

망간 이온이 개구리 심방근의 막전압 및 수축력에 미치는 영향

Effects of Manganese Ion on the Action Potential and Contractility of Frog Atrial Muscle

서울대학교 의과대학 생리학교실

嚴隆義 · 金 典 · 嚴大鎔 · 金基煥 · 南基鏞

머 리 말

심근에는 8개의 서로 독립적인 이온의 통로들이 존재하는 것 같으며 심근의 활동전압의 특이한 모양은 이들이 복합적으로 작용한 결과로 생각된다(Fozzard and Gibbons, 1973). 심근 활동전압의 4시기 중 특히 고원(高原, plateau)시기는 그 시간 경과가 비교적 길고, Ca^{2+} 의 세포내로의 이동과 관련이 있음이 알려져 있다(Rougier et al., 1969; Vitek and Trautwein, 1971; Tarr, 1971). 심근의 궁극적 기능인 수축은 근 흥분—수축의 연결 물질인 Ca^{2+} 의 세포내 농도의 조절을 통해 조절된다는 점에서 고원 시기는 많은 생리학자들의 주목을 받아왔다.

Mn^{2+} 은 흔히 완만한 내향 전류(slow inward current)를 차단하여 고원 시기에 영향을 주고 심근의 수축에 영향을 미친다고 알려져 있다. 그러나 좀 더 자세히 살펴보면 이밖에도 Mn^{2+} 은 Na^{+} 의 누출전류(leak current)를 억제하고(Hogan and Spitzer, 1975), K^{+} 의 투과성을 감소시키고(Rougier et al., 1969), 문턱(threshold)을 올리고(Yanaga and Holland, 1969), 안정 막전압에도 영향을 준다는 등 심근의 전기적 성질의 전반에 걸쳐 광범위한 영향을 미친다는 보고가 있으며 이들을 무루어 볼때 Mn^{2+} 이 심근에 미치는 효과는 생각처럼 간단한 것은 아니며 그 자세한 기전은 아직도 밝혀지지 않았다.

이 논문은 개구리 심방을 여러가지 농도의 Mn^{2+} 을 포함하는 변온동물용 링거 용액으로 관류하면서 그때의 활동전압의 변화 및 심근 수축력의 변화를 관찰하여 보고하는 것이다.

방 법

개구리의 척수를 파괴한 후 곧 심장을 적출하고 나비 1 mm, 길이 5 mm 정도의 심방근 조각을 떼어내었다.

본 연구의 경비일부는 1976년도 문교부 학술연구 조성비로 충당하였음. <1977년 2월 15일 接受>

변온동물용 링거—룩 용액이 들어있는 플라스틱으로 된 용기내에서 심방 조각의 양끝을 결찰하여 한 끝은 용기내의 고리에 고정하고 다른 한 끝은 등장성 장력 변환기(isometric tension transducer FT .03C, Grass)를 써서 옷실로스콧(Tektronix, Type 564B)와 폴리그래프(Grass, Model 7 PCP B)에 동시에 기록하였다. 링거—룩 용액의 조성은 : NaCl, 110 mM; KCl, 2.38 mM; $NaHCO_3$, 2.56 mM; KH_2PO_4 , 0.34 mM; $CaCl_2$, 2.20 mM; Dextrose, 5.8 mM,이었다. 심장 박동수는 자발적 수축을 따랐고 자발적 수축이 없을 때에는 자극기(Grass, Model S4C)를 사용하여 자극빈도 12~18/min로 문턱 이상의 전기 자극을 가하였다. 용기내에는 공기펌프를 써서 계속 공기를 가해 산소가 부족되지 않도록 하였고, 온도는 $18^{\circ}C \sim 20^{\circ}C$ 를 유지하였다. 적출 심방은 적어도 1시간 동안 정상용액에 넣어 안정시켰다.

막전압은 3 M KCl로 채운 유리제 미소전극을 부동(float)시켜 기록하였으며 전극 말단의 저항은 5~10 MΩ이 되도록 하였고, 용액과 세포 표면 사이의 전압차가 5 mV 이하가 되는 전극만 사용하였다. 막전압의 변동은 수축 장력의 변화와 동시에 옷실로스콧(속도 0.5 cm/sec)과 폴리그래프(속도 25 또는 50 mm/sec)에 기록하였다.

안정 막전압은 재분극이 된 후 음성쪽으로 가장 큰 것을 취하였으며 고원 기간은 탈분극후 재분극이 30%, 60%, 90% 진행되었을 때까지의 시간을 비교하여 관찰하였다. 자극문턱은 자발적 수축이 없는 경우에 자극의 크기(V)와 자극기간(msec)을 여러가지로 변화시켜 결정하였다.

Mn^{2+} 의 영향을 관찰하기 위하여 정상 링거—룩 용액을 여러 농도의 $MnCl_2$ 를 포함하는 링거—룩 용액으로 대체하고($MnCl_2$ 농도 : 1 mM, 2 mM, 4 mM, 8 mM) 대체 후 1분, 5분, 15분, 25분 때의 변화를 비교하였다.

실 험 결 과

제1표에 Mn^{2+} 이 심방근의 전기적 성질에 미치는 영향

Table 1. Steady-state effects of Mn-Ringer (1, 2, 4 and 8 mM/L) on the electrical properties of frog atrial muscle

Solution	Resting potential, mV	Action potential, mV	Overshoot potential, mV	Action potential duration, msec			Latent time, msec
				30%	60%	90%	
Control	60.8	68.8	8.0	238	384	475	6.0
S.E.	1.45	3.12		12.6	14.2	13.0	
1 mM Mn	64.2	67.2	3.0	222	357	461	
S.E.	4.45	4.82		35.5	47.3	54.3	
2 mM Mn	67.2	70.6	3.4	166	366	422	7.8
S.E.	6.50	5.51		13.8	37.1	41.0	
4 mM Mn	66.2	68.9	2.7	118	348	436	9.9
S.E.	3.25	3.50		8.7	17.6	16.7	
8 mM Mn	65.0	65.0	0	92	276	408	14.1
S.E.	2.51	9.0		5.7	21.4	18.9	

을 종합적으로 표시하였다. 이 결과들은 여러 농도의 Mn^{2+} 을 포함하는 링거 용액으로 20분 이상 관류시켜 항 정상상태(steady state)를 이룬 후에 얻은 값들이다.

안정 막전압은 정상 링거 용액에서 60.8 ± 1.45 mV (Mean \pm S.E.)이었고 1, 2, 4, 8 mM의 Mn^{2+} 을 포함하는 링거 용액에서는 각각 64.2 ± 4.45 , 67.2 ± 6.50 , 66.2 ± 3.25 , 65.0 ± 2.51 mV로 다소 증가하는 경향을 보이었

다. 활동전압의 크기는 정상 68.8 ± 3.12 mV에 대해 1, 2, 4, 8 mM Mn^{2+} 링거 용액에서 67.2 ± 4.82 , 70.6 ± 5.51 , 68.9 ± 3.50 , 65.0 ± 9.01 mV로 큰 변화가 없었다. 지나치기(overshoot) 전압은 정상 8.0 mV보다는 모두 작아졌으며 8 mM Mn^{2+} 용액에서는 지나치기를 거의 볼 수 없었다. 활동전압의 계속 기간(90% 재분극 될 때까지의 시간)은 정상용액에서 475 ± 13.0 msec 이었고 1, 2, 4, 8

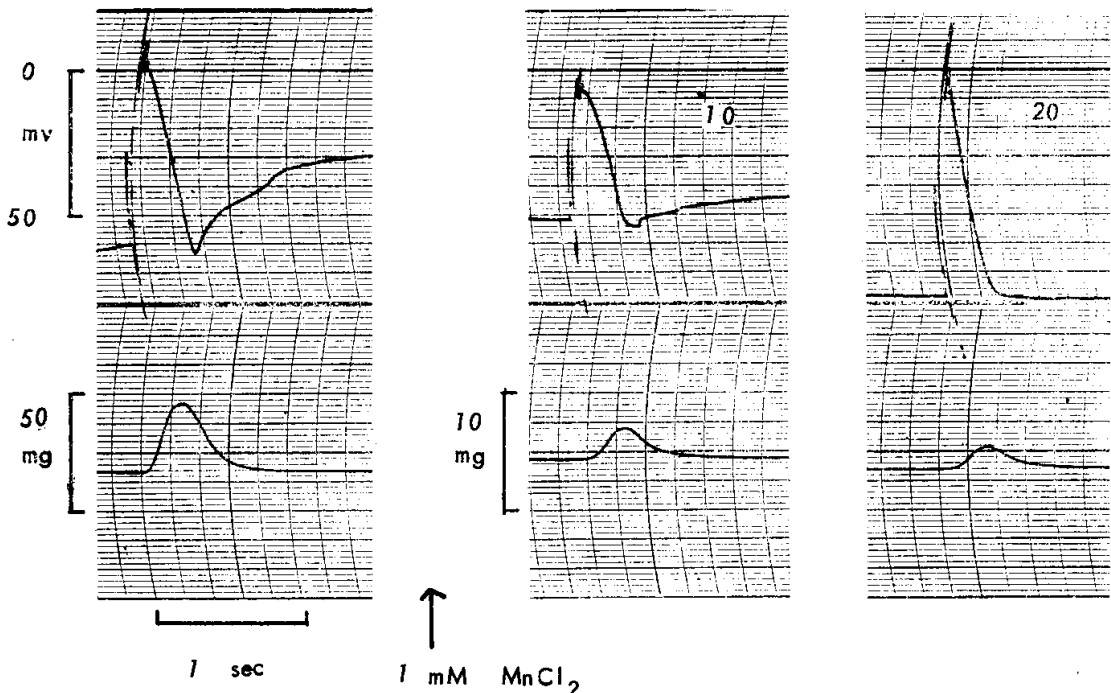


Fig. 1. Effect of Mn(1 mM) on the membrane potential (upper tracings) and tension of frog atrial muscle (lower tracings), 10 and 20 min after immersion.

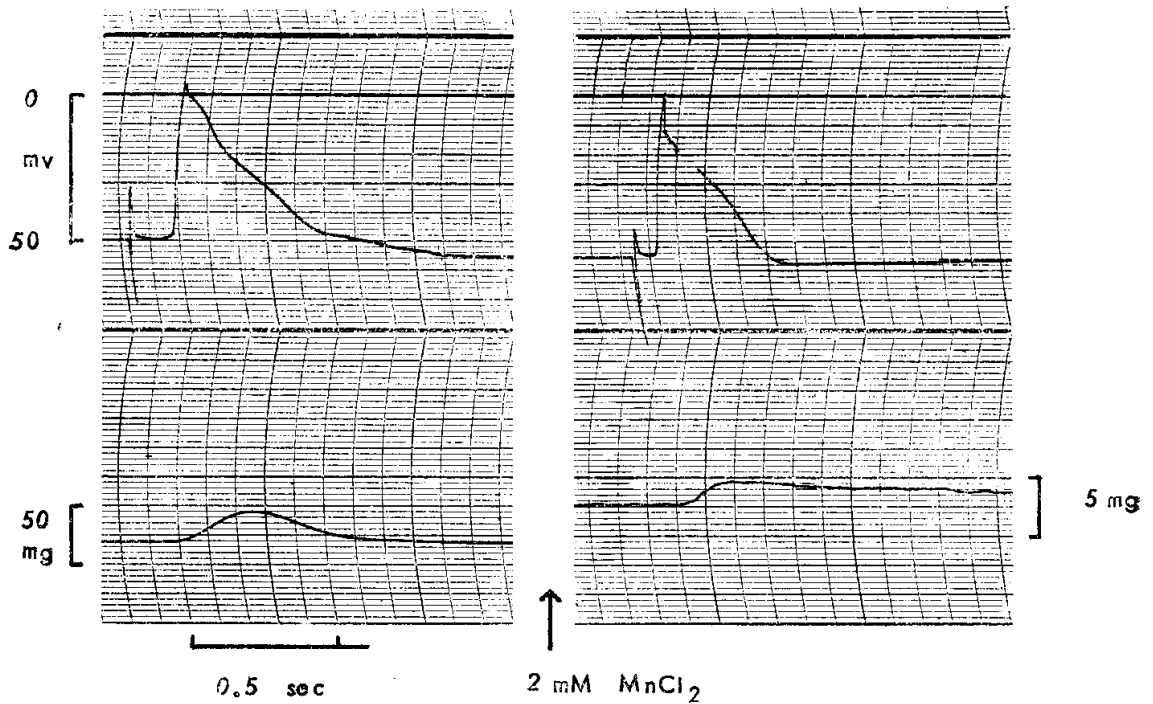


Fig. 2. Effect of Mn (2 mM) on the membrane potential (upper tracings) and tension of frog atrial muscle.

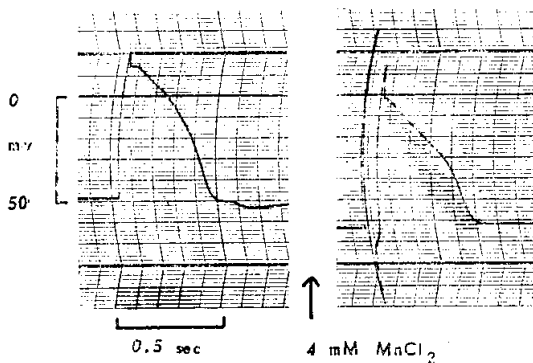


Fig. 3. Effect of Mn (4 mM) on the membrane potential of frog atrial muscle.

mM Mn²⁺ 링거 용액에서는 각각 461 ± 54.3 , 422 ± 41.0 , 436 ± 16.7 , 408 ± 18.9 msec로 다소 줄어드는 것을 볼 수 있었으나 심방근 활동전압의 계속 기간에 대한 Mn²⁺의 영향은 심방 세포에 따라 변화가 컸다. 자발적 수축을 멈춘 경우에 자극후의 잠복기로 본 흥분의 전도 속도는 정상 6.0 msec에 대해 2, 4, 8 mM에서 7.8, 9.9, 14.1 msec으로 증가되었다.

제1도에 1 mM Mn²⁺ 링거 용액으로 20분 이상 관류시켜 얻은 기록을 보인다. 고원 수준이 다소 떨어진 듯하나 명확해지지는 않다. 제2도는 2 mM에서의 결과로 고원이

현저히 떨어져 있는 것을 볼 수 있고, 심근 활동전압의 제1기(rapid repolarization)가 명확해짐을 보여 준다. 활동전압의 계속 기간도 감소된 것을 알 수 있다. 제3 및 제4도는 각각 4 mM, 8 mM에서의 결과이며 고원은 더욱 떨어지고 제4도에서는 오히려 오목한 모양을 나타내고 있다. 활동전압의 계속 기간도 짧아지며 지나치게 전압도 정상에 비해 감소하는 것을 볼 수 있다.

모든 경우에서 Mn²⁺이 활동전압의 계속 기간을 감소시킨 것으로 나타나고 있으나 좀더 자세히 보면 활동전압의 계속 기간의 변화는 Mn²⁺ 링거 용액에 노출시킨 시간과도 관계가 있음을 관찰할 수 있었다. 4 mM Mn²⁺ 링거 용액으로 관류하였을 때의 시간에 따른 변화를 제2표에 보인다. 5분 후의 결과는 활동전압의 길이가 정상 444 msec에서 756 msec로 증가하였으나 15분, 20분 후에는 각각 534, 436 msec이었다. 15분 이상에서 활동전압의 계속 기간이 짧아지는 것은 주로 재분극의 초기과정(30% 재분극까지의 시간)의 감소에 기인된 것으로 정상 224 msec가 5분에 484 msec로 증가되었다가 15분, 25분에 각각 176, 118 msec로 현저히 줄어들었다. 이 사실은 제5 및 제6도에서 볼 수 있다. 제5도는 4 mM의 Mn²⁺ 링거 용액이 심방근 활동전압의 모양에 미치는 영향을 5, 15, 25분에 각각 기록한 것이다. 처음 5

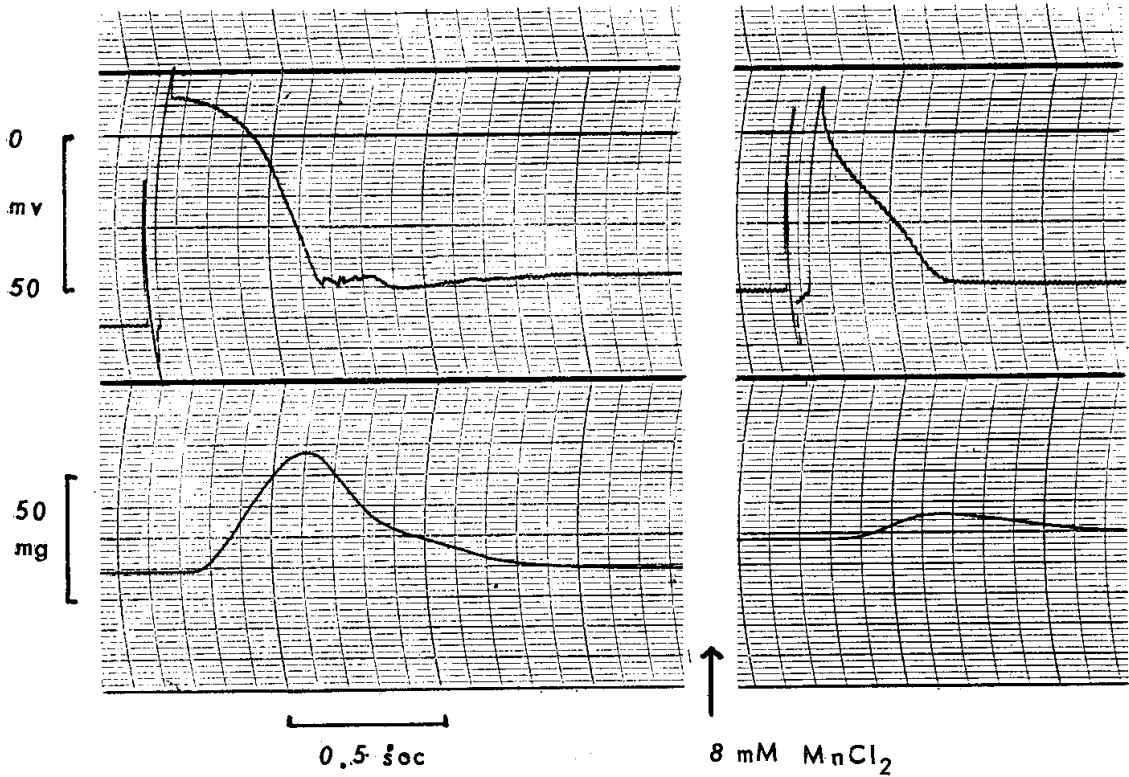


Fig. 4. Effect of Mn (8 mM) on the membrane potential and tension of frog atrial muscle.

Table 2. Effects of 4 mM manganese on the action potential of the frog atrial muscle as a function of time

Solution	Resting potential mV	Action potential mV	Overshoot potential mV	Action potential duration, msec		
				30%	60%	90%
Control	61	72	11	224	368	444
4 mM Mn, 5'	58	65	7	484	672	756
4 mM Mn, 15'	56	76	20	176	437	534
4 mM Mn, 25'	66	81	15	118	348	436

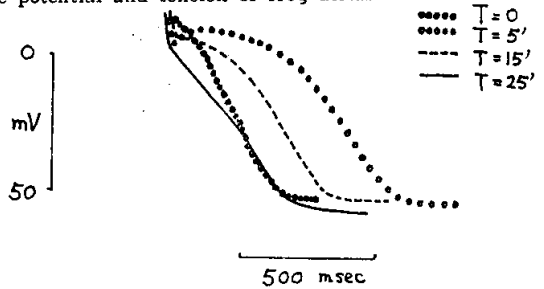


Fig. 6. Effects of 4.0 mM manganese on the action potential configuration of frog atrial muscle as a function of time.

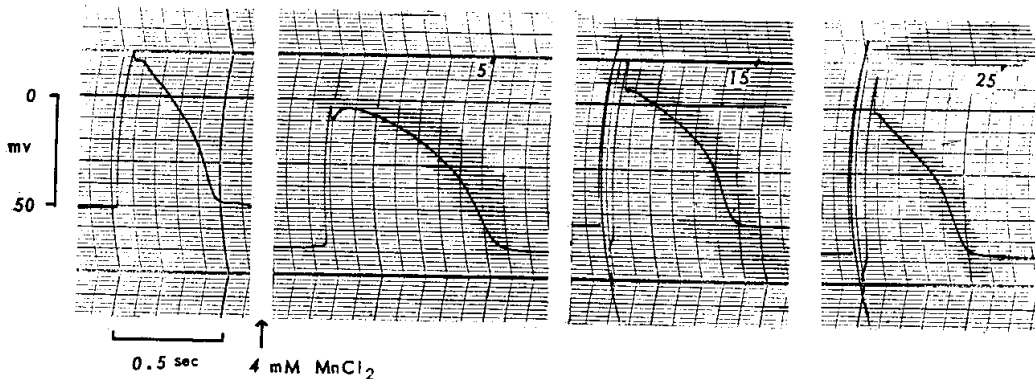


Fig. 5. Effect of Mn (4 mM) on the shape of action potential, 5, 15 and 25 min after immersion.

Table 3. Effects of Mn-Ringer (1, 2, 4 and 8 mM/L) on the contraction of frog atrial muscle as a function of time. Relative tension is presented

Solution	Relative tension, %		
	5 min	15 min	25 min
1 mM Mn S.E.	79.8 1.97	64.7 2.19	44.8 1.42
2 mM Mn S.E.	73.3 8.82	51.0 8.07	10.0 0.71
4 mM Mn S.E.	71.0 7.72	47.0 1.53	18.0 1.36
8 mM Mn S.E.	28.1 2.53	15.5 2.87	12.0 5.20

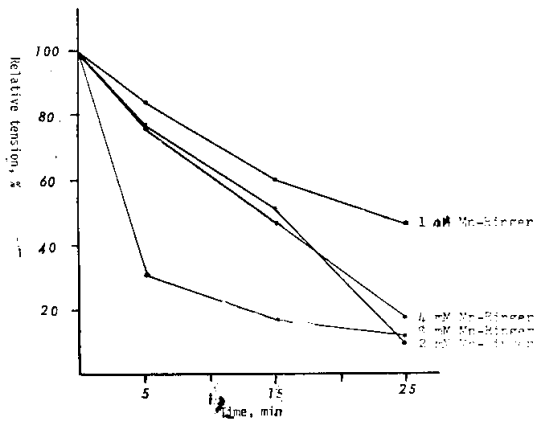


Fig. 7. Effect of Mn on atrial contraction expressed as % of the normal control.

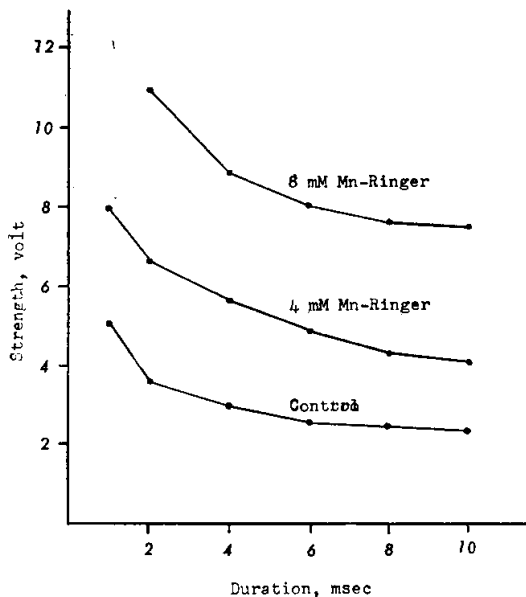


Fig. 8. Effect of Mn on the threshold of atrial muscle.

분에서는 지나치기 전압이 작아지고 제2기가 제1기보다 높아질 정도로 고원이 길어져 활동전압의 계속 기간이 길어졌으나 15, 25분이 되면서 제1기가 뚜렷해지며 고원이 없어지는 것을 볼 수 있다. 제6도는 이 결과를 한 데 동쳐서 그린 것이다.

제3표에 Mn²⁺이 심방근 수축력에 미치는 영향을 정상 수축 장력에 대한 상대적 장력으로 표시하였다. 1 mM 용액에서는 정상 수축의 44.8%였으며 2, 4, 8에서 각각 10.0, 18.0, 12.0으로 현저하게 감소되어 있음을 볼 수 있다. 이 사실은 제7도에서 볼 수 있다. 1, 2, 4mM에서는 시간이 경과됨에 따라 거의 직선적으로 감소하였으나 8 mM에서는 처음 5분에 이미 30%정도로 장력이 감소되고 있음을 볼 수 있다. 25분 후의 장력이 2, 4, 8 mM에서 10~20%정도로 큰 차이를 볼 수 없는 것도 관찰하였다.

제8도는 자발적 수축이 정지된 경우에 심방을 수축시키기 위해 가한 자극의 크기나 자극 기간이 Mn²⁺에 의해 어떤 영향을 받는가를 보여 주는 것이다. Mn²⁺농도가 높아짐에 따라 자극의 강도-기간(strength-duration)곡선이 위로 이동함을 볼 수 있으며 Mn 이온이 심근의 흥분성을 감소시킴을 알 수 있다.

고 찰

본 실험을 개관하면 Mn²⁺(1~8 mM) 개구리 심방근의 안정 막전압을 증가시키고, 지나치기 전압을 감소시켰으며, 고원 전압에 대하여는 이원적(bimodal)인 작용을 나타내며 또한 심근의 흥분성을 낮추고 흥분 전파속도를 감소시켰으며 모든 경우에서 수축력이 저하됨이 나타나 있다. 이러한 다양한 결과들로 미루어 Mn²⁺의 개구리 심방근에 대한 작용기전은 그렇게 단순하지 않은 않다고 볼 수 있다. Hodgkin과 Huxley의 신경 흥분의 이론설(1952)에 따른 해석에 의하면 횡문근에서는 Na⁺투과성(P_{Na⁺})의 급격한 증가로 탈분극된 후에는 P_{Na⁺}가 반대로 급격히 감소하여 원상으로 되면서 동시에 K⁺ 투과성이 커져 재분극이 일어난다고 알려져 있다. 그러나 심장근에서는 초기의 P_{Na⁺} 증가 후에 P_{Na⁺}의 급격한 감소는 일어나지만 완전히 원상으로는 돌아오지 않아 정상보다 높은 투과성을 얼마동안은 유지하며(Deck and Trautwein, 1964; Dudel et al., 1967), P_{Ca²⁺}가 증가하여 Ca²⁺이 세포내로 이동하며(Beeler and Reuter, 1970; Vitek and Trautwein, 1971; Rougier et al., 1969), 동시에 P_{K⁺}가 감소하는 변칙적 조정(anomalous rectification)으로 고원이 나타난다(Noble, 1965). 이고원은 Ca²⁺의 세포내로의 이동이 그치고 동시에 고

원에서 변칙적 조정과는 다른 K^+ 작용 통로의 투과성이 증가하여 K^+ 의 세포외로의 이동이 증가되기 시작하면 지연 조정(delayed rectification, Noble and Tsien, 1969)은 그제서야 끝나게 된다(Fozzard and Gibbons, 1973)고 생각된다.

Mn^{2+} 이 고원에 영향을 준다는 사실로부터 Mn^{2+} 이 Ca^{2+} 의 세포내로의 이동이나 K^+ 에 대한 변칙적 조정, 혹은 지연 조정, Na^+ 에 대한 투과성등의 요소중에 하나 혹은 둘 이상에 작용한다고 추측할 수 있다. 일찍부터 Mn^{2+} 은 Ca^{2+} 의 세포막을 통한 이동을 선택적으로 억제한다고 알려져 왔다(Fatt and Ginsborg, 1958; Hagiwara and Nakajima, 1966; Rougier et al., 1969). 반면에 Rougier 등은 개구리 심방근에서 Mn^{2+} 이 P_{K^+} 를 감소시킬 가능성도 생각하였고 최근에 개구리의 횡문근에서 이와 비슷한 효과가 보고된(Chiarandini and Stefani, 1973) 바 있다.

고원 시기에 보는 P_{Na^+} 의 증가는 Ca^{2+} 과 같은 작용통로를 통한 Na^+ 의 이동에 의한것 같으며(Trautwein, 1973) 이 Na^+ 의 이동도 Mn^{2+} 에 의해 억제된다(Rougier et al., 1999; Trautwein, 1973)고 하였다.

4 mM Mn^{2+} 용액속에서 처음 5분에는 급속 재분극기와 고원 사이의 틱니꼴이 뚜렷해지며 고원 전압이나 기간이 증가되어 일정한 상태를 어느정도 유지하다가 급속 재분극이 강화되면서 고원이 억제되어 활동 전압의 계속 기간이 짧아졌다. 처음에 나타난 틱니꼴이 깊어지는 사실은 Mn^{2+} 이 완만한 내향 전류의 시작을 늦추어(Ochi, 1970), 위로 향하는 Na^+ 전류와 완만한 내향 전류가 분리되는데 기인된 것 같으며, 고원이 깊어지는 것은 Mn^{2+} 에 의해 변칙적 조정이 강화되거나 지연 조정의 활성화가 늦어지는 효과(Rougier et al., 1969; Hogan and Spitzer, 1975)가 완만한 내향 전류의 크기에 미치는 영향보다 크게 나타난 것으로 생각된다. Mn^{2+} 농도가 충분히 높아지면 완만한 내향 전류에 대한 억제거 거의 완전히 일어나 활동전압의 길이가 짧아지나(Hogan and Spitzer, 1975), 지연 조정은 일부가 남아있어 8 mM Mn^{2+} 에서 본 바와 같이 오히려 “오목한” 고원이 생길 가능성도 있다.

Mn^{2+} 은 안정 막전압에 영향을 미치지 않는다고 하는가 하면(Vitek and Trautwein, 1971), 과분극을 일으킨다는 보고도 있다(Hogan and Spitzer, 1975). 본 실험에서는 다소 과분극의 경향을 보이며 이러한 과분극은 아마도 Na^+ 의 누출 전류를 억제하는 데 원인이 있는 것 같다(Hogan and Spitzer, 1975). 개구리의 횡문근에서는 같은 기전에 의해 Mn^{2+} 이 과분극을 유발함이 보

고된 바 있다(Chiarandini and Stefani, 1973).

개구리 심방근에 있어서 지나치기 전압은 급속 Na^+ 전류에 의한 상행(上行) 이외에 이 시기 말기에 시작되는 완만한 내향 전류가 겹쳐서 정점을 나타내는데(Rougier et al., 1969), Mn^{2+} 이 완만한 내향 전류를 억제하여 지나치기 전압이 낮아진 것 같으며, 상행부가 단지 급속 Na^+ 전류로만 되어 있는 횡문근(Chiarandini and Stefani, 1973)이나, 양의 Purkinje 섬유(Vitek and Trautwein, 1971), 토끼 심방(Yanaga and Holland, 1969), 고양이 Purkinje 섬유(Hogan and Spitzer, 1975)등에서는 지나치기가 큰 영향을 받지 않음이 이를 뒷받침한다.

Mn^{2+} 에 의해 심방근의 흥분성이 낮아지고 흥분 전파속도가 작아짐은 다른 저자들의 보고와 일치하며(Yanaga and Holland, 1969; Tarr, 1971; Hogan and Spitzer, 1975), 흥분전도를 억제하는 상황에서 관찰되는 바와 같은 상행부에서의 틱니꼴의 형성이나 둘로 분리되는 사실(Hoshiko and Sperelakis, 1962)은 8 mM Mn^{2+} 의 한 두 예에서 관찰할 수 있었다.

결 론

Mn 이온이 개구리 심방근의 전기적 성질 및 기계적 수축에 미치는 영향을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 안정 막전압은 정상 링거액 속에서의 60.8 mV 보다 다소 증가하여 1, 2, 4, 8 mM의 Mn^{2+} 농도에서 각각 64.2, 67.2, 66.2, 65.0 mV였다. 활동전압은 정상 68.8 mV에 대해 67.2, 70.6, 68.9, 65.0 mV로 큰 변화는 없었으나 지나치기 전압은 Mn^{2+} 농도의 증가에 반해 감소되었다.
2. Mn^{2+} 은 항정상태에서 활동전압의 길이를 단축시키고 고원 전압을 억제하였다. 그러나 활동전압의 계속 기간은 시간의 함수로 처음 5분에는 오히려 증가되었다.
3. Mn^{2+} 은 심방근 수축력을 감소시켰으며 감소율은 Mn^{2+} 농도에 비례하였다. 그러나 고농도(8 mM)에서도 정상의 10~20%의 수축은 유지되었다.
4. Mn^{2+} 은 심방근 수축의 문턱을 높이고 흥분 전파속도를 감소시켰다.

이상의 결과는 Mn 이온이 심방근 활동전압의 고원 뿐만 아니라 각 시기에 광범위하게 영향을 미치며 또 근수축 자체에도 영향을 준 것으로 해석할 수 있었다.

ABSTRACT

Effects of Manganese Ion on the Action Potential and Contractility of Frog Atrial Muscle

Yung E Earm, Jun Kim, Dae Yong Uhm,
Ki Whan Kim and Kee Yong Nam

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

The effect of manganese ion on transmembrane potential and tension of the atrial strip was studied in the frog. Manganese (1~8 mM) suppressed the plateau resulting in a shortening of action potential duration. The change was a function of time and during the first 5 minutes the action potential duration increased, then it gradually shortened. Although resting membrane was more or less hyperpolarized, there was no significant changes in the amplitude of action potential and resulted in an increased overshoot potential. In all the experiments the contractile tension of atrial muscle superfused with Mn-Ringer decreased consistently as the concentration of manganese increased. But 10 to 20% of relative tension to that of control persisted even at 8 mM Mn-Ringer for more than half an hour. Manganese elevated the threshold of atrial contraction and reduced the conduction velocity.

The above results suggested that manganese not only altered the transmembrane potential but also acted on the excitation-contraction coupling to produce a decrease in tension.

REFERENCES

Chiarandini, D.J. and E. Stefani: *Effects of manganese on the electrical and mechanical properties of frog skeletal muscle fibers. J. Physiol.*, 232:129-147, 1973.
Deck, K.A. and W. Trautwein: *Ionic currents in cardiac excitation. Pfluegers Arch.*, 280:63-80, 1964.
Delahayes, J.F.: *Depolarization-induced movement of Mn^{++} across the cell membrane in the guinea pig myocardium. Circul. Res.*, 36:713-718, 1975.

Fatt, P. and B.L. Ginsborg: *Ionic requirements for the production of action potentials in crustacean muscle fibers. J. Physiol*, 142:516-543, 1958.
Fozzard, H.A. and W.R. Gibbons: *Action potential and contractions of heart muscle. Am. J. Cardiol.*, 31:182-192, 1973.
Hagiwara, S. and S. Nakajima: *Differences in Na and Ca spikes as examined by application of tetrodotoxin, procaine and manganese ions. J. Gen. Physiol.*, 49:793-806, 1966.
Hogan, P.M. and K.W. Spitzer: *Manganese and electrogenic phenomena in canine Purkinje fibers. Circul. Res.*, 36:377-391, 1975.
Hoshiko, T. and N. Sperelakis: *Components of the cardiac action potential. Am. J. Physiol.*, 203:258-260, 1962.
Noble, D.: *Electrical properties of cardiac muscle attributable to inward going (anomalous) rectification. J. Cell. Comp. Physiol.*, 66(Suppl. 2):127-136, 1965.
Noble, D. and R.W. Tsien: *Reconstruction of the repolarization process in cardiac Purkinje fibers based on voltage clamp measurements of membrane current. J. Physiol.*, 200:233-254, 1969.
Ochi, R.: *Slow inward current and the action of manganese ions in guinea pig's myocardium. Pfluegers Arch.*, 316:81-84, 1970.
Reuter, H.: *Exchange of calcium ions in the mammalian myocardium. Circul. Res.*, 34:599-605, 1974.
Rougier, O., G. Vassort, D. Garnier, Y.M. Gargouil and E. Coraboeuf: *Existence and role of a slow inward current during the frog atrial action potential. Pfluegers Arch.*, 308:91-110, 1969.
Tarr, M.: *Two inward currents in frog atrial muscle. J. Gen. Physiol.*, 58:525-543, 1971.
Trautwein, W.: *Membrane currents in cardiac muscle fibers. Physiol. Rev.*, 53:793-835, 1973.
Vitek, M. and W. Trautwein: *Slow inward current and action potential in cardiac Purkinje fibers. Pfluegers Arch.*, 323:204-218, 1971.
Yanaga, T. and W.C. Holland: *Effect of manganese on transmembrane potential and contractility of atrial muscle. Am. J. Physiol.*, 217:1280-1286, 1969.