

Guinea-pig 결장뉴 K-경축에 미치는 칼슘 및 칼슘 억제제의 영향

Effects of Calcium Ion and Calcium-antagonists on the K-contracture in Guinea-pig *Taenia coli*

서울대학교 의과대학 외과학교실

김 인 구*

(지도교수: 남 기 용 · 박 길 수)

서 론

평활근의 수축 기전은 여러가지 점에서 골격근이나 심장근과는 다르다. 그중에서 특히 세포막의 전기적 흥분이 세포질 내의 수축성 단백질에 전달되는 과정인 흥분-수축 연결 과정(Sandow, 1965)은 더욱 다르다. 평활근은 구조적으로는 세포의 크기가 작아 세포질에 대한 세포 표면의 상대적 면적이 크며 흥분-수축 연결물질인 칼슘이온(Edman and Schild, 1962; Bohr, 1964; Hodgson and Daniel, 1973; Endo, 1977)의 세포 내 저장고로 알려진 근장그물(sarcoplasmic reticulum)의 발달이 골격근이나 심장근에 비하여 아주 미약하고(Prosser, 1974; Popescu, 1977), 생리적으로는 활동전압이 일어난 후 수축이 시작될 때까지의 잠복기간이 또한 길다(Marshall, 1968).

이들 사실로부터 세포밖으로부터의 Ca^{2+} 내향전류(inward current)가 평활근 수축에 필요한 Ca^{2+} 의 중요한 공급원이 될 수 있으리라는 가설 아래 이것을 증명하는 많은 실험적 사실들이 발표되었다(Burnstock et al., 1963; Bülbring and Tomita, 1970; Fleckenstein, 1977).

이와 같이 평활근의 수축성 단백질을 활성화시키는 Ca^{2+} 이온은 세포막 외면에 느슨히 붙은 것을 포함한 세포의 Ca^{2+} 의 유입과(Prosser, 1974; Popescu, 1977; Yamashita et al., 1977) 세포막 내면에 붙어 있는 것과 근장그물, 미토콘드리아 등에 있는 세포내 Ca^{2+} 의 유리의(Kuriyama et al., 1977) 두가지로 크게 나눌 수 있으며 이 두 공급원에서 Ca^{2+} 를 유리하는 과정에 시간적인 차이가 있음이 알려져 왔다.

이에 상응하여 실험조건에 따라서는 치음 빠르게 나

다나고 일과성인 위상성 성분(phasic component)과 늦게 시작하나 오래 지속되는 긴장성 성분(tonic component)으로 수축을 두가지로 구분할 수 있는데, 각 수축성분을 위한 Ca^{2+} 의 공급원에 대해 서로 상반된 의견(Urakawa and Holland, 1964; Andersson and Djärv, 1978 vs Imai and Takeda, 1967)으로 나누어져 있다.

이에 저자는 guinea-pig 결장뉴(*taenia coli*)에서 K-경축을 일으켜 수축을 위상성 및 긴장성 수축의 두 성분으로 구분하고 각 성분에 대한 세포의 Ca^{2+} 이온의 영향을 보기 위하여 실험용액의 Ca^{2+} 농도를 바꿔주고 또한 Ca^{2+} 의 세포내 유입을 억제하는(Ca^{2+} -antagonist) 제제로 알려진 베라파밀(Verapamil, Isoptin®) (Fleckenstein and Grün, 1969; Kohlhardt et al., 1972; Bohr, 1973; Fleckenstein, 1977; Harder and Sperelakis, 1978)과 란타늄이온(van Breemen, 1969; van Breemen et al., 1972, 1977; Weiss, 1974; Langer, 1976)을 두어하여 이에 따른 각 수축성분의 변화를 관찰하여 세포의 Ca^{2+} 의 역할을 밝히보고자 하였다.

실험방법

암수 구별없이 500gm 내외의 guinea-pig 45마리를 실험동물로 하였다. guinea-pig의 후두부를 강타하고 좌우 경동맥을 절단하여 실험시킨 후 회복하여 재빨리 대장의 결장뉴를 적출하였다.

적출한 결장뉴를 100% O_2 로 포화된 실온의 Tris-완충 Tyrode용액(NaCl 158, KCl 4.0, $CaCl_2$ 2.0, $MgCl_2$ 1.0, Glucose 5.6, Tris 8.3mM, 12 N HCl로 적정, pH 7.35)이 들어 있는 준비용기에 옮겨 길이 5~8mm, 무게 10~15mg의 절편을 근육고정기에 고정하여 1시간 이상 방치하였다. 1시간이 지난 후 근육고정기에 고정된 결장뉴를 100% O_2 로 포화되고 pH 7.35, 35°C인

* 원주소: 충남대학교 의과대학 외과학교실

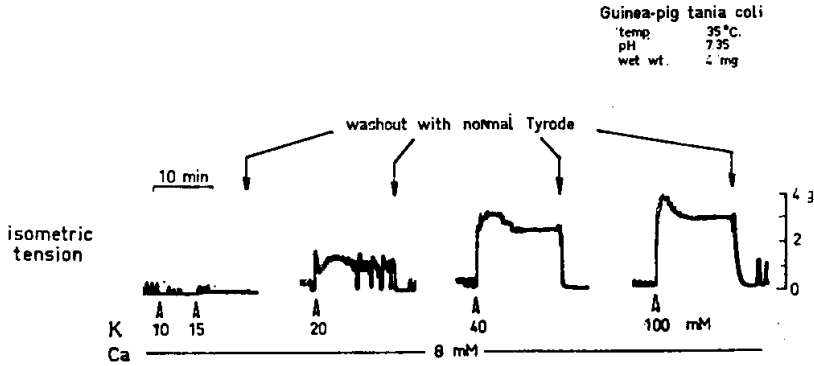


Fig. 1. K^+ concentration-dependent K-contracture in guinea pig taenia coli. The tensions of phasic and tonic components increased according to an increase of K^+ concentration in the medium.

Tris-완충 Tyrode용액이 들어 있는 50ml 용량의 실험 용기에 옮겨 근육고정기의 한끝을 등장성 근수축변환기(isometric force transducer)에 연결하고 매 20분마다 Tyrode용액을 바꿔주면서 1시간 가량 유지하였다. 그런 후 결장뉴에 전장자극(field stimulation; 60 Hz 교류, 3.5v/cm의 크기)을 매 1분마다 5초씩 가하면서 자극과 자극 사이에 근육을 조금씩 늘이면서 길이-장력 곡선을 그려 최대장력이 발생하는 최적길이(optimal length)를 결정하고(Bülbring, 1955) 이 길이에서 모든 실험을 하였다.

먼저 K 농도에 따른 K-경축의 변화를 보기 위하여 Ca 농도를 8mM로 고정하고 K 농도를 4, 15, 20, 40, 100 mM 순으로 증가시키면서 K-경축을 일으켜 경축의 크기가 가장 크게 나타나는 K농도(100mM)를 결정하였다. 이때 K 농도 증가에 따른 삼투질농도 증가를 없애기 위해 가해진 K양만큼 Na양을 감소시켰다.

이후 모든 경우에 K-경축은 100mM의 K로 일으켰으며 이때 나타나는 위상성 수축과 긴장성 수축에 대한 Ca 및 Ca 억제제의 영향을 보기 위하여 Ca 농도를 0, 1, 2, 4, 8, 16mM로 변화시켰고 Ca억제제인 verapamil은 0.01, 0.1, 1mg/l의 농도로 L_a 는 0.1, 1mM의 농도로 투여하였다.

근육수축은 근수축변환기(Grass FT 03)를 기록기(Device제)에 연결 계속적으로 기록하였고 결장뉴의 무게는 실험이 끝난 후 수축에 참여한 부분만 절단하여 수분을 포함한 젖은 무게(wet weight)로 측정하였다.

실험성적

세포외액 K가 결장뉴 수축성에 미치는 효과

실험용액(Tyrode용액)의 K농도 변화에 따라 guinea-

pig 결장뉴의 경축의 크기가 변하는 모습을 그림 1에 보인다. 실험용액의 Ca농도는 8mM로 고정한 채 K농도를 10, 15, 20, 40, 100mM로 변화시켰을 때, K 10mM 이하에서는 경축 현상이 없었고 K농도 증가에 따라 경축의 크기가 커져 100mM에서 최대값을 보였다. 또한 경축이 발생한 경우에 정상 Tyrode용액으로 바꿔주자 경축이 사라지는 것으로 보아 K에 의한 경축은 가역적인 현상(reversible phenomenon)으로 생각되었다.

K농도가 100mM때 발생하는 장력의 크기를 100%로 잡았을 때 K의 각 농도에서 생기는 경축의 크기를 백분율로 나타낸 것이 그림 2이다.

K 15mM에서는 $4.9 \pm 0.4(\%)$ (평균±표준오차, 이하 같음, $n=5$)로 아주 작은 크기의 경축이 나타났고 20mM에서 $46.3 \pm 1.2(\%)$ 40mM에서 $78.6 \pm 1.3(\%)$ 로

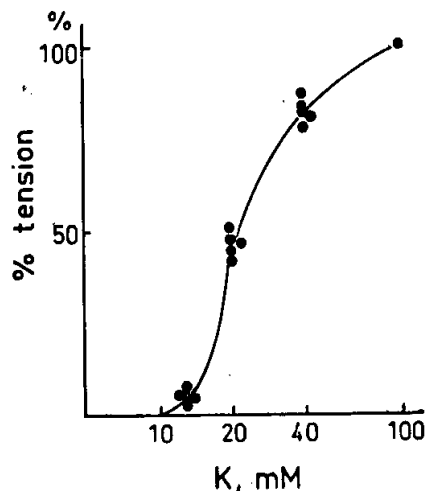


Fig. 2. K^+ concentration-dependent contracture in taenia coli. Tension is expressed as percentage of maximum tension which was produced by 100 mM K^+ .

Guinea-pig taenia coli
temp 35°C
pH 7.35
wet wt 10 mg

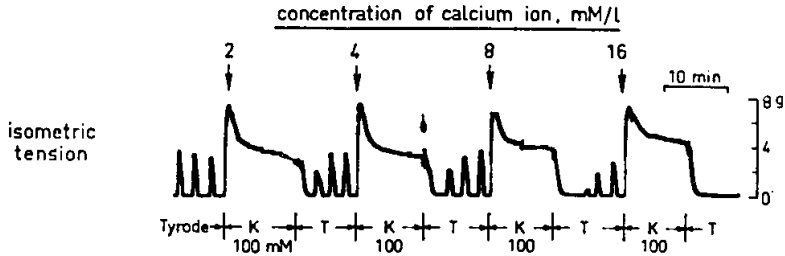


Fig. 3. The effects of external Ca^{2+} concentration on the tension of K-contracture. The tonic component increased dose-dependently in the range of 2-16mM Ca^{2+} , on the other hand, the phasic component was not altered in this range.

K 농도 증가에 따라 장력의 크기도 점차 커졌다.

세포외액 Ca^{2+} 가 K-경축에 미치는 효과

K 농도 100mM일 경우 발생하는 K-경축은 수축의 크기, 모양 및 지속 시간에 따라 두가지 성분으로 구분할 수 있다. 즉시 나타나며 그 크기가 크지만 곧 감소하는 위상성 수축과 서서히 나타나고 그 크기도 위상성 수축의 최대값보다 작지만 10분 이상 장력이 지속되는 긴장성 수축으로 구분된다. K-100mM Tyrode

용액의 Ca^{2+} 농도를 2, 4, 8, 16mM로 변화시켰을 때(삼투질 농도는 고려 않음) K-경축의 모양이 달라지는 것을 보인다(그림 3). Ca^{2+} 농도가 점차 증가함에 따라 위상성 수축의 크기는 달라지지 않지만 긴장성 수축의 크기는 정비례하여 증가하였다. 이 경우 두 수축 성분의 크기의 변화를 Ca^{2+} 농도 변화에 따라 표시한 것이 그림 4이다. 위와 같이 외부용액의 Ca^{2+} 가 위상성 수축에는 영향을 주지 않고 긴장성 수축에만 영향을 주는 사실을 확인하고 Ca^{2+} 1mM이 포함된 K-100mM Tyrode 용액으로 경축을 일으킨 다음 외부 Ca^{2+} 농도를 변화시켜 긴장성 수축에 어떤 변화가 나타나는가를 본 것이 그림 5이다. Ca^{2+} 농도를 2, 4, 8, 16mM로 높였을 때 긴장성 수축의 크기는 Ca^{2+} 농도에 따라 단계적으로 증가하고 있는 것을 볼 수 있다.

다음 외부 용액에서 Ca^{2+} 를 완전히 없애기 위해 EGTA

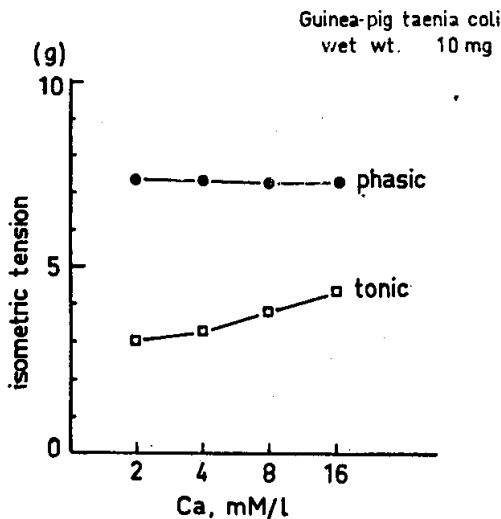


Fig. 4. The responses of phasic and tonic components in 100 mM K-contracture to changes in external Ca^{2+} concentration. Only the tension of tonic component increased in accordance with an increase of Ca^{2+} concentration.

Guinea-pig taenia coli
temp. 35°C
pH. 7.35
wet wt. 15 mg

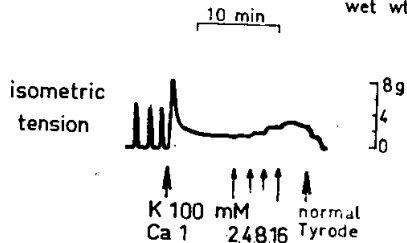


Fig. 5. Graded responses in tonic component of K-contracture by external Ca^{2+} concentration. The tension of tonic component increased as the concentration of external Ca^{2+} increased.

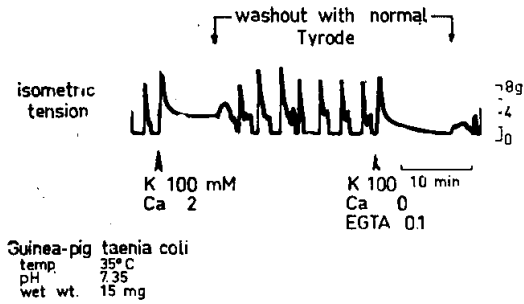


Fig. 6. In Ca-free solution, only phasic component of K-contraction was produced, and tonic component disappeared.

0.1mM을 첨가한 뒤 Ca를 제거한 K-100mM로 경축을 일으켰을 경우가 그림 6이다. 먼저 정상 Ca 농도인 2mM에서 K-경축을 일으켜 대조로 삼고 Ca가 없는 용액으로 K-경축을 일으키자 처음에 나타나는 위상성 수축의 크기 및 모양에는 거의 변화가 없었고 긴장성 수축에 해당하는 부분만 소실되었다. 즉, 외부 Ca 농도 변화에 따라서 K-경축에 있어서 긴장성 수축만이 달라짐을 보여준다.

Ca-억제제가 K-경축에 미치는 효과

그림 7은 세포막에 과분극을 일으켜 내장평활근을 이완시키는 norepinephrine(NE)(Bülbring and Tomita, 1969)과 Ca 억제제로 알려진 verapamil이 Ca 8mM K 100mM에 의하여 발생한 긴장성 수축에 대한 이완 효과를 본 것이다. norepinephrine 1mg/l의 농도에서 긴장성 수축은 변화가 없었고 정상 Tyrode용액으로 갈아주자, 비로소 완전한 이완이 일어났으며 verapamil은 2mg/l의 농도에서 긴장성 수축이 서서히 감소되어 15분 정도 경과하여 정상 수준에까지 완전히 이완되었다.

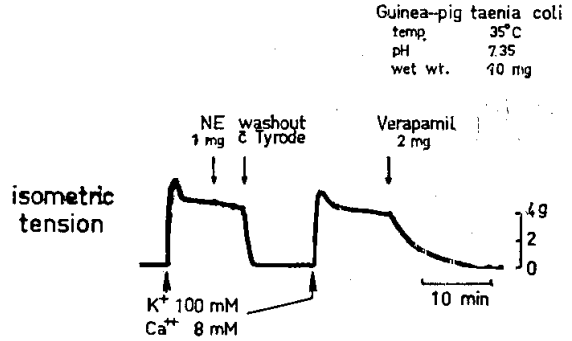


Fig. 7. The tension of tonic component of K-contraction was completely suppressed by 2 mg/l of verapamil, on the other hand, norepinephrine did not have any effect on contracture tension.

이와 같이 Ca의 세포내로의 유입을 억제하는 verapamil의 효과를 농도별로 보기 위하여 K-경축을 일으키기 전 6~8분간 미리 verapamil을 0.01, 0.1, 1mg/l의 농도로 가해주고 나서(Ca 농도는 2mM로 일정) 전 처치량과 같은 농도의 verapamil을 투여하여 K-경축을 일으킨 것이 그림 8이다.

verapamil 농도를 0.01, 0.1 mg/l 가하였을 때 위상성 수축의 크기에는 거의 변화가 없었으나 긴장성 수축은 verapamil 농도증가에 따라 점차 감소하였으며 1mg/l의 verapamil에 의해서는 긴장성 수축은 완전히 소실되었으며 위상성 수축의 크기도 감소하였다.

이상의 결과를 각각의 수축성분별로 verapamil 농도 변화에 따라 변화하는 것을 나타낸 것이 그림 9이다.

그림 10은 La의 효과를 본 것으로 La 0.1 및 1mM을 포함한 K 100mM에 의한 K-경축의 변화를 보인 것이다. La 농도증가에 대한 K-경축은 위상성 수축도

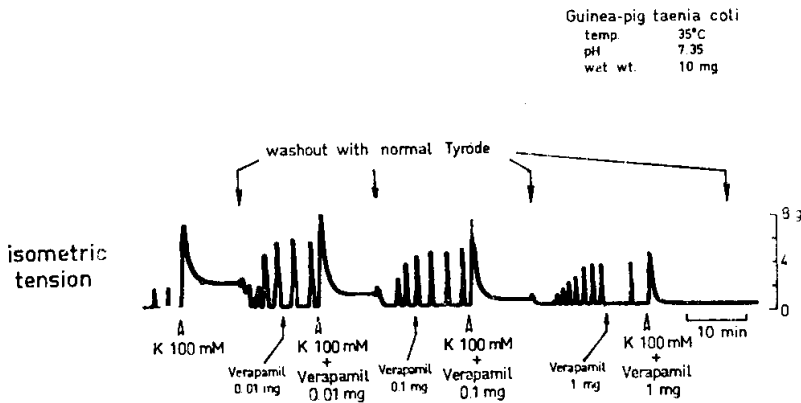


Fig. 8. After addition of verapamil in Tyrode solution, tonic component of K-contraction tension decreased dose-dependently, but phasic component was almost unaltered.

고찰

Guinea-pig taenia coli
wet wt. 10 mg

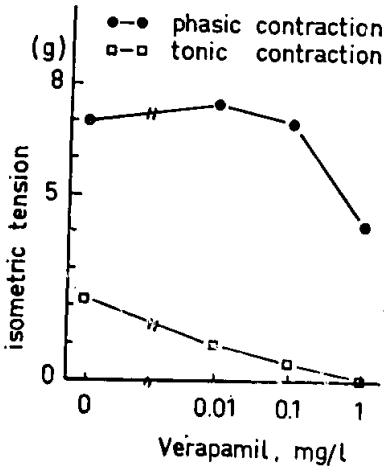


Fig. 9. Dose-dependent suppression of tonic component and relatively constant phasic component in 100 mM K-contraction by verapamil were illustrated.

약간 감소하였으며 긴장성 수축이 특히 감소하였다.

유기(organic) Ca-억제제인 verapamil때와 같이 6~8 분간 미리 La를 가한 뒤에 K-경축을 일으켜 보았으나 이 경우에는 아주 작은 위상성 수축만 나타났을 뿐 전형적인 K-경축이 일어나지 않았다.

평활근 세포에서 세포의 K 농도를 높이면 지속성 수축인 경축이 발생하는데 이를 K-경축이라 한다.

즉 세포의 K 농도가 높아짐에 따라 점차 저분극이 되면(Hodgson and Daniel, 1973; Daniel and Janis, 1975) 세포막의 Ca 투과성(PCa⁺)이 커져 세포의 Ca의 세포내로의 유입이 많아지고(Briggs, 1962; Chujo and Holland, 1963; Hurwitz et al., 1967 a, b, c; Mayer et al., 1972) 또한 세포내 저장고로부터의 Ca 유리도 많아지(Evans et al., 1958; Bohr, 1973; Bengtsson, 1977) 세포질 내의 Ca이온 농도가 높아지므로 경축이 발생한다(Ebashi, 1976).

본 실험(그림 1, 2)에서 실험용액의 K 농도가 증가함에 따라 경축의 크기가 커져 100mM에서 최대값을 보였는데, 이것은 K 농도 증가로 저분극이 점차 강화되고 따라서 Ca 동원도 많아진 것에 기인한다고 해석할 수 있겠다.

평활근에서 보는 K-경축은 빨리 나타나며 곧 사라지는 위상성 성분과 천천히 시작하지만 오래 지속되는 긴장성 성분으로 나눌 수 있는데, 일반적으로 흥분성이 작은 폐동맥(Casteels et al., 1977)이나 기관(trachea)(Suzuki et al., 1976) 등의 평활근에서는 작은 위상성 수축과 큰 긴장성 수축의 양상을 보이며, 결장뉴(Bülbring et al., 1958)와 같이 자발적인 수축을 하는 등 흥분성이 큰 평활근 조직에서는 위상성 성분이 크고 긴장성 성분은 작다고 알려져 있는데 본 실험의 결과(그림 1, 3)는 이에 잘 부합된다.

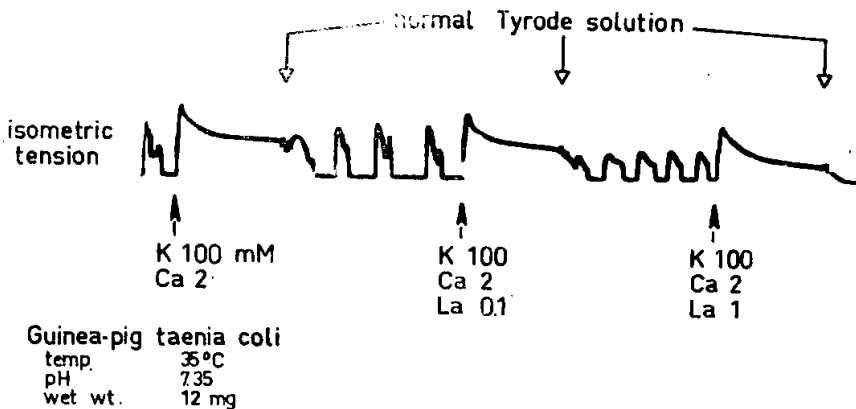


Fig. 10. Inhibitory effect of La³⁺ on K-contraction in normal Ca²⁺ concentration. Tension of tonic component was markedly depressed by La³⁺ treatment.

결 론

결장뉴 K-경축의 두 수축 성분에 참여하는 Ca 공급원에 대해 의견이 상치되어 있다. 즉 세포외로부터 유입된 Ca가 두 성분 모두에 관여하거나(Susano and Miyazaki, 1968) 초기의 경축 발생을 일으키며 긴장성 성분 유지에도 큰 역할을 한다는 설(Imai and Takeda, 1967; Johnishi and Sunano, 1978)과 초기의 위상성 성분은 세포내 저장고로부터의 Ca 유리에 기인하며 긴장성 성분은 세포막을 통한 Ca 유입에 주로 의존한다는 설(Urakawa and Holland, 1964; Andersson and Djärv, 1978) 등이다. 본 실험에서 용액의 Ca 농도를 올렸을 때 위상성 성분에는 별로 변화가 없었고 긴장성 성분만 커진 사실(그림 3, 4, 5)과 용액에서 Ca를 제거했을 경우에도 위상성 성분에는 큰 영향이 없으나 긴장성 성분은 거의 완전히 사라진 사실(그림 6)로 보아 결장뉴 K-경축의 위상성 성분은 주로 세포내 저장고로부터의 Ca 유리에 기인하며, 긴장성 성분은 세포외로부터 유입되는 Ca에 크게 의지한다고 생각할 수 있겠다.

이러한 견해를 더 확실하게 하기 위하여 Ca 억제제인 verapamil과 La를 사용하여 실험을 하여 비슷한 결과를 얻었다.

verapamil은 평활근(Fleckenstein and Grün, 1969) 및 심장근(Kohlhardt et al., 1972)에서 완만내향통로(slow channel)를 통한 Ca 유입을 선택적으로 막는다고 알려져 있는데, 경축이 지속되고 있을 때 2mg/l의 verapamil을 투여하자 서서히 장력이 감소하여 약 15분 후에는 경축이 완전히 사라졌다(그림 7).

또한 이 약물을 경축 발생 전에 전치치한 경우 위상성 수축에는 큰 영향이 없었으나 긴장성 수축은 약물 농도에 비례하여 감소하였다(그림 8, 9).

La는 세포막 바깥쪽에 결합되어 있는 Ca를 제거하고 그 유입 및 유출을 모두 막는 것으로 알려져 있다(van Breemen, 1969; Weiss, 1974). La를 경축 발생과 동시에 투여하자 위상성 성분은 별로 감소하지 않고 긴장성 성분만 뚜렷이 감소하였다(그림 10). Kawamura (1978) 등의 실험에 의하면 1mM La 투여에 의해 주로 위상성 성분의 크기만 감소하여 본 실험 결과와 어긋나는 것 같으나 본 실험에서 La를 전치치한 경우에는 위상성 성분도 아주 작아지는 것으로 보아 La가 위상성 및 긴장성 성분 양쪽에 작용한다고 생각할 수 있겠다. La는 최근에는 세포막을 통한 Ca 출입만 억제할 뿐 아니라 세포내 Ca 저장고에도 영향을 미친다는 의견(van Breemen et al., 1977)이 제시되고 있는데 본 실험결과도 그와 관련하여 해석할 수 있겠지만 상세한 내용은 알 수 없다.

Guinea-pig 결장뉴에서 K 100mM로 K-경축을 일으켜 위상성 수축과 긴장성 수축을 분리하고 각각에 대한 세포외액의 Ca의 영향을 밝히고자 Ca 및 Ca-억제제를 가하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 위상성 및 긴장성 수축은 세포외액의 K 농도를 4, 15, 20, 40, 100mM로 변화시켜 주었을 때 K 농도에 비례하여 증가하였으며 100mM에서 최대 크기에 도달하였다.

2. K 100mM로 경축을 일으키고 세포외액의 Ca 농도를 2, 4, 8, 16mM로 변화시켰을 때 위상성 수축의 크기에는 변화가 없었고 긴장성 수축은 Ca 농도에 비례하여 커졌다. 또한 외부에 Ca가 없을 때에는 위상성 수축의 크기 및 모양에는 거의 변화가 없었고 긴장성 수축은 나타나지 않았다.

3. K-경축은 1mg/l의 norepinephrine에 의해서는 영향을 받지 않았으나 Ca 억제제인 verapamil 2mg/l에 의해 거의 완전히 이완되었다. verapamil을 0.01, 0.1, 1mg/l로 증가시켰을 때 K-경축의 위상성 수축은 약간 감소하는 경향을 보였고 긴장성 수축은 verapamil 농도 증가에 따라 감소하다가 1mg/l에서 완전 소실되었다.

4. Ca 출입을 억제하는 La³⁺을 0.1, 1mM로 증가시킬 때 K-경축의 긴장성 성분은 감소하였다.

이상의 결과로 보아 Guinea-pig 결장뉴의 K-경축에서 세포외액의 Ca는 긴장성 수축에는 큰 영향을 주지만 위상성 수축에는 거의 영향을 주지 않는다고 생각할 수 있다.

(그동안 여러모로 북돋아주시고 한편으로는 채찍질을 아끼지 않으신 은사 막길수 교수님, 남기용 교수님, 민병철 교수님께 감사드리며 논문을 만드는 동안 여러 가지로 도움을 주신 서울의대 생리학교실 김기환, 엄응의, 황상익 선생님께도 이자리를 빌어 사의를 표합니다.)

—ABSTRACT—

Effects of Calcium Ion and Calcium-antagonists on the K-contraction in Guinea-pig Taenia coli

In Koo Kim

Department of General Surgery, College of Medicine
Choongnam National University, Dae Jeon, Korea

(Directed by Professor Kee Yong Nam
and Professor Kilsoo Park)

The effects of Ca^{2+} and its antagonists (verapamil, La^{3+}) on the tension of K-induced contraction were studied in guinea-pig taenia coli. All experiments were performed in Tris-buffered Tyrode solution which was aerated with 100% O_2 and kept at 35°C.

The results obtained were as follows:

1. The K-contraction tension of muscle strips, both phasic and tonic components, increased in accordance with an increase of K^+ concentration in the medium and tension reached maximum at 100 mM of K^+ .

2. During K-contraction induced by 100 mM of K^+ , tension of tonic component increased dose-dependently in the range of 2-16 mM Ca^{2+} while the phasic component was not altered in this range. In Ca^{2+} free solution, only phasic component of K-contraction was produced and tonic component was disappeared.

3. After verapamil treatment, tension of tonic component of K-contraction decreased dose-dependently and muscle relaxed completely at the concentration of 1 mg/l, however, phasic component was only slightly suppressed.

4. When La^{3+} was added in the medium, the tonic component of K-contraction was markedly depressed.

The results obtained in this experiment suggest that tension of tonic component of K-contraction was created by Ca^{2+} -influx from extracellular Ca^{2+} source, on the other hand, tension of phasic component was created by Ca^{2+} -mobilization from intracellular Ca^{2+} store.

REFERENCES

Andersson, R.G.G., and Djärv, L.: *Tension and cyclic*

GMP changes in potassium depolarized rabbit colon muscle. Acta physiol. scand., 102:410-419, 1978.

Bengtsson, B.: *The role of intramural noradrenaline in the potassium induced contraction of non-estrogenized smooth muscle. Acta physiol. scand.*, 101:112-121, 1977.

Bohr, D.F.: *Electrolytes and smooth muscle contraction. Pharmacol. Rev.*, 16:85-111, 1964.

Bohr, D.F.: *Vascular smooth muscle updated. Circ. Res.*, 32:665-672, 1973.

Briggs, A.H.: *Calcium movement during potassium contraction in isolated rabbit aortic strip. Am. J. Physiol.*, 203:849-852, 1962.

Bülbring, E.: *Correlation between membrane potential, spike discharge and tension in smooth muscle. J. Physiol.*, 128:200-227, 1955.

Bülbring, E., Burnstock, G., and Holman, M.E.: *Excitation and conduction in smooth muscle of isolated taenia coli in the guinea pig. J. Physiol.*, 142:420-437, 1958.

Bülbring, E., and Tomita, T.: *Increase of membrane conductance by adrenaline in the smooth muscle of guinea-pig taenia coli. Proc. R. Soc. B*, 172:89-102, 1969.

Bülbring, E., and Tomita, T.: *Effects of Ca^{2+} removal on the smooth muscle of the guinea pig taenia coli. J. Physiol.*, 210:217-232, 1970.

Burnstock, G., Holman, M.E., and Prosser, C.L.: *Electrophysiology of smooth muscle. Physiol. Rev.*, 43:482-527, 1963.

Casteels, R., Kitamura, K., Kuriyama, H., and Suzuki, H.: *Excitation-contraction coupling in the smooth muscle cells of the rabbit main pulmonary artery. J. Physiol.*, 271:63-79, 1977.

Chujyo, N., and Holland, W.C.: *Potassium-induced contraction and calcium exchange in the guinea pig's taenia coli. Am. J. Physiol.*, 205:94-100, 1963.

Daniel, E.E., and Janis, R.A.: *Calcium regulation in the uterus. Pharmacol. Therap. B*, 1:695-729, 1975.

Ebashi, S.: *Excitation contraction coupling. Ann. Rev. Physiol.*, 38:293-313, 1976.

Edman, K.A.P., and Schild, H.O.: *The need for calcium in the contractile responses induced by acetylcholine and potassium in the rat uterus. J.*

- Physiol.*, 161:424-441, 1962.
- Endo, M.: Calcium release from the sarcoplasmic reticulum. *Physiol. Rev.*, 57:71-108, 1977.
- Evans, H.L., Schild, H.O., and Thesleff, S.: Effects of drugs on depolarized plain muscle. *J. Physiol.*, 143:474-485, 1958.
- Fleckenstein, A.: Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 17:149-166, 1977.
- Fleckenstein, A., and Grün, G.: Reversible blockade of excitation-contraction coupling in rat's uterine smooth muscle by means of organic calcium antagonists. *Pflügers Arch.*, 307: R. 26, 1969.
- Harder, D., and Sperelakis, N.: Membrane properties of arterial vascular smooth muscle (abstr.). *Fed. Proc.*, 37:821-822, 1978.
- Hodgson, B.J., and Daniel, E.E.: Studies concerning in the source of calcium for contraction of rat myometrium. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 51:914-932, 1973.
- Hurwitz, L., von Hagen, S., and Joiner, P.D.: Acetylcholine and calcium on membrane permeability and contraction of intestinal smooth muscle. *J. Gen. Physiol.*, 50:1157-1172, 1967a.
- Hurwitz, L., Joiner, P.D., and von Hagen, S.: Mechanical responses of intestinal smooth muscle in a calcium-free medium. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 125:518-522, 1967b.
- Hurwitz, L., Joiner, P.D., and von Hagen, S.: Calcium pools utilized for contraction in smooth muscle. *Am. J. Physiol.*, 213:1299-1304, 1967c.
- Imai, S., and Takeda, K.: Actions of calcium and certain multivalent cations on potassium contracture of guinea-pig's taenia coli. *J. Physiol.*, 190:155-169, 1967.
- Johnishi, J., and Sunano, S.: The role of membrane electrical activities and extracellular calcium in high K-induced contracture of guinea pig ureter. *Jap. J. Physiol.*, 28:1-16, 1978.
- Kawamura, M., and Yabu, H.: Selective inhibition of potassium contracture in guinea pig taenia coli by ruthenium red. *Jap. J. Physiol.*, 28:447-460, 1978.
- Kohlhardt, M., Bauer, P., Krause, H., and Fleckenstein, A.: Differentiation of the transmembrane Na and Ca channel in mammalian cardiac fibers by the use of specific inhibitors. *Pflügers Arch.* 335: 309-322, 1972.
- Kuriyama, H., Ito, Y., and Suzuki, H.: Effects of membrane potential on activation of contraction in various smooth muscle. In *Excitation-Contraction Coupling in Smooth Muscle*, ed. Casteels, R. et al. Elsevier:North-Holland Biomedical Press. 1977.
- Langer, G.A.: Events at the cardiac sarcolemma; localization and movement of contractile-dependent calcium. *Fed. Proc.*, 35:1274-1278, 1976.
- Marshall, J.M.: Relation between ionic environment and action of drugs on myometrium. *Fed. Proc.*, 27:115-119, 1968.
- Mayer, C.J., van Breemen, C., and Casteels, R.: The action of lanthanum and D600 on the calcium exchange in the smooth muscle cells of the guinea-pig taenia coli. *Pflügers Arch.*, 337:333-350, 1972.
- Popescu, L.M.: Cytochemical study of the intracellular calcium distribution in smooth muscle. In *Excitation-Contraction Coupling in Smooth Muscle*, ed. Casteels, R. et al. Elsevier:North-Holland Biomedical Press. 1977.
- Prosser, C.L.: Smooth muscle. *Ann. Rev. Physiol.*, 36:503-533, 1974.
- Sandow, A.: Excitation-contraction coupling in skeletal muscle. *Pharmacol. Rev.*, 17:265-320, 1965.
- Susano, S., and Miyazaki, E.: The initiation of contraction by extracellular calcium in the smooth muscle of guinea pig taenia coli. *Experientia*, 24: 364-365, 1968.
- Suzuki, H., Morita, K., and Kuriyama, H.: Innervation and properties of smooth muscle of the dog trachea. *Jap. J. Physiol.*, 26:303-320, 1976.
- Urakawa, N., and Holland, W.C.: Ca⁴⁵ uptake and tissue calcium in K-induced phasic and tonic contraction in taenia coli. *Am. J. Physiol.*, 207:873-876, 1964.
- van Breemen, C.: Blockade of membrane calcium fluxes by lanthanum in relation to vascular smooth muscle contractility. *Arch. Internation. Physiol. Biochim.*, 77:710-716, 1969.
- van Breemen, C., Farinas, B.R., Gerba, P., and McNaughton, E.D.: Excitation-contraction coupling

- in rabbit aorta studied by the lanthanum method for measuring cellular calcium influx. Circ. Res., 30:44-54, 1972.*
- van Breemen, C., Hwang, O., and Siegel, B.: *The lanthanum method. In Excitation-Contraction Coupling in Smooth Muscle, ed. Casteels, R. et al. Elsevier:North-Holland Biomedical Press. 1977.*
- Weiss, G.B.: *Cellular pharmacology of lanthanum. Ann. Rev. Pharmacol., 14:343-354, 1974.*
- Yamashita, K., Takagi, T., and Hotta, K.: *Mobilization of cellular calcium and contraction-relaxation of vascular smooth muscle. Jap. J. Physiol., 27:551-564, 1977.*