery of a Rabbit

Seok Jong Chang, Se Hoon Kim, Byeong Hwa Jeon and Hae Kun Park

Department of Physiology, College of Medicine, Chungnam National University, Taejeon, Korea

The effects of H^+ on the arterial contraction and their mechanisms were investigated in the renal artery of a rabbit. The helical strips of isolated renal artery were immersed in the HEPES-buffered or CO_2/HCO_3^--buffered Tyrode's solution. The contractions induced by agonists (norepinephrine, histamine, serotonin and angiotensin II) or high K^+ were observed with change of extracellular or intracellular H^+ concentration.

The contractions induced by norepinephrine, histamine, serotonin, angiotensin II or high K^+ in HEPES-buffered Tyrode's solution were inhibited by increase in extracellular H^+ concentration and potentiated by decrease in extracellular H^+ concentration. The degrees of these effects were most evident in the contraction induced by serotonin and angiotensin II, moderate in those by histamine and high K^+, and least in those by norepinephrine. Maximal contraction by norepinephrine, histamine and high K^+ were not influenced by change in extracellular H^+ concentration, but influenced in those contration by serotonin and angiotensin II. The attenuated contractions by an acidic pH were not returned to the level of contraction at normal pH (7.4) by elevation of extracellular Ca^{2+} concentration. The agonists (norepinephrine, histamine and serotonin)-induced contractions in Ca^{2+}-free Tyrode's solution were also attenuated by increase in extracellular H^+ concentration and potentiated by decrease in extracellular H^+ concentration. Elevation of Pco_2 in the CO_2/HCO_3^--buffered Tyrode's solution, which increase the intracellular H^+ concentration, at constant extracellular pH (7.4), increased the contraction by 30 mM K^+.

From the above results, it is suggested that the decrease in contractions by increase in extracellular H^+ concentration may be resulted from that H^+ make the receptors less sensitive to agonists and cell membrane hyperpolarize and then inhibit the Ca^{2+} influx as well as Ca^{2+} release from intracellular Ca^{2+} storage site.

Key Words: Hydrogen ion, Renal artery, Vasoconstrictors, High K^+-induced contraction

*본 연구는 1989년도 문교부 학술연구조성비에 의하여 연구되었음.

서 론

수소이온은 다양한 기전을 통하여 근수축에 영향을 미치며 이러한 기전들이 골격근과 심근에서는 비교적 잘 밝혀져 있으나 평활근에서는 평활근의 종류에 따라 세포의 구조 및 기능이 다양할 뿐만아니라 세포내 수소이온 농도의 측정이 어렵기 때문에 그 기전들이 잘 밝혀져 있지 않다.

혈관 평활근의 수축도 세포내외의 수소이온농도 변화에 따라 매우 큰 영향을 받는바 신체의 각 조직, 특히 뇌, 폐 그리고 심장조직에서의 수소이온농도 변화는 혈류량의 자동조절 기능에 중요한 역할을 한다. 일찌기 세포외 수소이온 농도의 증가에 의하여 혈관 평활근의 수축이 감소하며 수소이온농도의 감소에 의하여 수축이 증가함이 알려져 있다(Betz et al, 1973; Edvinsson & Sercombe, 1976; Maclellan et al, 1974; Thomas & Lloyd, 1967). Edvinsson과 Sercombe(1976)은 고양이의 뇌혈관에서 세포외액의 수소이온농도를 증가시키면 기본장력이 감소하고 norepinephrine(NE, 이하 NE로 칭함)에 의한 수축이 억제되나 수소이온농도 감소에 의하여는 반대로 수축이 증가함을 보고하였고 Thomas와 Lloyd (1967)은 개와 토끼의 폐동맥에서 세포외 용액의 수소이온농도가 증가할 때 serotonin, angiotensin II 및 고농도 K^+-용액에 의한 수축은 감소하나 NE에 의한 수축은 유의한 영향을 받지 않는다고 하였다. 반면에 Peiper등(1971)은 쥐의 대동맥에서 NE에 의한 수축은 수소이온농도 증가에 의하여 수축이 억제되나 고농도 K^+-용액에 의한 수축은 오히려 증가된다는 상반된 보고를 하였다.

혈관 평활근 세포내 수소이온농도 변화가 수축에 미치는 영향에 대하여는 세포내 수소이온농도 측정의 어려움과 실험조건의 다양성 때문에 실험결과 및 수소이온의 작용기전들에 대한 보고가 다양하다. 일부의 보고자들(Ighoroje & Spurway, 1984; 1985; Spurway & Wary, 1987)은 세포내 수소이온농도 증가에 의하여 수축이 증가됨을 관찰하였고 반면에 다른 보고자들(Grün et al, 1972; Mrwa et al, 1974; Siskind et al, 1989)은 세포내 수소이온농도 증가는 세포내 저장 Ca^{2+}의 유리를 감소시키거나 수소이온이 Ca^{2+}의 myosin ATPase 활성 증가작용을 경쟁적으로 억제하여 수축을 감소시킨다고 하였다.

평활근에서 세포내외의 수소이온농도 변화에 따른 수축의 증감에 대한 기전은 일반적으로 수소이온이 myosin ATPase의 활성, 수축단백(contractile protein)의 Ca^{2+}에 대한 sensitivity, 근장내로의 Ca^{2+} 유입이나 세포내 저장 Ca^{2+}의 근장내로의 유리, 전달물질(transmitter)의 유리나 전달물질에 대한 수용기의 sensitivity, 수축에 필요한 에너지 생산, 세포막의 안정도(membrane stability) 등에 영향을 미쳐 수축에 영향을 나타낼 것으로 생각하고 있으나 이러한 다양한 기전들에 대한 확실한 실험적 증거는 아직 뒷받침되고 있지 못하다. 이에 저자는 가토신동맥 평활근에서 세포내외의 수소이온농도를 각각 변화시키면서 여러 종류의 수축물질을 이용하여 세포내외의 수소이온농도 변화가 혈관 평활근 수축에 미치는 영향을 관찰하고 그 기전을 부분적으로나마 밝히고자 하였다.

실 험 방 법

체중 2.0 kg 내외의 뉴질랜드 백색 토끼(New-zealand white)를 암수 구별없이 사용하였다. 토끼의 흥분으로 인한 아드레날린의 분비를 최소한 줄이기 위하여 후두부를 순간적으로 강타하여 즉사케한 후 즉시 총경동맥을 절단하여 실혈시켰다. 개복하여 신동맥을 적출한 후 100% 산소로 평형을 이룬 HEPES-완충 Tyrode 용액이 들어 있는 준비용기 내에서 혈관 주위 조직을 깨끗이 박리하고 실온에서 1시간동안 산소를 공급하면서 회복시켰다. 혈관 절제용 유리막대 끝에 혈관의 한쪽 끝을 고정하고 돌리면서 45° 방향으로 나비 2 mm, 길이 10 mm되게 안과 수술용 가위로 잘라 절편을 만들었다. 근육고정기에 절편 양끝을 이완상태에서 실로 고정한 후 100% 산소로 평형을 이룬 HEPES-완충 Tyrode 용액이 들어있는 실험용기(용량 100 ml)에 옮겼다. 근육고정기의 유리선을 장력변환기(F-60, Narco Biosystem)에 연결하고 20분 간격으로 새로운 용액을 갈아주면서 1시간동안 회복시켰다. 이상의 처리가 끝난 후 견인기로서 혈관 절편을 길이의 10%씩 단계적으로 늘리면서 길이-장력 관계를 관찰하고

Table 1. Chemical compositions of Tyrode's solution for measurement of isometric tension of the vascular smooth muscle

A. HEPES-buffered Tyrode's solution (mM)	
NaCl	158
KCl	4
$CaCl_2$	1
$MgCl_2$	1
HEPES	5
Glucose	6
pH	7.4
B. High K^+, CO_2/HCO_3^- buffered Tyrode's solution aerated with 4% CO_2+96% O_2 (or 10% CO_2+90% O_2) (mM)	
NaCl	118.5(95)
KCl	30
$CaCl_2$	1
$MgCl_2$	1
$NaHCO_3$	13.5(37)
Glucose	6
pH	7.4

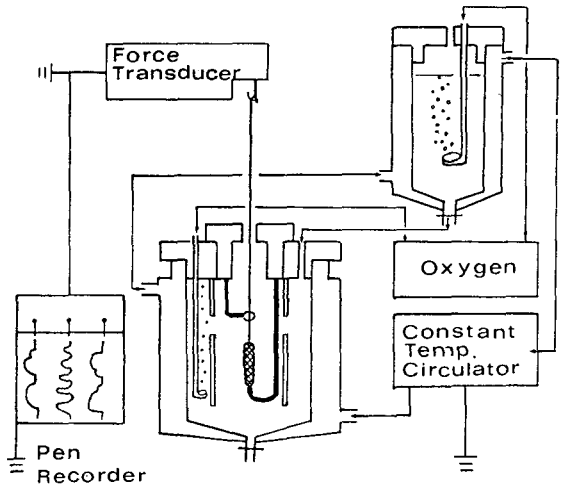

Fig. 1. Experimental set-up for measurement of the isometric tension of the vascular strip.

최적 길이를 결정하였다. 실험용기는 항온 순환기로서 물을 순환시켜 35℃를 유지하게 하였으며 장력의 측정과 기록은 장력변환기(F-60, Narco Biosystem)와 피지오그라프(MK-IV, Narco Biosystem)를 이용하였다(Fig. 1).

HEPES-완충 Tyrode용액의 화학적 조성은 Table 1A와 같다. 고 K^+-Tyrode용액의 조성은 HEPES-완충 Tyrode 용액과 동일하되 더해지는 KCl의 몰(mole) 수 만큼 NaCl을 빼내어 삼투압의 변화가 없도록 하였으며 pH 변화는 0.1 N NaOH를 적정하여 각각 6.8, 7.4 및 8.0이 되게 하였다. 세포내 pH를 변화시키기 위하여는 CO_2/HCO_3-완충 Tyrode 용액(Table 1B)의 Pco_2를 증가시켜 세포내 수소이온농도를 증가시켰다(Aicken, 1984; Thomas, 1984).

실험에 사용된 혈관 수축물질은 다음과 같다.

Arterenol hydrochloride (Sigma)

5-hydroxytryptamine creatinine sulfate (Sigma)

Angiotensin II (Sigma)

Histamine hydrochloride (Sigma)

실 험 성 적

수소이온농도 변화가 신동맥 평활근의 수축에 미치는 영향을 관찰하고자 pH 6.8, 7.4 및 8.0의 HEPES-완충 Tyrode 용액에서 각 수축물질(norepinephrine, histamine, serotonin, angiotensin II 및 고 K^+)의 농도변화에 따라 수축의 변화를 관찰하고 이를 용량-반응 곡선으로 나타내었다(Fig. 2, 3, 4, 5, 6).

각 수축물질의 농도변화에 따른 수축-반응곡선들에서 보는 바와 같이 물질들 간에 pH 변화에 따른 수축의 증가 및 억제 정도에 차이가 있긴 하지만 공통적으로 pH가 증가할 때(7.4에서 8.0으로) 수축성은 증가하였으며 pH가 감소할 때(7.4에서 6.8로) 수축성은 억제되었다. Norepinephrine은 pH 변화에 따른 수축성의 변화가 가장 적어 수축을 시작하는 역치농도, 최대수축을 일으키는 농도 및 이들 농도에서의 수축이 pH 변화에 유의한 차이없이 pH 변화에 따라 수축이 증가 또는 감소하는 양상을 보였다(Fig. 2). Histamine과 고 K^+의 경우 pH 변화에 따라 최대수축을 일으키는 농도와 이 농도에서 수축의 변화는 유의한 차가 없었으나 낮은 농도에서는 pH 변화에 대한 영향이 컸다. 즉 수축을 시작하는 농도, ED_{50} 및 이들 농도에서의 수축은 pH 변화에

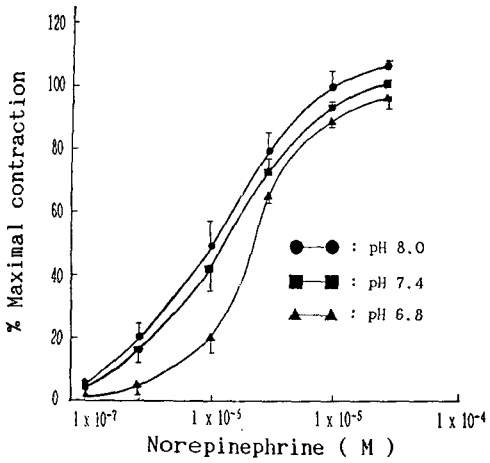

Fig. 2. Dose-response relation of contraction induced by norepinephrine at different pH in the renal artery of a rabbit.

Ordinate scale represents the responses as a percentage of the maximum response obtained in dose-response at pH 7.4. Each point is mean value from 5 strips. Vertical lines show s.e. mean. The curves were shifted to the right by lowering the pH.

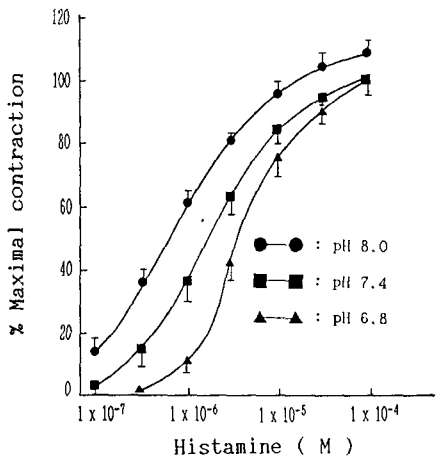

Fig. 3. Dose-response relation of contraction induced by histamine at different pH in the renal artery of a rabbit.

Ordinate scale represents the responses as a percentage of the maximum response obtained in dose-response at pH 7.4. Each point is mean value from 5 strips. Vertical lines show s.e. mean. The curves were shifted to the right by lowering the pH.

의하여 유의하게 변화하였다(Fig. 3, 6). Serotonin과 Angiotensin II는 norepinephrine, histamine, 고 K^+과는 달리 pH 변화에 아주 현저한 영향을 보였다(Fig. 4, 5). Angiotensin II가 최대수축을 일으키는 농도에 유의한 변화가 없는 것을 제외하고는 양자 모두에서 수축을 시작하는 농도, ED_{50}, 최대수축을 일으키는 농도 및 이들 농도에서의 수축은 pH에 현저한 영향을 받아 곡선이 pH 변화에 따라 심하게 좌우로 이동하는 양상을 보였다. 특히 serotonin에 의한 수축은 pH 감소(7.4에서 6.8으로)에 의하여 ED_{50} 및 수축을 시작하는 역치농도가 100배 이상 높아짐으로써 pH 변화에 가장 유의한 반응을 보였다.

세포외 pH 변화가 세포내 저장 Ca^{2+}의 유리에 의한 수축에 미치는 영향을 알아보기 위하여 0.1 mM EGTA가 첨가된 Ca^{2+}-free Tyrode 용액의 pH를 변화시키면서 NE, histamine 및 serotonin을 투여하여 수축의 변화를 관찰하고 그 결과를 도시하였다(Fig. 7). 수축물질의 농도는 세가지 물질 모두 정상

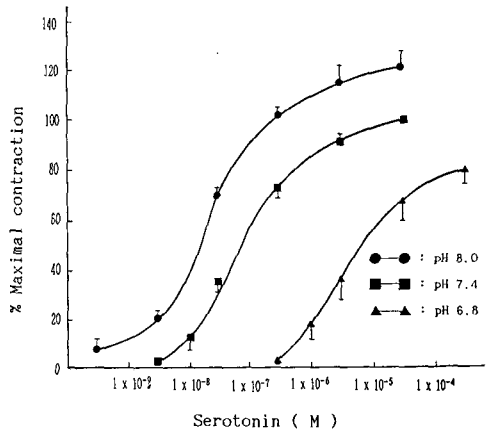

Fig. 4. Dose-response relation of contraction induced by serotonin at different pH in the renal artery of a rabbit.

Ordinate scale represents the responses as a percentage of the maximum response obtained in dose-response at pH 7.4. Each point is mean value from 5 strips. Vertical lines show s.e. mean. The curves were greately shifted to the right by lowering the pH.

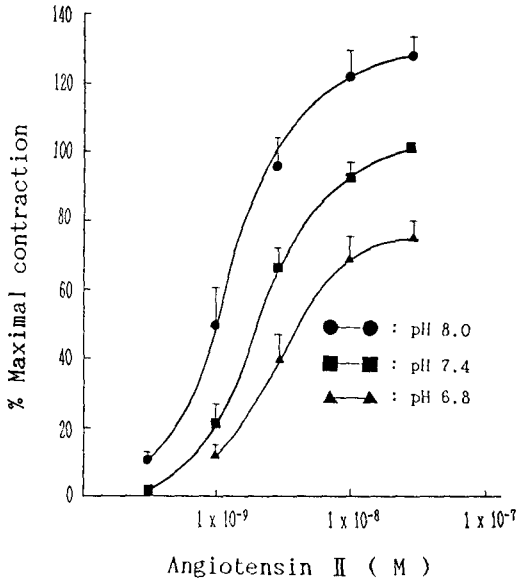

Fig. 5. Dose-response relation of contraction induced by angiotensin II at different pH in the renal artery of a rabbit.

Ordinate scale represents the responses as a percentage of the maximum response obtained in dose-response at pH 7.4. Each point is mean value from 5 strips. Vertical lines show s.e. mean. The curves were shifted to the right by lowering the pH.

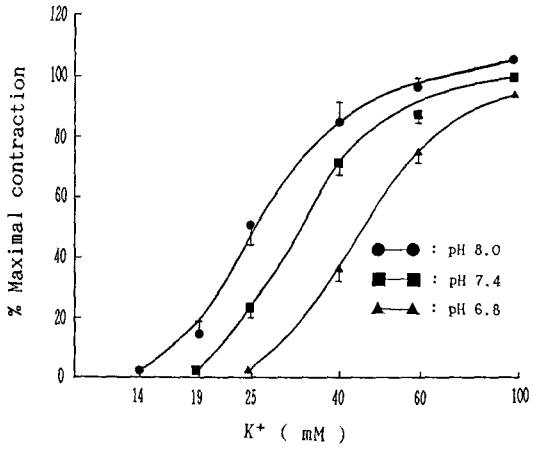

Fig. 6. Dose-response relation of contraction induced by potassium at different pH in the renal artery of a rabbit.

Ordinate scale represents the responses as a percentage of the maximum response obtained in dose-response at pH 7.4. Each point is mean value from 5 strips. Vertical lines show s.e. mean. The curves were shifted to the right by lowering the pH.

Tyrode 용액에서 pH 변화에 의하여 수축에 큰 영향을 나타내는 농도인 1×10^{-6} M을 택하였다. Ca^{2+}-free Tyrode 용액에서 일어나는 수축 즉 세포내 저장 Ca^{2+}의 유리에 의한 수축은 그림 7에서 보는 바와같이 NE의 경우 pH가 감소할 때(7.4에서 6.8로) 감소하여 7.4에서의 수축의 34.1±4.1%, pH가 증가할 때(7.4에서 8.0으로) 증가하여 7.4에서의 수축의 104.1±2.0%이었고 serotonin의 경우 pH가 감소할 때 16.7±5.5%, pH가 증가할 때 135.8±8.2%이었으며 histamine에 있어서는 pH가 감소할 때 0%(수축이 일어나지 않음), pH가 증가할 때 168.6±19.5%로써 이들 각각 수축의 증감의 비율은 정상 Tyrode(1 mM Ca^{2+})에서 pH 변화에 따른 수축의 증감 비율과 비슷하였다.

pH 감소에 의하여 억제된 수축이 세포외액의

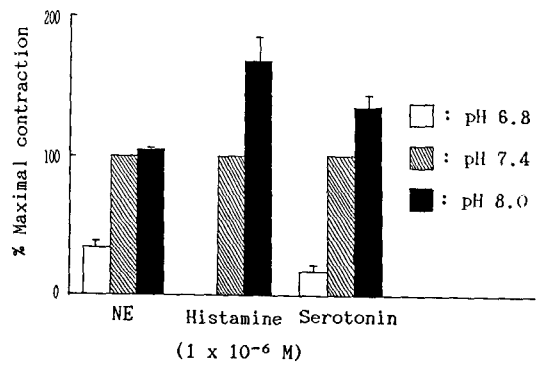

Fig. 7. Effect of change in pH on the contraction induced by norepinephrine (NE), histamine and serotonin in Ca^{2+}-free Tyrode's solution.

Ordinate scale represents the responses as a percentage of the maximum response obtained at pH 7.4. Each bar is mean value from 5 strips. Vertical lines show s.e. mean. The contractions induced by norepinephrine (NE), histamine or serotonin in Ca^{2+}-free Tyrode's solution were reduced by decrease in pH and increased by increase in pH.

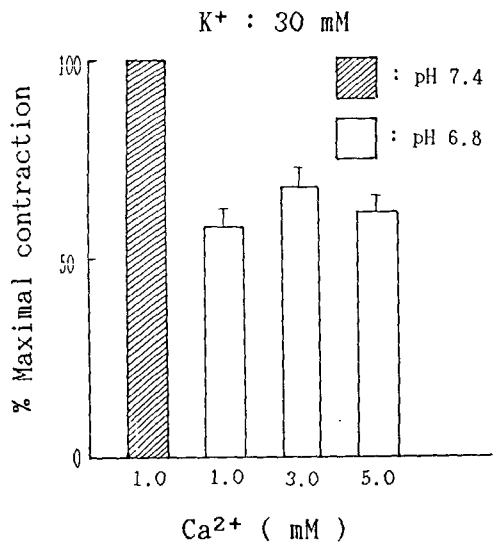

Fig. 8. Effect of extracellular Ca^{2+} concentration on contraction induced by 30 mM K^+ at pH 6.8.

Ordinate scale represents the responses as a percentage of the maximum response obtained at pH 7.4. Each bar is mean value from 5 strips. Vertical lines show s.e. mean. The contraction decreased by lowering the pH (6.8) and was not returned to the level of contraction at pH 7.4 by elevation of extracellular Ca^{2+} concentration.

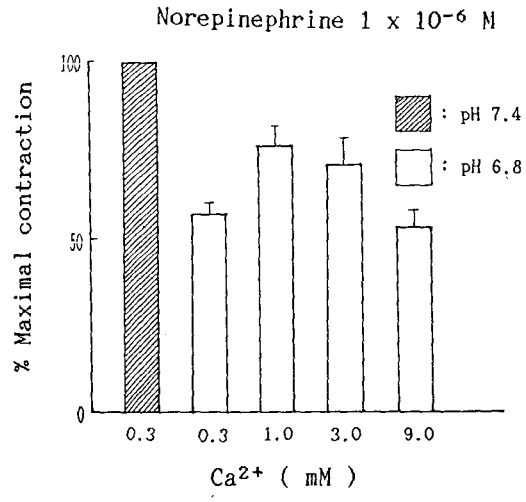

Fig. 9. Effect of extracellular Ca^{2+} concentration on contraction induced by norepinephrine at pH 6.8.

Ordinate scale represents the responses as a percentage of the maximum response obtained at pH 7.4. Each bar is mean value from 5 strips. Vertical lines show s.e. mean. The contraction decreased by lowering the pH (6.8) and was not returned to the level of contraction at pH 7.4 by elevation of extracellular Ca^{2+} concentration.

Ca^{2+} 농도 증가에 의하여 정상 pH에서의 수축 수준으로 되돌아갈 수 있는지를 관찰하기 위하여 pH 6.8, 정상 Tyrode 용액에서 NE(1×10^{-6} M) 또는 30 mM K^+ 용액으로 수축을 일으킨 후 Ca^{2+}을 첨가하면서 수축의 변화를 관찰하고 pH 7.4에서 수축과 비교하였다(Fig. 8, 9). NE으로 수축을 일으킬 경우 pH 6.8에서의 수축은 pH 7.4에서의 수축의 56.3±3.1%이었고 Ca^{2+}을 첨가하여 Ca^{2+} 농도가 1 mM, 3 mM 및 9 mM일 때의 수축은 각각 75.8±6.4%, 70.5±7.1% 및 52.7±4.8%로써 pH 6.8에서의 수축은 Ca^{2+}의 첨가로 pH 7.4에서의 수축 수준으로 되돌아가지 못했다. 또한 30 mM K^+으로 수축을 일으킬 경우에 pH 6.8에서의 수축은 pH 7.4에서의 수축의 57.8±4.8%이었고 Ca^{2+}을 첨가하여 Ca^{2+} 농도가 3 mM과 5 mM로 될 때의 수축은 각각 68.2±4.9%, 61.7±4.6%로써 NE와 마찬가지로 Ca^{2+}의 첨가에 의하여 pH 7.4에서의 수축 수준으로 되돌아가지 못하였다.

세포내 pH를 감소시키기 위한 방법으로 pH가 일정한 상태에서 CO_2/HCO_3^--완충용액의 Pco_2를 증가시켜 세포내 수소이온농도가 증가되도록 하였다. 30 mM K^+이 포함된 100% O_2, HEPES-완충용액으로 수축시킨 후 30 mM K^+이 포함된 4% CO_2+96% O_2, CO_2/HCO_3^--완충용액과 10% CO_2+90% O_2, CO_2/HCO_3^--완충용액으로 바꾸어주면 Pco_2 증가에 의해 수축이 증가하였으며 이 상태에서 다시 30 mM K^+이 포함된 100% O_2, HEPES-완충용액으로 바꾸어 주면 수축이 급격히 감소되었다가 1시간에 걸쳐 서서히 회복되었다(Fig. 10).

고 찰

평활근에서 수소이온농도 변화는 근장내로의 Ca^{2+}의 유입이나 세포내 저장 Ca^{2+}의 유리, 수축단

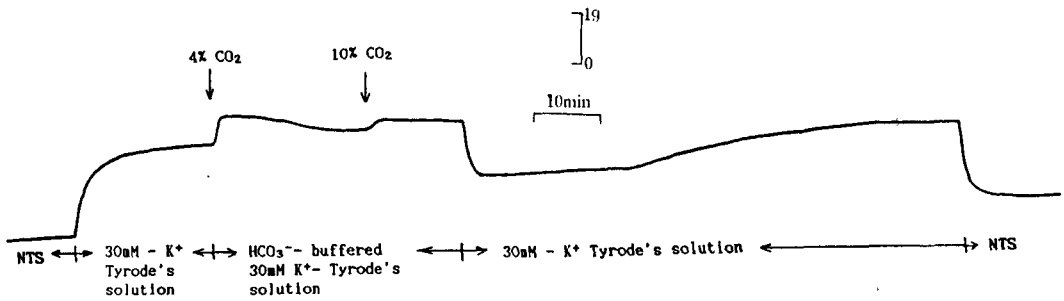

Fig. 10. Effect of change in Pco_2, which change the intracellular H^+ concentration, on 30 mM K^+-induced contraction at constant extracelluar pH (pH 7.4).
Elevation of Pco_2 increased the contraction induced by 30 mM K^+. NTS: Normal Tyrode's solution

백에 대한 Ca^{2+}의 작용, 수축물질들에 대한 수용체의 sensitivity, 세포막 기능의 안정화등에 영향을 주어 수소이온농도의 감소는 수축을 증가시키며 수소이온농도의 증가는 수축을 감소시키는 것으로 알려져 왔다(Betz et al, 1973; Edvinsson & Sercombe, 1976; Grün et al, 1972; Mrwa et al, 1974k; Siskind et al, 1989).

본 실험에서 수용체에 작용하는 여러 수축물질들(NE, histamine, serotonin, angiotensin II)을 이용하여 가토 신동맥 평활근을 수축시킬 때 수축 물질에 따라 차이는 있지만 수소이온 농도를 감소시키면 용량-반응 곡선은 왼쪽으로 이동되어 수축이 증가됨을 나타냈으며 수소이온농도를 증가시키면 용량-반응 곡선이 오른쪽으로 이동되어 수축이 감소됨을 나타냈다. 또한 이와같은 pH 변화에 따른 수축성의 변화는 Ca^{2+}-free Tyrode 용액에서도 동일하였다. 뿐만아니라 막전압을 감소시켜(저분극) 수축을 일으키는 고 K^+-Tyrode 용액에 의한 용량-반응 곡선도 수소이온농도 변화에 의하여 동일한 변화를 나타냈다. 이러한 현상은 세포외 용액의 수소이온농도가 증가할 때 세포내 수소이온농도가 변하여 수축단백들의 Ca^{2+}에 의한 활성을 억제시키거나 세포내 Ca^{2+} 저장소로부터 Ca^{2+}의 유리가 억제되어 부분적으로 수축이 감소하는 것으로 생각될 수 있다. 그러나 세포외 수소이온농도 변화가 세포내의 수소이온농도 변화에 거의 영향을 주지 않는다는 보고(Poole-Wilson & Langer, 1975)와 본 연구의 그림 10에서 보는 바와 같이 Pco_2의 증가에 의하여 세포내 수소이온농도가 증가했을 때 수축은 오히려 증가되었다. 따라서 세포외 용액의 수소이온농도가 증가할 때 수축의 감소는 수소이온이 수축 물질들에 대한 수용체의 sensitivity 또는 막전압에 영향을 미쳐 세포외에서 세포내로의 Ca^{2+} 유입과 세포내 저장 Ca^{2+}의 유리를 간접적으로 억제하거나, Ca^{2+} 이동 통로에 직접 작용하여 세포외에서 세포내로의 Ca^{2+} 유입을 억제하여 나타나는 것으로 생각된다.

정상 Tyrode 용액 및 Ca^{2+}-free Tyrode 용액에서 수소이온농도가 증가할 때 수축의 감소가 수축물질의 종류 및 농도에 따라 다르게 나타나는 현상은 수소이온에 의하여 수축물질에 대한 수용체의 sensitivity가 감소하여 수축이 억제됨을 뒷받침 해준다. 즉, 정상 Tyrode 용액 및 Ca^{2+}-free Tyrode 용액에서 NE 및 histamine에 의한 수축시 낮은 농도에서는 수소이온농도 변화가 수축에 유의한 영향을 나타내나 최대수축에는 영향을 미치지 못하였다. 이러한 현상은 수축물질의 농도가 높을 때에는 수용체의 sensitivity가 감소하여도 수축 물질의 농도가 높기 때문에 수축 억제 현상이 나타나지 않는 반면에 수축 물질의 농도가 낮을 때에는 수용체의 sensitivity 변화가 수축에 민감하게 영향을 미치기 때문이라 생각된다. α-수용체는 수소이온농도 변화에 민감하게 반응하여 쥐의 대동맥에서 NE에 의한 수축은 수소이온농도 변화에 의하여 유의한 영향을 받으며(Bygdeman & von Euler, 1962) 고양이의 뇌혈관에서 α-수용체를 통한 수축이 수소이온농도 변화에 의하여 유의한 영향을 받는 것은 수소이온농도와

α-수용체 사이의 상호작용에 기인한다는 보고(Edvinsson & Sercombe, 1976)는 위의 사실을 뒷받침하여 준다. 반면에 serotonin과 angiotensin II는 NE, histamine과는 달리 최대수축 농도에서도 세포외 수소이온농도 변화에 큰 영향을 받았다. Serotonin은 혈관 평활근에 직접 작용할 뿐만 아니라 평활근에 분포하는 신경말단에도 작용하여 간접적인 작용을 통하여 수축에 관여하는 것으로 알려져 있으며(Humphrey, 1978), angiotensin II는 혈관 평활근 수축시 세포내 수소이온농도를 감소시키며 이러한 현상은 angiotensin II의 농도 증가에 비례하여 나타난다(Berk et al, 1987; Hatori et al, 1987). 따라서 serotonin과 angiotensin II에 의한 수축에서 세포외 수소이온농도의 변화는 수용체의 sensitivity를 변화시킬 뿐만아니라, 신경말단에서의 전달물질 유리(serotonin) 및 세포내 pH 변화(angiotensin II) 등의 복합적인 작용을 통하여 위에서와 같은 현상이 나타나는 것으로 추측되나 이는 더 연구해야 할 과제로 생각된다.

고농도 K^+-용액에 의한 수축은 막전압을 감소시킴으로써 전압 의존성 칼슘통로(potential operated-calcium chancel)를 통해 세포외 Ca^{2+}을 이용하여 수축을 일으킨다(Kuriyama et al, 1977; Yamashita et al, 1977). 고농도 K^+-용액에 의한 수축은 수소이온농도의 변화에 영향을 받아 수소이온농도가 감소하면 수축을 시작하는 K^+의 역치농도가 낮아졌으나 최대수축 농도에서는 수소이온농도 변화에 영향이 적었다. 이러한 결과는 수소이온이 막전압에 영향을 미침으로써 수축을 억제하는 것으로 생각된다. Kim등(1982)은 토끼 유두근에서 과산증때는 과분극 현상이, 과알카리증때는 저분극 현상이 있는데 이는 세포막 표면의 음성 전하를 수소이온이 중화시키는 작용에 기인할 것으로 보고하였다. 또한 Äberg등(1967)은 guinea pig의 결장뉴에서 수소이온이 세포막 전압을 감소시켜 세포막 기능을 안정화시킨다고 보고하였으며, Löfqvist와 Nilsson (1981)는 토끼의 결장뉴에서 수소이온농도가 증가할 때 고 K^+-용액에 의한 수축이 감소됨을 관찰하고 이는 수소이온에 의하여 막전압이 증가하여 Ca^{2+} 유입의 감소에 기인하리라는 보고도 있다.

본 실험에서 최대수축 농도(100 mM K^+)에서의 수축은 수소이온농도의 변화에 영향을 적게 받은 바 이는 수소이온에 의하여 막전압이 증가하지만 K^+ 농도가 아주 높을 경우 K^+에 의한 막전압 감소 효과가 크기 때문에 수소이온의 막전압 증가 작용이 큰 영향을 미치지 못하여 수축에 영향이 적었던 것으로 생각된다. 그러나 최대 수축농도 이하에서의 수축은 수소이온농도 변화에 영향을 나타냈는데 이는 K^+에 의한 막전압의 감소효과가 적어 수소이온에 의한 막전압의 변화가 수축에 영향을 미칠 수 있기 때문이라 생각된다. 또한 수소이온농도 감소에 의해 수축을 일으키는 역치농도가 낮아지며 수소이온농도 증가에 의해 감소된 수축이 세포외액의 Ca^{2+} 농도를 증가시킴에도 회복되지 않는 것은 수소이온이 Ca^{2+} 통로에 Ca^{2+}과 경쟁적으로 작용하기 보다는 막전압을 증가시켜 Ca^{2+} 통로의 열림을 간접적으로 억제하여 수축을 감소시키리라 생각된다.

결 론

수소이온농도 변화가 가토 신동맥 평활근의 수축에 미치는 영향과 그 기전을 구명하고자 하였다. 가토 신동맥의 절편(helical strips)을 HEPES-완충 Tyrode 용액 또는 CO_2/HCO_3^--완충 Tyrode 용액에서 용액의 pH 및 Pco_2를 변화시키며 여러가지 수축 물질로 수축을 일으켜 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) Norepinephrine, histamine, serotonin, angiotensin II 및 고-K^+ 용액에 의한 수축은 세포외 수소이온농도 증가에 의하여 억제되었으며 수소이온농도 감소에 의하여 증가하였으나 그 정도나 양상은 수축물질에 따라 달랐다.

2) 수소이온농도의 변화에 따른 수축의 영향은 상대적으로 serotonin, angiotensin II에 의한 수축에서 가장 컸고 histamine과 고 K^+에 의한 수축은 중등도이었으며 NE에 의한 수축에서 가장 작았다.

3) Norepinephrine, histamine 및 고-K^+ 용액에 의한 수축은 최대 수축농도에서는 수소이온농도 변화에 의하여 영향이 적었으나 serotonin과 angiotensin II에 의한 수축은 영향이 컸다.

4) Ca^{2+}-free Tyrode 용액에서 norepinephrine, histamine 및 serotonin에 의한 수축은 수소이온농도

증가에 의해 억제되었으며 수소이온농도 감소에 의하여 증가되었고 증감의 정도는 정상 Tyrode 용액에서의 수소이온농도의 증감에 따른 수축의 증감과 비슷하였다.

5) 세포외액의 pH 감소에 의해 감소된 수축은 세포외액의 Ca^{2+} 농도를 증가시켜도 정상 pH(7.4)의 수축 수준으로 회복되지 못하였다.

6) 30 mM K^+ 용액에 의한 수축은 Pco_2 증가에 의하여 증가되었다.

이상의 결과로 보아 세포외액의 수소이온 농도증가는 혈관 평활근에 존재하는 수용체들의 수축 물질들에 대한 sensitivity를 감소시키며 막전압을 과분극시킴으로써 세포외 Ca^{2+}의 유입 및 세포내 Ca^{2+}의 근장내로의 유리를 억제하여 수축을 감소시키는 것으로 사료된다.

REFERENCES

Äberg G, Mohme-Lundholm E & Vamos N (1967). The effect of H^+-lactate ions on the electrical activity and content of high energy phosphate compounds of taenia coli from the guinea pig. *Acta Physiol Scand* 69, 129-133

Aicken CC (1984). Direct measurement of intracelluiar pH and buffering power in the smooth muscle cells of guinea-pig vas deference. *J Physiol* 349, 571-585

Berk BC, Brock TA, Gimbrone MA, Jr & Alexander RW (1987). Early agonist-mediated ionic event in cultured vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 262, 5065-5072

Betz E, Enzenroβ HG & Vlahov V (1973). Interaction of H^+ and Ca^{2+} in the regulation of local pial vascular resistance. *Pflügers Arch* 330, 74-89

Bygdeman S & von Euler US (1962). The effects of respiratory acidosis upon the peripheral vascular reactivity to noradrenaline in the cat. *Acta Physiol Scand* 54, 138-146

Edvinsson L & Sercombe R (1976). Influence of pH and Pco_2 on alpha receptor mediated contraction in brain vessels. *Acta Physiol Scand* 97, 325-331

Grün G, Weder U & Fleckenstein A (1972). The mutual antagonism between H^+ and Ca^{2+} ions in the control of vascular tone and autoregulation. *Pflügers Arch* 335(Suppl), R10

Hatori N, Fine BP, Nakamura A, Cragoe E, Jr & Aviv A (1987). Angiotensin II effect on cytosolic pH in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 262, 5073-5078

Humphrey PPA (1978). The effects of α-adrenoceptor antagonists on contractile responses to 5-hydroxytryptamine in dog saphenous vein. *Br J Pharmac* 63, 671-675

Ighoroje AD & Spurway NC (1984). Procedures to acidify cytoplasm raise the tone of isolated (rabbit ear) blood vessels. *J Physiol* (Lond) 357, 105

Ighoroje AD & Spurway NC (1985). How does vascular muscle in the isolated rabbit ear adapt its tone after alkaline or acid loads. (Abstract) *J Physiol* (Lond) 367, 46

Kim J & Kim KW (1982). Effects of K^+ and H^+ on electromechanical properties of rabbit papillary muscle. *Korean J Physiol* 16, 13-23

Kuriyama H, Ito Y & Suzuki H (1977). Effects of membrane potential on activation in various smooth muscle. In: Casteels R et al (ed) Excitation-contraction coupling in smooth muscle Elsevier/North-Holland Biochemical press, 25-35

Löfqvist J & Nilsson E (1981). Influence of acid-base changes on carbachol-and potassium-induced contractions of taenia coli of the rabbit. *Acta Physiol Scand* 111, 59-68

Maclellan DG, Pickard JD and Spurway NC (1974). A contribution by anions to the pH-dependence of tone in a perfused artery preparation. *J Physiol* 242, 97-98

Mrwa U, Achtig I & Ruegg JC (1974). Influences of calcium concentration and pH on the tension development and ATPase activity of the arterial actomyosin contractile system. *Blood Vessels* 11, 277-286

Peiper U, Griebel L & Wende W (1971). Activation of vascular smooth muscle of rat aorta by noradrenaline and depelarization: Two different mechanisms. *Pflügers Arch* 330, 74-89

Poole-Wilson PA & Langer GA (1975). Effect of pH on ionic exchange and function in rat & rabbit myocardium. *Am J Physiol* 229, 570-581

Siskind MS, McCoy CE, Chobanian A & Schwartz JH

(1989). Regulation of intracellular calcium by cell pH in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 256, C234-C240

Spurway NC & Wary S (1987). A phosphorous nuclear magnetic resonance study of metabolites and intracellular pH in rabbit vascular smooth muscle. *J Physiol* (Lond) 393, 57-71

Thomas C & Lloyd JR (1967). Influences of Po_2 and pH on resting and active tensions of pulmonary arterial strips. *J Appl Physiol* 22, 1101-1109

Thomas RC (1984). Experimental displacement of intracellular pH and the mechanism of its subsequent recovery. *J Physiol* 354, 3-22

Yamashita K, Takagi T & Hotta K (1977). Mobilization of cellular calcium and contraction-relaxation of vascular smooth muscle. *Jap J Physiol* 27, 551-564