

토끼 심방근 세포막의 Na/Ca 교환 비율에 관한 연구

인제 대학교 의과대학 생리학교실* 및 서울 대학교 의과대학 생리학교실

김의용* · 황상익 · 엄용의 · 성호경

(1989년 9월 29일 접수)

= Abstract =

A Study on Na/Ca Exchange Ratio in Atrial Muscle of Rabbit

Eui Yong Kim*, Sang Ik Hwang, Yung E Earm and Ho Kyung Sung

*Department of Physiology, College of Medicine, INJE University**

Department of Physiology, College of Medicine Seoul National University

Na and Ca effects on contracture were studied in order to estimate Na/Ca exchange ratio in the isolated atrial muscle of the rabbit.

All experiments were performed in tris-buffered Tyrode solution which was being aerated with 100% O₂ and kept at 37°C.

To load intracellular Na⁺, 10⁻⁶M ouabain or K-free solution were used.

Contractures were induced by brief exposure of atrial muscle to Tyrode solution containing various concentrations of Ca or of Na.

The results obtained were as follows:

- 1) Increasing the extracellular Ca concentration, the amplitude of contracture also increased and was maximum at 8 mM Ca-Tyrode solution.
- 2) The relationship between extracellular Ca concentrations and relative amplitude of the contractures showed hyperbolic pattern. By using Hill plot, the line has the slope of 1.12 which means the number of Ca binding sites of the carrier in the cell membrane.
- 3) The amplitude of the contracture was maximum in 0 mM Na-Tyrode solution and decreased in dose dependent manner when the Na concentration increased.
- 4) When the relationship between extracellular Na concentrations and the amplitude of contractures was expressed as dose-response curve, the curve showed sigmoid pattern. The line with the slope of 2.82 was obtained by using Hill plot.
- 5) From above all the results, it is suggested that exchange ratio of Na and Ca via Na/Ca exchange system in the atrial muscle of rabbit could be 3:1 approximately.

Key Words: Na-free contracture, Ca-contracture, Na/Ca exchange ratio

서 론

심근의 흥분-수축 연결 과정에서 보이는 Ca의 세
이 논문은 1989년도 문교부 학술연구 조성비와 1987년도
서울대학교병원 임상연구비의 일부 보조로 이루어 졌
음.

포내 유입은 활동전압 발생에 의하여 열린 Ca-통로
를 통한 완만 내향 전류(slow inward current)에 의
존한다는 사실이 Reuter (1967)의 막전압 고정법
(voltage clamp method)에 의하여 처음으로 밝혀졌
으며, 이러한 기전으로 세포내에 들어온 Ca은 근장
그물로부터의 Ca유리를 자극하여 세포질내 유리 칼

축 농도를 더욱 높임으로써 수축을 유발하는 것으로 생각되고 있다(Fabiato, 1981).

안정 상태에서 세포내외간 Ca의 전기화학적 농도 경사가 크게 존재하고 있는데도 불구하고 세포내 유리 Ca 농도가 낮게 유지되는 주된 이유는 세포외액 내 Na이 세포내외간 전기화학적 농도경사에 의해서 세포내로 유입될 때 생기는 자유 에너지(free energy)에 의해서 세포내 Ca이 유출(efflux)되기 때문인데, 이와 같은 Na/Ca교환을 고려하면 심근 수축에 Na과 Ca이 길항적으로 영향을 미친다고 볼 수 있다(Langer, 1982). 실제로 guinea-pig의 심근(Reuter, 1968), 오징어 거대 축삭(Blaustein & Hodgkin, 1969) 및 개구리 심근(Chapman & Tunstall, 1980)등에서 Na/Ca 교환비율이 보고된 바 있으나 연구자나 조직에 따라 차이가 있는 등(Eisner & Lederer, 1985) 일정치가 않다.

Na/Ca 교환비율은 Na/Ca 교환기전이 전기적 중성(electroneutral)인가 또는 전기발생적(electrogenic)인가를 결정 짓는 척도가 될 것이므로 세포막 전압 측면에서 중요한 의미를 지닌다.

본 실험은 심근 세포의 Na/Ca 교환기전의 일단을 규명할 목적으로 토끼 심장 절편에서 세포외액의 Na 및 Ca 농도 변동에 따른 경축크기의 변동을 측정하여 심근세포의 교환 비율을 분석하고자 한 것이다.

실 험 방 법

1. 토끼 심장 절편 제작법

체중 1~1.5 Kg인 토끼를 대상으로 후두부를 강타하여 실신시킨 후 경동맥을 잘라 실험시키고 심장을 적출하였다. 적출한 심장 조직을 100% 산소로 포화된 Tyrode 용액(NaCl 140 mM, KCl 3 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, Glucose 5 mM, tris-HCl 5 mM, pH 7.4)이 든 준비 용기에 옮긴 후 심실을 절개하여 혈액을 씻어 내고 우심방을 나머지 부분으로부터 분리하였다. 그리고 상대 정맥과 하대 정맥을 절개하여 동방결절 부위와 우심방의 내부를 노출시켰다. 1시간 이상 회복시킨 후 면도날로 후하방의 심방 벽을 crista terminalis에서 근의 주름진 결을 따라 폭 1~1.5 길이 3~5 mm되는 절편으로 잘라내고

stainless steel핀으로 절편 양끝을 고정한 후 한 쪽은 가느다란 명주 실로 묶고 다른 쪽은 고리를 만들어 장력 변환기(force transducer)에 걸 수 있도록 하였다. 다시 1시간 이상 회복시킨 후 실험 용기로 옮겨 한 쪽은 핀으로 고정하고 다른 쪽은 장력 변환기에 연결한 후 40분 이상 회복시킨 다음에 실험을 시작하였다.

절편은 입체 현미경 시야에서 만들었고 장력 변환기는 Grass제를 기록기는 Device제를 각각 이용하였다. 실험 용기는 온도 37°C인 Tyrode용액으로 관류시켰고 모든 경우에 용액은 100% 산소로 포화시켰다.

2. 세포외액 Ca농도 변동에 따른 경축크기 측정법

Na-K pump를 억제하여 세포내 Na농도를 증가시킬 목적으로 여러 농도의 Ca-Tyrode 용액에 10⁻⁶ M ouabain으로 첨가하였다.

0.1 mM Ca-Tyrode용액으로 30분 이상 심장 절편을 관류시킨 후 0.2, 0.5, 1, 2, 4 및 8 mM Ca-Tyrode용액을 각각 2분 정도 관류시켜 경축발생을 유도하였고 발생된 경축의 크기를 측정하였다.

3. 세포외액 Na농도 변동에 따른 경축크기 측정법

K을 제거한 Tyrode용액으로 심장 절편을 10분 동안 관류시킨 다음 0, 10, 25, 50, 75 및 100 mM Na-Tyrode용액을 각각 2분 정도 관류시켜 경축발생을 유도하였고 발생된 경축의 크기를 측정하였다.

Na농도를 변동시킬 경우에는 정상 Tyrode용액을 기준으로 하여 감소된 Na의 농도만큼 tris-HCl로 대체하여 삼투압을 정상으로 유지하였다.

4. 용량-반응 곡선 및 Hill plot제도 방법

최대의 경축크기를 기준으로 하여 여러 농도에서의 경축크기를 상대적인 크기로 환산하여 용량-반응 곡선을 그리고 이 관계를 로그-로그 용지에 제도하였다.

실험성적

1. 세포외액 Ca농도 변동에 따른 경축의 크기에 대한 성적

세포외액 Ca농도 변동에 따른 경축의 크기를 관찰하기 위하여 10^{-6} M ouabain을 포함한 0.1 mM Ca-Tyrode용액을 30분이상 관류시킨 후 역시 10^{-6} M ouabain이 포함된 2 mM Ca-Tyrode용액으로 바꾸었을 때 Fig. 1과 같은 경축을 보였다.

최고의 높이에 이르는 시간은 1분 이내였으며 plateau를 유지하지 못하고 서서히 이완되었다.

위와같은 방식으로 0.2, 0.5, 1, 2, 4 및 8 mM의 Ca-Tyrode용액으로 각각 관류시켰는데 이때 세포내 Ca고갈(depletion)을 방지하기 위하여 높은 농도와 낮은 농도의 용액을 교환해 가면서 실험을 하였다. Fig. 2에서 보는 바와 같이 Ca 농도가 증가함에 따라 경축크기도 이에 비례하여 증가하였고 최고의 높이에 이르는 시간도 단축되었으며 8 mM에서 최대 효과를 보였다.

Fig. 3은 Fig. 2의 세포외액 Ca 농도에 따른 경축의 크기를 용량-반응 곡선(dose-response curve)으로 나타낸 것이다.

8 mM Ca-Tyrode용액에서의 경축의 크기를 기준(100%)으로 하여 여러 가지의 Ca 농도에서의 경축의 크기를 이에 대한 상대적인 크기로 나타내었는데, 0.2, 0.5, 1, 2 및 4 mM Ca-Tyrode용액에서 각각 8.2 ± 1.0 (%), 25.2 ± 2.5 (%), 40.1 ± 2.7 (%), 55.0 ± 3.1 (%), 84.6 ± 4.3 (%) (평균 \pm 표준오차, n=6)이었고 그려진 곡선의 모양은 포물선 형

(hyperbolic pattern)을 보였다.

경축의 크기(T)와 Ca 농도와의 관계를 Hill plot 하기 위하여 최대의 경축을 보이는 8 mM Ca-Tyrode용액에서의 경축 크기를 1로 정하고 각 농도에서의 경축 크기를 이에 대한 상대적인 값으로 계산하여 Hill plot에 필요한 $T/(1-T)$ 를 구하여 Ca 농도와의 관계를 Table 1에 나타내었다.

하나의 운반체에 Ca이 결합하는 갯수를 알아보기 위하여 이들을 로그-로그 용지에 제도하였으며(Fig.

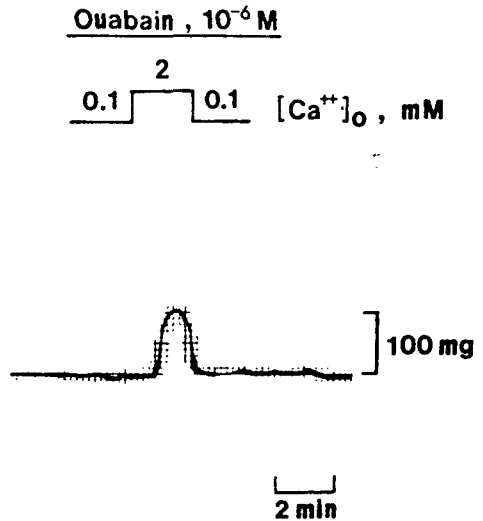


Fig. 1. Induction of contracture by 2 mM Ca. The atrial muscle fibers of rabbit were pretreated with Tyrode solution containing 0.1 mM Ca and 10^{-6} M ouabain for 30 minutes. When 2 mM Ca was applied for 2 minutes, contracture was developed and relaxed spontaneously before changing the solution for 0.1 mM Ca-Tyrode solution.

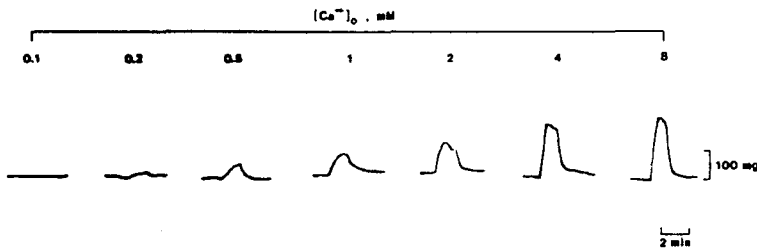


Fig. 2. Effect of extracellular Ca concentration on the amplitude of contracture. The amplitude of the contracture increased in dose-dependent manner, and was maximum at 8 mM Ca-Tyrode solution.

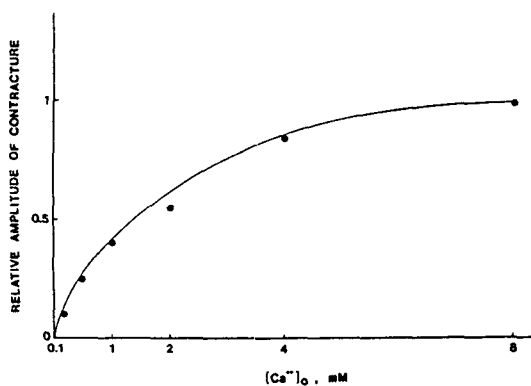


Fig. 3. The relationship between the various extracellular Ca concentrations and the amplitudes of contractures. Amplitudes of the contractures at various extracellular Ca concentrations were expressed as a percentage of the amplitude of the contracture obtained with 8 mM Ca-Tyrode solution. This dose-response curve shows a hyperbolic pattern.

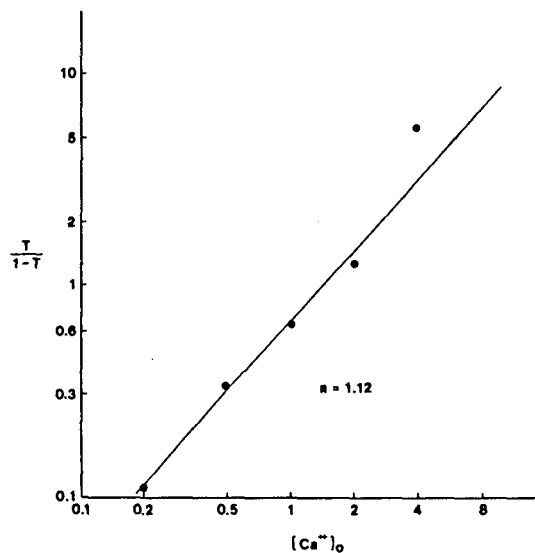


Fig. 4. Plot of the various extracellular Ca concentration versus $T/(1-T)$ on the log-log scale. This line has the slope of 1.12 by the linear regression method. The slope of 1.12 means the number of Ca binding sites of the carrier in the cell membrane.

Table 1. Parameters for Hill plot

$[Ca^{2+}]_o$	T	1-T	$\frac{T}{1-T}$
8	1	0	
4	0.85	0.15	5.67
2	0.55	0.45	1.22
1	0.4	0.6	0.67
0.5	0.25	0.75	0.33
0.2	0.1	0.9	0.11

T : relative values of amplitudes of the contractures at various extracellular Ca concentrations by taking the amplitude of the contracture at 8 mM Ca-Tyrode solution as 1.

4), 회귀 분석을 이용하여 기울기 1.12인 직선 관계를 구했다. Hill plot에서의 기울기는 운반체에 결합하는 Ca의 갯수를 의미한다.

2. 세포외액 Na농도 변동에 따른 경축의 크기에 대한 성적

Na-K pump를 억제하여 세포내 Na 농도를 증가시킬 목적으로 정상 Tyrode용액에서 K를 제거한 Tyrode용액으로 관류시켰다. 시간이 감에 따라 점

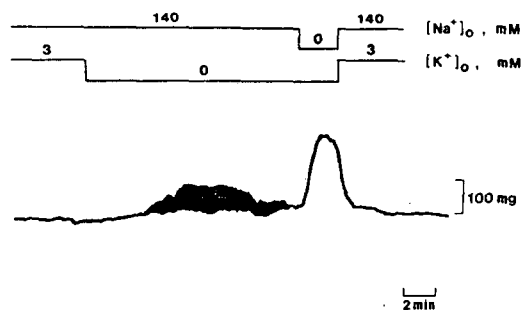


Fig. 5. Induction of contracture by 0 mM Na. The atrial muscle fibers were preteated with K-free Tyrode solution for 10 minutes before the application of 0 mM Na and sometimes showed spontaneous activity. When 0 mM Na-Tyrode solution was applied for 2 minutes, contracture was developed and relaxed spontaneously before changing the solution for normal Tyrode solution.

차 기본 장력(basal tone)이 증가하였고 자발적 수축이 간혹 나타나기도 하였다. K-제거 Tyrode 용액을 10분 정도 관류시킨 후 Na과 K이 없는 Tyrode

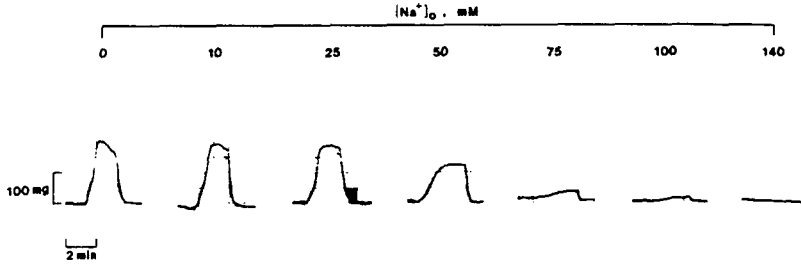


Fig. 6. Effect of extracellular Na concentration on the amplitude of the contracture. The amplitude of the contracture was maximum at 0 mM Na, and decreased in dose-dependent manner.

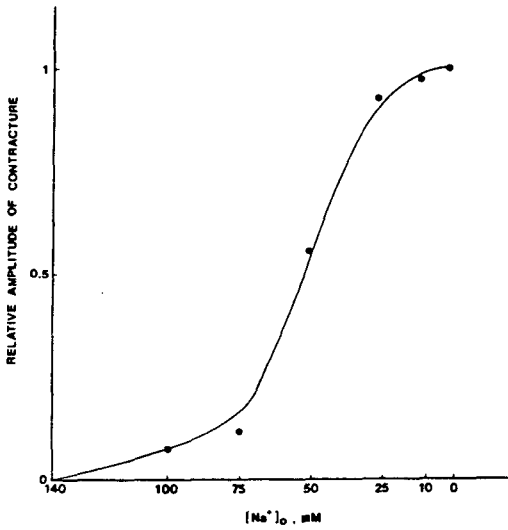


Fig. 7. The relationship between the various extracellular Na concentrations and the amplitudes of contractures. The amplitudes of the contractures at various extracellular Na concentrations were expressed as a percentage of the amplitude of the contracture obtained with 0 mM Na-Tyrode solution. This dose-response curve showed sigmoid pattern.

용액으로 바꾸었더니 Fig. 5와 같은 경축(Na-free contracture)을 보였다. 최고의 높이에 이르는 시간은 1분 이내였으며 느리고 자발적인 이완현상을 보였다.

Fig. 5에서와 같은 방법으로 심방근 절편을 0, 10, 25, 50, 75 및 100 mM Na-Tyrode 용액으로 각각 관류시켰는바 이때 유발된 경축은 Fig. 6에서 보는 바와 같다.

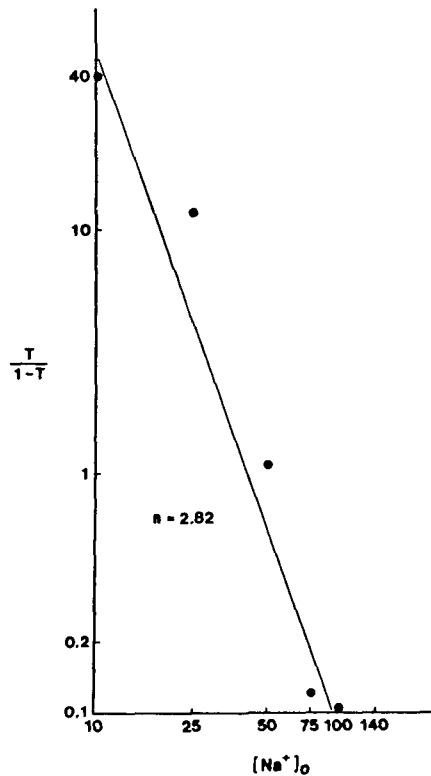


Fig. 8. Plot of various extracellular Na concentration versus $T/(1-T)$ on the log-log scale. This plot showed straight line with the slope of 2.82 by the regression analysis. This slope of 2.82 means the number of Na binding sites of the carrier in the cell membrane.

0 mM에서 최대치를 보이고 Na 농도가 증가함에 따라 경축크기는 이에 반비례하여 감소하였으며 최고의 높이(peak amplitude)에 이르는 시간은 길어

졌다.

0 mM Na에서의 경축 크기를 기준(100%)으로 하여 여러 Na 농도에서의 경축의 크기를 이에 대한 상대적인 크기로 표시하여 용량-반응 곡선을 그렸다(Fig. 7).

관류용액내의 Na의 농도가 10, 25, 50, 75 및 100 mM일때 심방근 경축고의 상대치는 각각 97.6 ± 1.3 (%), 87.4 ± 1.6 (%), 59.5 ± 3.9 (%), 20.3 ± 4.4 (%), 10.0 ± 2.2 (%) (평균 \pm 표준오차, n=5)이었으며 곡선의 모양은 S자형 (sigmoid pattern)을 나타내었다.

Table 1에서와 같은 방법으로 Na 농도에 따른 T/(1-T)를 구하여 로그-로그 용지에 제도하였다(Fig. 8). 회귀 분석을 한 결과 이들은 기울기 2.82인 직선 관계를 보였다. Hill plot에서 기울기 2.82는 한개의 운반체에 Na이 2.82개 결합한다는 뜻으로 해석된다.

고 찰

세포외액의 Ca 농도를 증가시키거나 또는 Na 농도를 감소시킬 경우 심근의 수축력이 증가한다는 사실은 이미 오래전부터 보고되어 왔다(Ringer, 1883; Daly et al, 1921).

그 후 심근 수축에 관여하는 Na과 Ca의 역할에 대한 문제가 추구되어 왔는 바 Na과 Ca은 세포막에 존재하는 음극성 결합 부위(anionic binding site)에 결합적으로 결합하여 심근의 수축력에 영향을 줄 것이라는 주장과 함께 세포막에서의 Na/Ca 교환 운반체(exchange carrier)의 존재 가능성이 제기된 이후(Lüttgau & Niedgerkerke, 1958) Na/Ca 교환기전은 세포막의 교환 운반체에 의하여 이루어진다는 사실들이 보고되었는데, Chapman (1968)은 세포외액의 낮은 Na 농도에 의한 경축(contracture) 실험을 통하여 이를 증명하였다. 세포막을 통한 Na과 Ca의 교환이동(countertransport)에 대하여 방사성 Ca를 이용한 flux 실험을 통하여 증명 되기도 하였는데 Reuter와 Seitz (1968)는 세포외액 Na 농도를 감소시키면 세포내로의 Ca 이동이 증가하고 세포외액 Na 농도를 증가시키면 세포밖으로의 Ca 이동이 증가함을 보였으며, Baker등(1969)은 오징어 거대 축

삭(squid giant axon)의 내부를 관류시켜 측정된 flux 실험에서 Na이 세포내로 이동될 때 Ca이 세포밖으로, Ca이 세포내로 이동될 때는 Na이 세포밖으로 이동함을 밝혔다. 또한 Glitsch등(1970)은 세포내 Na이 증가할 때 세포내로의 Ca유입이 증가되고 세포외액 Na 농도가 낮을 경우 세포밖으로의 Ca유출이 억제됨을 보고하였다.

이러한 배경을 근거로 하여 실시한 본 실험에서는 세포외액의 Ca 농도 변화가 심근의 경축에 미치는 영향을 관찰하였더니 Ca 농도가 증가함에 따라 이에 비례하여 경축크기도 증가하였다(Fig. 1,2 참조).

이와같은 결과는 교환 매개체에 길항적인 관계에 있는 Na에 비하여 Ca의 농도가 상대적으로 증가하면 Ca의 결합이 증가되어 세포내로 이동된다는 주장(Niedergerkerke, 1963)과 일치되는 소견이다.

이 성적을 용량-반응 곡선으로 제도하면 포물선형(hyperbolic pattern)을 보였는데(Fig. 3 참조), 이는 Ca 농도와 경축과의 관계(Philipson, 1980)나 또는 flux와의 관계(Baker et al, 1969)에 대한 보고들과 유사한 것이었다.

이러한 사실로 보아 세포외액 Ca이 교환 운반체에 결합되어 세포내로 운반되어서 수축에 관여하며 결합수(number of binding)에 비례해서 경축도 증가한다고 생각되므로 이러한 관점에서 경축의 크기(T)와 Ca과의 관계를 다음과 같은 Hill식으로(Chapman, 1983) 처리할 수 있다.

$$T = \frac{[Ca^{++}]_o^n}{(K_m)^n + [Ca^{++}]_o^n} \dots\dots\dots(1)$$

(1) 식을 정리하면 (2) 식이 얻어지므로,

$$\frac{T}{1-T} = \left(\frac{[Ca^{++}]_o}{K_m} \right)^n \dots\dots\dots(2)$$

(2) 식의 양변에 로그를 취하면 (3) 식을 얻을 수 있다.

$$\log\left(\frac{T}{1-T}\right) = n \log [Ca^{++}]_o - n \log K_m \dots\dots\dots(3)$$

여기서 기울기 n은 한개의 운반체에 결합하는 Ca의 갯수를 의미하며 K_m은 최대 경축의 50%를 보일 때의 Ca 농도를 나타낸다.

본 실험에서 얻은 성적으로 운반체에 결합하는 Ca 갯수를 알아보기 위하여 세포외액 Ca 농도 변화에 따른 T/(1-T)를 로그-로그 용지에 제도하였다

니(Fig. 4 참조), 기울기 1.12인 직선 관계를 보였으므로 한개의 운반체에 결합하는 Ca 갯수는 1.12개로 풀이된다.

다음에 실시한 세포외액 Na 농도 변화에 따른 경축의 크기를 관찰하였더니 농도가 감소할수록 경축은 증가하였다(Fig. 5,6 참조). 세포외액 Na 농도 감소는 세포내로의 Ca 유입을 증가시킨다(Reuter & Seitz, 1968)는 점을 고려해 볼 때 Na 농도 감소로 인해 Ca이 상대적으로 교환 운반체에 더 많이 결합되어 세포내로 들어갈 수축력을 증가시킨 것으로 생각할(Langer, 1982) 수 있다.

세포외액 Na 농도와 경축과의 관계를 용량-반응 곡선으로 제도해보면(Fig. 7 참조), Chapman (1974, 1980)의 연구나 flux와 농도와의 관계 곡선(Glitsch et al, 1970)에서 보면 S자형(sigmoid pattern) 곡선과 같은 양상을 나타내었으므로 세포막에서의 Na/Ca 교환 운반체에 의한 Ca의 이동은 Na의 정반대로의 이동에 대하여 S자형 함수 관계가 있다는 주장과(Carafoli, 1982)부합된다.

이를 Hill plot로 나타내면(Fig. 8 참조), 기울기 2.82인 직선관계를 보였으므로 하나의 운반체와 결합하는 Na의 갯수는 2.82개라고 볼 수 있다.

이상에서 얻은 성적 즉, 세포외액의 Na이나 Ca의 농도 변화에 따른 경축의 크기를 바탕으로 얻은 성적을 Na/Ca 교환비율로 처리할 수 있는가 하는 타당성을 고려하여 보고자 한다.

첫째로 flux 측면에서 검토해 보면 Ca 유출은 세포외액 Na의 증가에 의해 촉진된다는 점, 세포외액의 Ca 의존성 Na 유출과 세포외액의 Na 의존성 Ca 유출; 세포내 Ca 의존성 Na 유입(influx)과 세포내 Na 의존성 Ca 유입을 flux와 농도와의 관계 곡선(flux versus concentration curve)으로 나타내면 Ca flux는 포물선 형을, Na flux는 S자형을 보이므로 이는 교환 운반체에 대하여 Na과 Ca의 결합비율이 다르다는 사실들(Baker et al, 1969; Glitsch et al, 1970; Russel & Blaustein, 1974; Jundt & Reuter, 1977)과 일치하고 있다.

둘째로 ATP 생산을 방해하는 cyanide나 DNP로 처리하더라도 Na/Ca 교환에 직접적인 영향은 미치지 않았다고 하므로(Blaustein & Hodgkin, 1969; Russel & Blaustein, 1974), ATP를 이용하는 Ca-

pump의 영향은 일단 무시해도 좋다고 판단된다.

셋째로 Na-민감성 미소 천자법(Na-sensitive microelectrode method)을 이용하여 세포외액 Na이나 Ca의 농도 변화에 따른 세포내 Na 농도를 측정 한 Ellis (1977)는 세포외액 Na을 감소시키거나 Ca을 증가시킬 경우 세포내 Na이 감소됨을 보고하였으며, Chapman (1983)은 세포막 전압, 세포내 Na 농도와 경축 등을 동시에 측정하였는데 세포외액 Ca을 증가시키거나 Na을 감소시킬 경우 경축의 크기가 증가하고 세포내 Na이 감소하여 세포막 전압이 과분극되었다고 한다.

이상의 연구자들의 보고들을 참작하건대 본 실험에서의 성적을 Na/Ca 교환비율로 처리하여도 무리가 없다고 판단되므로 본 실험을 통해서 말할 수 있는 것은 세포외액의 Ca 및 Na은 심근의 경축에 대하여 상호 길항적이며 Na과 Ca의 교환 운반체에 대한 결합비율이 2.82:1.12인 점으로 보아 Na/Ca 교환비율은 3:1에 가깝다는 사실을 나타내는 것으로써 토끼 심방근 세포막의 Na/Ca 교환기전은 전기 발생적(electrogenic)인 것이라고 사료하는 바이다.

결 론

토끼의 적출심방 절편에서 세포외액의 Na 및 Ca 농도의 변화가 심근의 경축에 미치는 영향을 관찰하고 Na/Ca 교환비율을 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 세포외액의 Ca 농도가 증가함에 따라 경축의 크기도 이에 비례하여 증가하였으며 8 mM에서 최대를 보였다.
- 2) 세포외액의 Ca 농도와 경축크기와의 관계를 용량-반응 곡선으로 나타내면 포물선 형을, Hill plot와 회귀 분석으로 처리하면 기울기 1.12인 직선 관계를 보였다.
- 3) 세포외액 Na 농도에 따른 경축의 크기에 있어서, 0 mM에서 최대의 경축을 보였으며 농도가 증가함에 따라 경축의 크기는 감소하였다.
- 4) 세포외액 Na 농도와 경축크기와의 관계를 용량-반응 곡선으로 나타내면 S자형을, Hill plot와 회귀 분석으로 처리하면 기울기 2.82인 직선 관계를 보였다.

5) 이상의 결과들을 토대로 세포외액의 Na과 Ca 은 심근의 경축에 길항적으로 영향을 미치며 Na/Ca 교환기전에 의한 Na과 Ca의 교환비율은 약 3:1 인 것으로 결론짓는 바이다.

REFERENCES

- Baker PF, Blaustein MP, Hodgkin AL & Steinhardt RA (1969). The influence of calcium of sodium efflux in squid axon. *J Physiol* 200, 431-458
- Barry WH & Smith TW (1984). Movement of Ca across the sarcolemma: effects of abrupt exposure to zero external Na concentration. *J Mol Cell Cardiol* 16, 155-164
- Blaustein MP & Hodgkin AL (1969). The effect of cyanide on the efflux of calci from squid axons. *J Physiol* 200, 497-527
- Bonvaller R, Rougier O & Tourneur Y (1984). Role of the Na-Ca exchange in the calcium paradox in frog auricular trabeculae. *J Mol Cell Cardiol* 16, 623-632
- Busselen P & Carmeliet E (1973). Protagonistic effects of Na and Ca on tension development in cardiac muscle at low extracellular Na concentrations. *Nature New Biol* 243, 57-59
- Carafoli E (1982). Membrane transport of calcium. *Academic Press, London*, p217-236
- Chapman RA (1969). Evidence for the site of Na/Ca antagonism in cardiac muscle of the frog *Rana pipiens*. *J Physiol* 201, 9-11p
- Chapman RA & Tunstall J (1971). The dependence of the contractile force generate by frog auricular trabeculae upon the external calcium concentration. *J Physiol* 215, 139-162
- Chapman RA (1974). A study of the contractures induced in frog atrial trabeculae by a reduction of the bathing sodium concentration. *J Physiol* 237, 295-313
- Chapman RA & Ellis D (1977). The effect of manganese ions on the contraction of the frog heart. *J Physiol* 272, 331-354
- Chapman RA (1979). Excitation-Contraction coupling in cardiac muscle. *Prog Biophys Molec* 35, 1-52
- Chapman RA & Tunstall J (1980). The interaction of sodium and calcium ions at the cell membrane and the control of contractile strength in frog atrial muscle. *J Physiol* 305, 109-123
- Chapman RA & Tunstall J (1981). The tension-depolarization relationship of frog atrial trabeculae as determined by potassium contractures. *J Physiol* 310, 97-115
- Chapman RA (1983). Control of cardiac contractility at the cellular level. *Am J Physiol* 245, H532-552
- Chapman RA, Coray A & McGuigan JAS (1983). Sodium/Calcium exchange in mammalian ventricular muscle: A study with sodium-sensitive micro-electrodes. *J Physiol* 343, 253-276
- Chapman RA (1986). Sodium/Calcium exchange and intracellular calcium buffering in ferret myocardium: An ion-sensitive micro-electrode study. *J Physiol* 373, 163-179
- Coraboeuf E, Gautier P & Guiraudou P (1981). Potential and tention changes induced by sodium-calcium exchange. *J Physiol* 311, 605-622
- Daly I de B, Clark AJ (1921). The action of ions upon the frog heart. *J Physiol* 54, 367-383
- Dipolo R & Beauge L (1983). The calcium pump and sodium-calcium exchange in squid axons. *Rev Physiol* 45, 313-324
- Eisner DA, Orchard CH & Allen DG (1984). Control of intracellular ionized calcium concentration by sarcolemmal and intracellular mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 16, 137-146
- Eisner DA & Lerder WJ (1985). Na-Ca exchange: stoichiometry and electrogenicity. *Am J Physiol* 248, C189-C202
- Ellis D (1977). The effects of external cations and ouabain on the intracellular sodium activity of sheep heart purkinje fibers. *J Physiol* 273, 211-240
- Fabiato A (1981). Myoplasmic free calcium concentration reached during the of an intact isolated cardiac cell and during calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of a skinned cardiac cell from the adult rat or rabbit ventricle. *J Gen Physiol* 78, 457-497
- Glitsch HG, Reuter H & Scholz H (1970). The effect of the internal sodium concentration on calcium fluxes in isolated guinea-pig auricles. *J Physiol* 209, 25-43
- Hohl CM, Altschuld RA & Brierley GP (1983). Effects of calcium on the permeability of isolated adult rat

- heart cells to sodium. *Arch Biochem Biophys* 211, No. 1, 197-205
- Horackova M & Vassort G (1979). Sodium-Calcium exchange in regulation of cardiac contractility: Evidence for electrogenic voltage-dependent mechanism. 73, 403-424
- Junt H & Reuter H (1977). Is sodium activated calcium efflux from mammalian cardiac muscle dependent on metabolic energy? *J Physiol* 266, 78-79p
- Langer GA (1973). Excitation-Contraction coupling in the heart. *Ann Rev Physiol* 35, 55-86
- Langer GA (1982). Sodium-Calcium exchange in the heart. 44, 435-449
- Lee CO, Abete P, Pecker M, Sonn JK & Vassalle M (1985). Strophanthidin Inotrophy: Role of intracellular sodium ion activity and sodium-calcium exchange. *J Mol Cell Cardiol* 17, 1043-1053
- Lüttgau HC & Niedegerke R (1958). The antagonism between Ca and Na ions on the frog heart. *J Physiol* 143, 486-505
- Mentard D, Vassort G & fischmeister R (1984). Changes in external Na induce a membrane current related to the Na-Ca exchange in cesium-loaded frog heart cells. *J Gen Physiol* 84, 201-220
- Morad M & Goldman Y (1973). Excitation-Contraction coupling in heart muscle: membrane control of development of tension. *Prog Biophys Molec Biol* 27, 257-313
- Mullins LJ & Brinley FJ (1975). Sensitivity of calcium efflux from squid axons to changes in membrane potential. *J Gen Physiol* 65, 135-152
- Mullins LJ (1981). Ion transport in heart. Raven Press, New York, p20-43
- Niedergerke R (1963). Movements of Ca in frog heart ventricles at rest and during contractures. *J Physiol* 167, 515-550
- Philipson KD (1985). Sodium-Calcium exchange in plasma membrane vesicles. *Ann Rev Physiol* 47, 561-571
- Reuter H (1967). The dependence of slow inward current in purkinje fibers on the extracellular calcium-concentration. *J Physiol* 192, 479-492
- Reuter H (1973). Divalent cations as charge carriers in excitable membranes. *Prog Biophys Molec Biol* 26, 3-43
- Reuter H & Seitz N (1968). The dependence of calcium efflux from cardiac muscle on temperature and external ion composition. *J Physiol* 195, 451-470
- Russel JM & Blaustein MP (1974). Calcium efflux from barnacle muscle fibers. *J Gen Physiol* 63, 144-167
- Schnetkamp PPM (1968). Sodium-Calcium exchange in the outer segments of bovine rod photoreceptors. *J Physiol* 373, 25-45
- Wendt IR & Stephenson DG (1983). Effects of caffeine on Ca-activated force production in skinned cardiac and skeletal muscle fibers of the rat. *Pflugers Arch* 398, 210-216