大韓藥理學會雜誌：第16卷 第1號
Korean J. of Pharmacology
Volume 16, Number 1, 1980

흰쥐에서의 解糖作用 Adrenergic Receptor에 對한 檢討

서울大學校 醫科大學 藥理學敎室

朴 贊 雄·車 仁 濬

=Abstract=

The Studies on Glycogenolytic Adrenergic Receptor in Rat

C. W. Park and I. J. Cha

Department of Pharmacology, College of Medicine, S.N.U.

To evaluate the adrenergic receptors for glycogenolytic responses to catecholamine, the blood glucose level, liver glycogen content and muscle glycogen level in rats were studied with treatment of epinephrine, norepinephrine and isoproterenol. In addition, to study the possibility of interconversion of adrenergic receptors, the effects of catecholamines in feeding animal were compared with those in fasting animal.

The results are summerized as follow;

1) Epinephrine and norepinephine showed dose dependent increase of blood glucose level but the effect of isproterenol was not significant.

2) The prandial states of animal did not influence on effects of catecholamines on blood glucose level.

3) Liver glycogen contents were lowered by epinephrine or by norepinephrins but effect of isoproterenol was not significant.

4) Glycogen content of skeletal muscle was significantly lowered by isoproterenol and epinephrine shifted the dose-response curve to right, but the effect of norepinephrine was not significant.

5) The effects of epinephrine and norepinephrine on blood glucose were significantly blocked by ergotamine but not by propranolol.

These results indicate that the glycogenolytic response to adrenergic agents in rat is mediated by an alpha-receptor in liver and by a beta-receptor in skeletal muscle.

緖 論

交感神經系에 있어 catecholamine 들의 生理的效果는 α- 또는 β-受容體라는 分明하게 區別되는 두가지 受容體를 거쳐 나타날 것이라는 Ahlquist의 報告[1]가 있은 後 많은 學者들의 生體內 各臟器에 있어서의 交感神經系藥物에 對한 受容體를 究明하려는 報告들이 있어왔다[2,3].

Epinephrine을 비롯한 여러가지 交感神經作用 아민들에 依한 血糖上昇效果에 關하여도 廣範圍한 檢討가 이루어져 왔다. 그러나 이같은 效果를 中介하는 受容體에 對하여는 아직도 意見의 一致를 보지 못하고 있는 實情이다[4].

개에서 肝 解糖作用에 關與하는 交感神經 受容體는 β-受容體일 것으로 알려졌으나[5~7] 흰쥐 肝에서의 解糖作用에 關與하는 受容體에 對하여는 血糖上昇效果에 있어 epinephrine과 norepinephrine의 效果에 比하여 isoproterenol의 效果가 顯著하게 미약한 點으로 미루어 α-受容體가 主로 關與하리라고 報告된[8] 反面 Newton

等[9]은 小量의 isoproteronol을 靜脈內로 投與할 때 adenyl cyclase와 glycogen phosphorylase의 活性이 顯著하게 增加되는 것으로 미루어 β-受容體가 主로 關與할 것으로 主張하고 있다.

한편 Hagino等[10]은 α-와 β-受容體가 共存하고 있으며 甲狀腺홀몬의 分泌樣狀에 따라 α- 또는 β-受容體가 相互變化할 수 있다고 報告하므로서 α- 또는 β-受容體는 分明하게 區分되는 別個의 受容體가 아니고 條件에 따라 相互變動될 수 있는 것으로 主張하므로서 注目을 끌게 되었다. 其外에도 動物의 營養狀態 또는 動物의 種에 따라 藥物에 對한 反應의 差異가 있을 수 있음으로 해서 더욱 問題를 복잡하게 하고있다[4].

이에 著者들은 흰쥐 肝에서의 解糖作用에 關與하는 交感神經系 受容體의 性質을 究明하기 爲하여 正常 및 絕食動物에 對한 epinephrine, norepinephrine 및 isoproterenol의 反應과 이들 反應이 α- 또는 β-受容體 차단제 前處置로서 어떤 樣狀으로 變化하는 것인가를 觀察하여 얻어진 結果를 報告하는 것이다.

實驗方法

實驗動物은 서울大學校 實驗動物飼育場에서 供給 받은 體重 200~300 gm의 Sprague Dawley系 흰쥐를 使用하였다.

動物을 干先 正常群과 絕食群으로 크게 나누고 이들은 다시 對照群과 藥物處置群으로 나누었다. 絕食群은 實驗始作 24時間前에 食餌를 除去하였다.

藥物投與群에는 動物을 ether로 가볍게 마취시킨 後 腹腔內에 注射하였으며 對照群에는 같은 量의 生理的 食鹽水를 注射하였다. 拮抗劑處置群에는 agonist 投與 15分前에 前處置하였다.

各 實驗藥物은 生理的食鹽水에 녹여 動物體重 250 gm 當 1 cc의 投與量이 되도록 하였다.

各群 動物은 斷頭致死後 採血하고 肝과 大股部 骨骼筋을 切取하여 直時 30% KOH 溶液이 들어있는 screwcap 試驗管에 옮겼다.

이들 試料로 부터 血糖의 測定은 o-toluidine 法[11]으로 肝과 骨骼筋의 glycogen 含量은 Somogyi 法[12]으로 測定하였다.

實驗成績은 各群動物에서 얻어진 成績을 統計的으로 處理하여 平均과 標準편차로 나타내었다.

實驗結果

1) 營養狀態에 따른 血糖含量變化

正常動物에서 catecholamine 各 濃度에 대한 血糖上

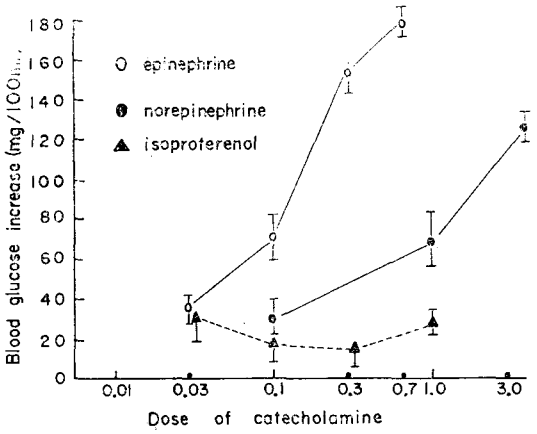

Fig. 1. Dose-response curves in the hyperglycemic responses of epinephrine, norepinephrine and isoproterenol in fed rats. (control mean±S.E: 102.3±3.60 mg%)

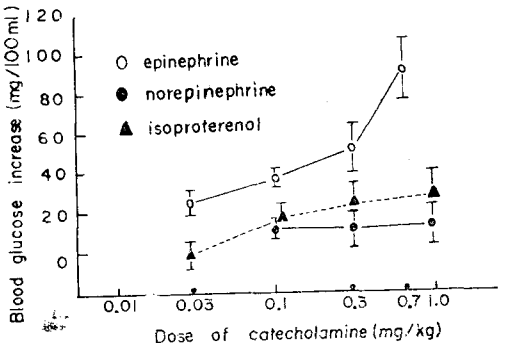

Fig. 2. Dose-response curves in the hyperglycemic responses of epinephrine, norepinephrine and isoproterencl in fastingrat. (control mean±S.E: 79.88±3.85mg%)

昇效果는 epinephrine에서 가장 顯著하게 나타났으며 norepinephrine으로는 그 用量—反應曲線이 오른쪽으로 移動하였다. 그러나 isoproterenol 處置群에서는 用量에 따른 反應의 變化가 顯著하지 않았다(Fig. 1).

絕食動物群에서는 正常對照群의 血糖 102.3±3.60 mg%에 比하여 79.88±3.85 mg%로 顯著하게 낮아졌으나 catecholamine에 對한 反應에 있어서는 正常動物에서와 마찬가지로 epinephrine 投與動物에서 가장 顯著한 血糖含量의 減少를 나타내었으나 norepinephrine 또는 isoproterenol 處置群에서는 反應의 變化가 顯著하지 않았다(Fig. 2).

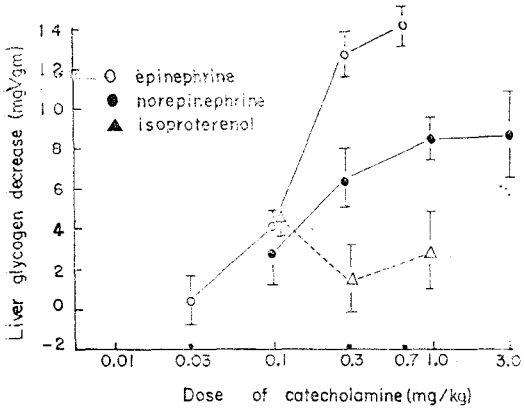

Fig. 3. Dose-response curves in the glycogenolytic responses in liver of fed rats to durgs. (control mean±S.E: 20.08±1.68)

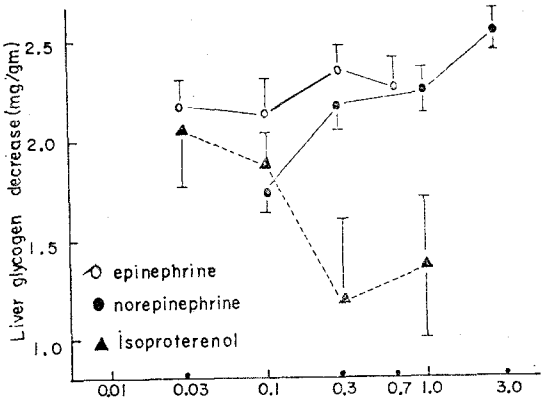

Fig. 4. Dose-response curves in the glycogenolytic responses in liver of 24 hr-fasted rats. (control mean±S.E: 2.72±0.29)

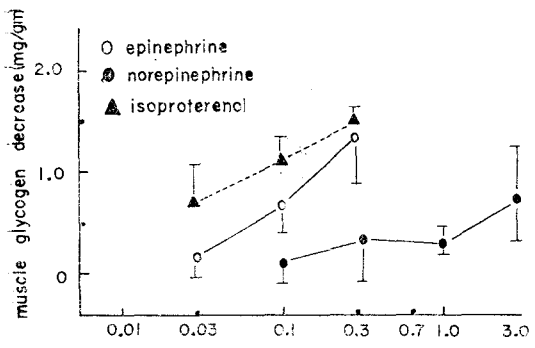

Fig. 5. Dose-response curves in the glycogenolytic responses in muscle of fed rats to the durgs. (control mean±S.E: 5.18±0.30)

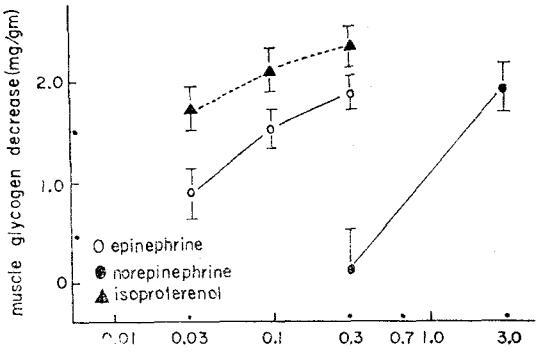

Fig. 6. Dose-response curves in the glycogenolytic responses in muscle of 24 hr-fasted rats. (control mean±S.E:3.43±0.21 mg/gm)

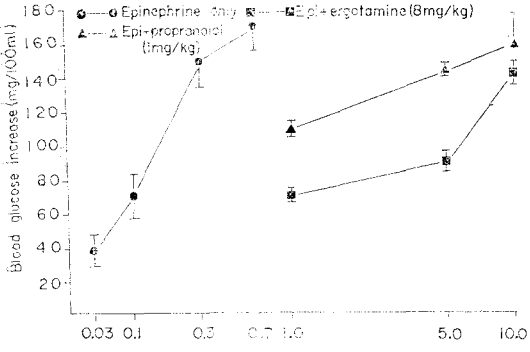

Fig. 7. Dose-response curves for the hyperglycemic responses to epinephrine in fed rats pretreated with ergotamine or propranolol.

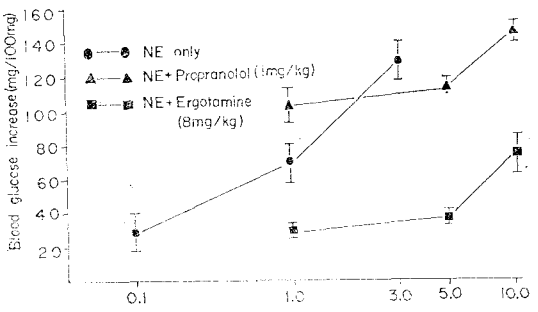

Fig. 8. Dose-response curves in the hyperglycemic responses to norepinephrine in fed rats pretreated with ergotamine or propranolol.

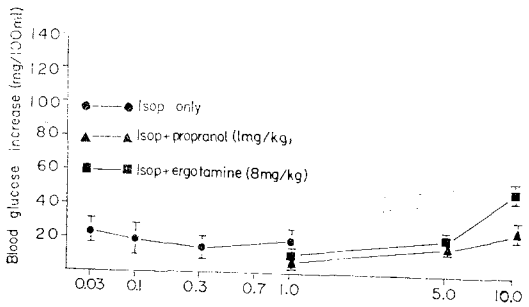

Fig. 9. Dose-response curves in the hyperglycemic responses to isoproterenol in fed rats pretreated with ergotamine or propranolol.

2) 肝 glycogen 含量의 變化

正常흰쥐의 肝 glycogen 含量은 組織 Gm當 20.08±1.68 mg 이었으며 catecholamine 들의 投與로 減少를 보였다. 減少樣狀은 血糖의 變化에서와 마찬가지로 epinephrine 投與動物에서 가장 顯著하였고 norepinephrine 投與動物에서는 그 用量—反應曲線이 오른쪽으로 移動하는 것을 보였고 isoproterenol 投與動物에서는 用量에 따른 反應의 變化가 顯著치 않았다(Fig. 3).

한편 絕食動物의 肝 glycogen 含量은 組織 Gm當 2.72±0.29 mg 으로서 正常對照群에 比하여 1/10程度로 낮아졌으며 이들에 對한 catecholamine의 影響은 norepinephrine 投與動物에서 用量에 따른 反應의 變化를 認定하겠으나 epinephrine 과 isoproterenol 에서는 反應의 樣狀이 一定치 않았다. 다만 肝 glycogen 含量의 減少程度는 epinephrine, norepinephrine, isoproterenol 의 順으로 볼 수 있겠다(Fig. 4).

3) 骨骼筋 glycogen 含量의 變化

骨骼筋 glycogen 含量은 正常흰쥐에 있어 5.18±0.30 mg/Gm tissue 였었다. 이것의 catecholamine 投與에 對한 反應으로는 isoproterenol 投與動物에서 가장 顯著한 含量減少를 나타내었으며 epinephrine 投與動物에서는 그 用量—反應曲線의 右移動을 보였고, norepinephrine 投與動物에서 더욱 移動하여 用量에 따른 變化를 보기 힘들 程度였다(Fig. 5).

한편 絕食動物의 骨骼筋 glycogen 含量은 3.43±0.21 mg/Gm tissue 로서 正常對照群에 比하여 顯著한 減少를 나타내었다.

絕食動物의 catecholamine 投與에 對한 反應樣狀은 給食動物에서와 마찬가지로(Fig. 6) isoproterenol 投與動物에서 가장 顯著하였고 다음 epinephrine, norepinephrine 順으로 用量—反應曲線의 右移動을 나타내었다.

4) 拮抗劑 前處置群의 血糖含量變化

Epinephrine 에 依한 血糖含量 上昇의 用量—反應曲線은 ergotamine 前處置로서 顯著하게 오른쪽으로 移動하였다. 그러나 propranolol 前處置群에서도 用量—反應曲線의 右側移動을 나타내었으나 ergotamine 前處置群에 比하여 弱하였다(Fig. 7).

Norepinephrine 에 依한 血糖含量 上昇 역시 ergotamine 前處置群에서 顯著한 抑制를 나타내었으나 propranolol 前處置群에서는 用量—反應曲線의 右側移動樣狀을 보이기는 하나 顯著하지 못하였다(Fig. 8).

Isoproterenol 投與群에서는 血糖含量의 變動自體가 미약하였으며 propranolol 또는 ergotamine 前處置에 對한 用量—反應曲線의 變化 역시 意味있는 變化라 할 수 없었다(Fig. 9).

考　　察

交感神經系에 作用하는 藥物의 藥理學的 및 生理學的 效果에 對한 生化學的 硏究는 대단히 廣範圍하게 行하여지고 있다. 이들 交感神經 藥物의 受容體는 Ahlquist[1]가 α-및 β-受容體로 分類한 以來 近來에 들어서는 이들 受體를 選擇的으로 차단하는 藥物들의 出現[13]에 힘입어 α_1- 또는 α_2-[14]로 細分하기에 이르렀으며 또한 β_1 또는 β_2-의 細分이 이루어졌다[15].

物質代謝에 關與하는 adrenergic receptor 에 對하여는 學者들 間에 見解가 區區하다.

炭水化物代謝는 β-受容體作用藥物들에 依하여 細胞內 cyclic-AMP의 變化를 이르켜서 이루어진다고 믿고 있는 것이 一般的인 見解이다[16]. Catecholam 은 이같이 細胞內 cyclic AMP 를 增加시키므로서 解糖機轉을 刺戟하여 肝으로 부터 glucose 를 遊離시키고 筋肉으로 부터 pyruvate 와 lactate 를 遊離시키는 結果를 招來하게 되는 것이다. 그러나 Ahlquist[1]는 肝과 骨骼筋의 解糖作用에 關與하는 受容體는 α-受容體라고 主張하였는가 하면 Furchgott[17]는 肝과 筋肉에서의 解糖作用은 α- 또는 β-受容體와는 다른 第三의 α-受容體일 것이라고 主張한 바 있다.

本實驗結果에서 血糖上昇效果는 epinephrine 에 依하여 가장 顯著하게 나타났으며 isoproterenol 의 경우 그 效果가 分明치 않은 點으로 보아 主로 α-受容體에 依할 것으로 생각할 수 있겠다. 이를 더욱 뒷바침하는

것으로는 主로 α-受容體에만 作用할 것으로 알려진 norepinephrine에 依하여 전형적인 用量—反應關係를 나타내었음을 들 수 있다. 또 이와같은 血糖上昇은 catecholamine의 肝에 對한 解糖效果가 主因일 것으로 볼 수 있겠다. 即 實驗結果에서 나타난 바와 같이 肝 glycogen 含量은 epinephrine에 依하여 顯著하게 減少하는 反面 骨骼筋에서의 glycogen 含量 減少는 意味있는 變化를 보이지 않았다. 한편 肝에서의 解糖效果가 α-受容體를 거쳐 일어남으로서 血糖上昇效果의 α-受容體效果와 一致한다고 볼 수 있는 것은 epinephrine 및 norepinephrine의 血糖上昇效果가 ergotamine에 依하여 顯著하게 抑制된데 反하여 isoproterenol의 效果는 propranolol에 依하여 意味있는 影響을 보이지 않고 있는 것이다.

그러나 骨骼筋에서의 解糖效果는 肝과 달리 β-受容體를 通한 作用일 것으로 생각된다. 即 實驗結果에서 보이듯이 骨骼筋 glycogen 含量의 減少는 isoproterenol에 依하여 가장 顯著하게 나타났으며 다음 epinephrine의 順이었으며 兩者 모두에서 전형적인 用量—反應曲線을 보인데 反하여 norepinephrine의 效果는 分明치가 않았다.

以上의 本實驗結果와 關聯된 報告들을 考察하면 Haylett와 Jenkinson[18]은 guinea pig 肝切片을 利用한 實驗 그리고 Sherline 等[19]은 흰쥐 肝 灌流實驗을 가지고 肝의 解糖效果는 α- 및 β- 受容體가 다같이 關與할 것이라고 報告하였다. 그러나 이들은 epinephrine에 依한 肝解糖作用을 들어 α-受容體가 主로 關與할 것이라고 하였다. 炭水化物代謝는 cyclic AMP 生成의 增加가 catecholamine에 依하여 일어남에 基因한다는 것이 一般的인 見解로 되어왔다[16]. 그러나 Sherline 等[20]과 Exton과 Harper[20]는 흰쥐 肝에서는 α-受容體刺戟으로 cyclic AMP와 關係없이 肝細胞 glycogen phosphorylase 活性의 增加를 일으키므로서 肝으로 부터의 glucose 遊離를 增加시킨다고 報告한바 있다.

骨骼筋에서의 解糖效果는 主로 β-受容體가 關與할 것으로 主張하는 報告들로서는 Ellis 等[21]은 phenylephrine이 血中 lactate 含量에 影響을 미치지 못하며, epinephrine에 依하여 上昇된 血中 lactate는 propranolol에 依하여 차단되나 phenoxybenzamine으로 차단되지 않는다고 報告한바 있으며 이와같은 結果는 여러 學者들의 報告에서 거의 一致하는 結果 였다고 한다.

한편 catecholamine의 受容體가 相互區分되는 別個의 受容體로서 動物의 種屬差로 組織間의 差異를 나타낼 수 있는 것이라고 하는 主張에 反하여 같은 動物 같은 組織에서도 狀態에 따라 相互變動될 수 있는 것이라고 생각되는 報告[4]들을 接하게 된다. 本實驗에서는 이같은 點을 檢討하기 위하여 動物의 營養狀態가 受容體의 變動을 일으킬 것인지를 檢討한 바 實驗結果에서와 같이 血糖, 肝 glycogen 및 筋 glycogen 含量等에 對한 catecholamine의 效果에 있어 根本的인 性質의 變化를 認定할 수 없었다. 即 營養狀態의 變化, 最少한 給食 與否에 依하여 受容體의 相互變動은 일어나지 않을 것으로 생각된다.

結　　論

흰쥐에서 解糖作用에 關與하는 交感神經受容體의 性質을 究明하기 위하여 α-受容體 또는 β-受容體에 作用하는 藥物들을 投與한 動物과 이들 受容體를 차단하는 藥物을 前處置한 動物에서의 效果를 血糖, 肝 glycogen 및 骨骼筋 glycogen 含量의 變動을 觀察하므로서 比較檢討하였다.

한편 受容體間 相互變動의 可能性을 檢討키 위하여 絕食動物과 正常群間의 變化를 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1) Epinephrine과 norepinephrine은 顯著하게 血糖含量을 上昇시켰으며 이는 전형적인 用量—反應曲線을 나타내었으나 isoproterenol의 效果는 分明치 않았다.

2) 絕食群에서의 各 catecholamine에 對한 血糖含量 變化는 給食群과 根本的인 性質의 差異를 認定할수 없었다.

3) 肝 glycogen 含量은 epinephrine과 norepinephrine에 依하여 用量과 比例하는 變化를 나타내었으나 isoproterenol은 意味있는 變化를 볼 수 없었다.

4) 骨骼筋 glycogen 含量은 isoproterenol과 epinephrine에 依하여 顯著하게 減少하였으나 norepinephrine은 意味있는 變化를 나타내지 못하였다.

5) Epinephrine과 norepinephrine에 依한 血糖上昇效果는 ergotamine에 依하여 顯著하게 차단되었으나 propranolol에 依한 抑制는 顯著하지 않았다. 한편 isoproterenol에 對한 效果는 차단제 有無에 關係없이 血糖含量에 意味있는 變化를 나타내지 못하였다.

以上의 結果에서 catecholamine 投與로 因한 血糖上昇效果는 主로 肝으로 부터의 glucose 遊離에 基因하는 것이며 肝에서의 解糖效果는 α-受容體가 그리고 骨骼筋에서의 解糖效果는 β-受容體가 主로 關與할 것로서

생각된다.

그리고 營養狀態에 依한 受容體間 相互變動은 일어나지 않는 것으로 보인다.

REFERENCES

1) Ahlquist. R.P.: *Amer. J. Physiol., 153:586, 1948.*
2) Furchgott, R.F.: *J. Pharmacol. Exper. Ther., 111:265, 1954.*
3) Powell, C.E., I.H. Slater: *J. Pharmacol. Exper. Ther. 122:480, 1958.*
4) Hornbrook, K.R.: *Fed. Proc., 29:1391, 1970.*
5) Mayer, S., N.C. Moran and J.Fain: *J.Pharmacol. Exper. Ther., 134:18, 1961.*
6) Murad, F.,Y.M. Chi, R.W. Rall and E.W. Sutherland: *J. Biol. Chem., 237:1233, 1962.*
7) Himms-Hagen J.: *Pharmacol. Rev., 19:367, 1967.*
8) Fleming, W.W. and A.D. Kemy: *Brit.J. Pharmacol. 22:267, 1964.*
9) Newton, N.E. and K.R. Hornbrook: *J. Pharmacol. Exper. Ther., 181:479, 1972.*
10) Hagino, Y. and M. Nakashima: *Japan. J. Pharmacol. 23:543, 1973.*
11) Dubowski, K.M.: *Clinical Chemistry, 8:215, 1962.*
12) Good, C.A., Kramer, H. and M. Somogyi: *J. Biol. Chem. 100:485, 1933.*
13) Moran, N.C. and M.E. Perkins: *J. Pharmacol. Exper. Ther. 124:223, 1958.*
14) Wikberg, J.E.S.: *Nature, 273:164, 1978.*
15) Lands, A.M., A. Arnold, J.P. McAuliff, F.P. Ludeuna and T.G. Brown, Jr.: *Nature, 214:597, 1967.*
16) Robinson, G.A., R.W. Butcher, and E.W. Sutherland: *Cyclic AMP, New York Academic Press, 1971.*
17) Furchgott, R.F.: *Pharmacol. Rev., 11:129, 1959.*
18) Haylett, D.G. and D.H. Jenkinson: *J. Physiol. 225:751, 1972.*
19) Sherline, P.,A. Lynch and W.H. Glinsmann: *Endoclinology 91:680, 1972.*
20) Exton, J.H. and S.C. Harper: *Advan. Cyclic Nucleotide Res., 5:519, 1975.*
21) Ellis, S., B.L. Kennedy, A.J. Eusebi and N.H. Vincent: *Ann. N.Y. Acad. Sci., 139:826, 1967.*