

9. Hayaishi O., Yamamoto S. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research*, 15, N. - Y., Raven Press, 1987.
10. Honn K., Gleason B., Scoff A. *Science*, 212, 1270—1272, 1980.
11. Kragballe K., Desjarlais L., Voorhees J. J. *Brit. J. Dermatol.*, 113, 43—49, 1985.
12. Livesey J. C., Reed D. J., Adamson L. F. *Radiation Protective Drugs and their Reaction Mechanisms*, Park Ridge, New Jersey, Noyes Publications, 146, 1985.
13. Nakaiate T., Aizy E., Yamamoto S., Kato R. *Prostaglandins*, 39, 357—369, 1985.
14. Drekhov A. N., Pertov V. V., Kadryashov S. A. *et al.* *Atherosclerosis*, 60, 101—110, 1986.
15. Smith D. L., Willis A. L., Mahmud I. *Prostagl. Leukotr. Med.*, 16, 1—10, 1984.

Поступило 29.VI 1988 г

Биолог. ж. Армении, № 1, (42), 1989

УДК 577.352.352.315:612.111:612.014.462.4

## ЭФФЕКТЫ АНТИОКСИДАНТОВ И ИНГИБИТОРОВ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ НА ИНДУЦИРОВАННЫЕ ОБМЕННЫЕ ПОТОКИ $K^+$ И $H^+$ В ЭРИТРОЦИТАХ

А. В. ГЮНЬХАНДЛЯН

Ереванский филиал Всесоюзного научного центра хирургии АМН СССР

При активировании  $Ca^{2+}$ -зависимого калиевого канала эритроцитов человека  $\beta$ -блокатором обзиданом ингибиторы митохондриальных процессов олигомицина, ДЦКД, антимицина, ингибитор НАДН-дегидрогеназы плазматических мембран атебрина, антиоксидант ионол (но не  $\alpha$ -токоферол) в большей степени подавляют скорости выхода  $K^+$  и входа  $H^+$ . При индуцировании калиевого канала  $Ca^{2+}$ -ионофором А23187 ингибирующее действие олигомицина, ДЦКД и антимицина менее выражено; ионол и атебрин увеличивают, а  $\alpha$ -токоферол уменьшает утечку  $K^+$ . Обсуждаются механизмы влияния этих соединений на  $Ca^{2+}$ -зависимый транспорт  $K^+$  в эритроцитах.

Մարդկային էրիթրոցիտներում  $\beta$ -բլոկատոր օրգիզանոմ  $Ca^{2+}$ -կախված կալիումի կանալի ակտիվացման ժամանակ միտոքոնդրիալ պրոցեսների ինհիբիտորներ օլիգոմիցինը, ԴԾԿԸ-ն, անտիմիցինը, պլազմատիկ մեմբրանների ՆԱԴՆ-զեմիզրոզանազայի ինհիբիտոր ատեբրինը, անտիօքսիդանտ իոնոլը (բայց ոչ  $\alpha$ -տոկոֆերոլը) մեծ չափով ճնշում են  $K^+$ -ի Էլքի և  $H^+$ -մուտքի արագությունները  $Ca^{2+}$ -իոնոֆոր Ա23187-ով կալիումի կանալի ինդուցման ղեկավարում օլիգոմիցինի, ԳՅԿԴ-ի և անտիմիցինի ինհիբիտորային ազդեցությունը արտահայտված է ալբիի պակաս, իոնոլը և ատեբրինը ալբյուցնում են, իսկ  $\alpha$ -տոկոֆերոլը նվազեցնում է  $K^+$ -ի դուրս մղումը Փնկարկվում է այդ էլյութերի ազդեցության մեխանիզմը  $Ca^{2+}$ -կախված  $K^+$ -ի արանագրտի վրա էրիթրոցիտներում:

By  $\beta$ -blocker obsidan activation of  $Ca^{2+}$ -dependent  $K^+$  channel of human erythrocytes, the inhibitors of energetic processes oligomycin, DCCD, antimycin, inhibitor of plasma membrane NADH-dehydrogenase atebrien, antioxidant ionol (but not  $\alpha$ -tocopherol) oppress in great degree the rates of  $K^+$  efflux and  $H^+$  influx. By  $Ca^{2+}$ -ionophore A23187 induction of  $K^+$  channel the inhibitory effect of oligomycin, DCCD and antimycin is

Сокращения: ДЦКД—N, N'-дидецилогексилкарбодимид, НАДН-никотинамид-денидинуклеотид восстановленный.

less expressed. Ionol and atebtrin increase the loss of  $K^+$ , and  $\alpha$ -tocopherol reduces it. The mechanisms of effect of these compounds on  $Ca^{2+}$ -dependent  $K^+$  transport in erythrocytes are discussed.

*Эритроциты—обзидан— $Ca^{2+}$ -ионофор A23187— $Ca^{2+}$ -зависимый калиевый канал—ингибиторы энергетических процессов—антиоксиданты.*

Известно, что ионофор двухвалентных катионов A23187 и  $\beta$ -блокатор пропранолол (обзидан), увеличивая количество  $Ca^{2+}$  в цитоплазме, активируют  $Ca^{2+}$ -зависимый калиевый канал в эритроцитах [10, 11, 13, 17, 19—21, 23, 24]. Было отмечено, что ингибиторы энергетических процессов митохондрий олигомицина и антимицина уменьшают стимулируемую как A23187, так и пропранололом утечку  $K^+$  из эритроцитов [19, 24]. В литературе имеются данные о влиянии ингибитора дыхания и окислительного фосфорилирования и антиоксиданта ионола на выход  $K^+$  из митохондрий, индуцированный фосфатом и ионами железа [3] или снижением pH среды инкубации [1, 5]. В этих работах постулируется взаимосвязь систем индукции ионного транспорта митохондрий с системой окислительного фосфорилирования и с реакциями перекисного окисления и гидролиза фосфолипидов. Για эритроцитах же, помимо олигомицина и антимицина, не изучено влияние других ингибиторов энергетического метаболизма, а также антиоксидантов на вызванные как пропранололом, так и ионофором A23187 калиевые потоки через мембрану. Не выяснено, сопровождается ли процесс выхода  $K^+$  из клетки движением других ионов, например,  $H^+$ , и как действуют ингибиторы энергетических процессов и антиоксиданты на протонные потоки. Между тем анализ действия этих соединений на калиевую и протонную проницаемости может дать информацию о механизмах перераспределения ионов в эритроцитах и о структурах, вовлеченных в ионный транспорт.

В настоящей работе мы исследовали влияние ингибиторов энергетических процессов митохондрий олигомицина, ДЦКД, антимицина, цианида и азила, ингибитора НАДН-дегидрогеназы плазматических мембран итебринна [7], антиоксидантов ионола и  $\alpha$ -токоферола на  $K^+$ - $H^+$  обмен в эритроцитах человека, инкубируемых в присутствии  $Ca^{2+}$  с A23187 или обзиданом. Для сравнения проверено действие этих же соединений на выход  $K^+$ , индуцируемый переносчиком  $K^+$  валиномицином, т. е. в условиях, когда транспорт  $K^+$  не зависит от концентрации  $Ca^{2+}$  в цитоплазме.

**Материал и методы.** Эритроциты выделяли из свежей гепаринизированной крови практически здоровых людей центрифугированием. Затем клетки два раза промывали в 150 мМ NaCl.

Измерения концентрации  $K^+$  и  $H^+$  в суспензии эритроцитов изучали с помощью  $K^+$ - («Стутиг», ЧССР)—и  $H^+$ - (Radiometer, Дания)—селективных электродов, соединенных в одной ячейке и подаваемых через милливольметры и самописцам.

Мембранный потенциал эритроцитов ( $\Delta E$ ) определяли по методу, основанному на измерении pH интубуферной суспензии после стабилизации электрода ( $pH_{ext}$ ) и pH внутри клетки ( $pH_{int}$ ) [12] в последующем вычислении по формуле Нернста  $\Delta E = -59 \Delta pH$ , где  $\Delta pH = pH_{ext} - pH_{int}$ .  $pH_{ext}$  измеряли, варьируя NaCl в среде инкубации. Например, при 150 мМ NaCl в среде  $pH_{ext}$  составляет около 7,4, а  $\Delta E = 11 - 12$  мВ;

при 50 мМ NaCl и 200 мМ сахарозы среднее значение  $pH_{ex}$  приблизительно равно 6,93, а  $\Delta E = +12 \pm +13$  мВ.  $pH_i$  оценивали, вызывая гемолиз клеток сапонином [25].

Скорость выхода  $K^+$ , наблюдаемую в течение 15 мин, выражали в  $\mu\text{моль}$  в мин на л эритроцитов.

Для опытов использовали A23187 («Calbiochem»), обзидан («Изис-Хем», ГДР), олигомицин, ДЦКД, антимицин, валиномицин, ионол (4-метил-2,6-дитретбутилфенол), N-этилмалеимид («Serva»), азид, цизид («Sigma») и реактивы советского производства классификации «о.с.ч.» или «х.ч.». Атебрин был любезно предоставлен в Институте эпидемиологии, вирусологии и медиинской паразитологии МЗ АриССР.

**Результаты и обсуждение.** На рис. 1 показана типичная картина влияния ДЦКД (олигомицина, антимицина) на  $Ca^{2+}$ -зависимый калиевый канал, активируемый обзиданом. Отметим, что выход  $K^+$  из эритроцитов в присутствии обзидана сопряжен со входом протонов внутрь. Скорость выхода  $K^+$  с 3,08  $\mu\text{моль}/\text{мин} \cdot \text{л}$  в контроле (рис. 1 А) снижается до 0,35  $\mu\text{моль}/\text{мин} \cdot \text{л}$  (рис. 1 Б), т. е. ДЦКД почти на 90% ингибирует выходящий калиевый поток. Вход  $H^+$  внутрь при этом полностью подавляется.

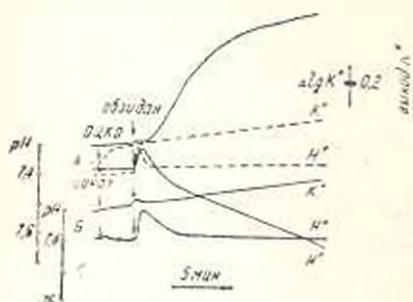


Рис. 1. Ингибирование индуцируемого обзиданом  $K^+$ - $H^+$  обмена в эритроцитах ДЦКД в ионолом. 0,1 мл плотной отцентрифужированных клеток внесено в 3 мл среды, содержащей 150 мМ NaCl, 0,1 мМ KCl и 1 мМ  $CaCl_2$ . А (—) — через 10 мин инкубации добавлено 0,2 мМ обзидана; (---) — кроме обзидана внесено 66 мМ ДЦКД. Б — помимо обзидана присутствует 0,1 мМ ионола.  $t = 25^\circ$ .

В таблице показаны результаты действия ингибиторов энергетического метаболизма митохондрий, атебрина, антиоксидантов и SH-ре-

Влияние исследуемых соединений на  $K^+$ - $H^+$ -обмен, индуцируемый разными способами

Исследуемые соединения	Обзидан (0,2 мМ)		A23187 (6,6 мкМ)		Валиномицин (0,6 мкМ)	
	$K^+$	$H^+$	$K^+$	$H^+$	$K^+$	$H^+$
Олигомицин (13,3 мкМ)	$+73 \pm 2,5$	$-100 \pm 0$	$+23 \pm 4$	$-55 \pm 6$	$+5 \pm 4$	$-20 \pm 10$
ДЦКД (66 мкМ)	$-88 \pm 1$	$-100 \pm 0$	$+24,5 \pm 6$	$62 \pm 14,5$	$+5 \pm 4,5$	$-10 \pm 9$
Антимицин (18 мкМ)	$-88 \pm 12$	$-100 \pm 1$	$+45 \pm 8$	$+30 \pm 12$	$+50 \pm 10$	$-74 \pm 30$
Атебрин (0,25 мМ)	$+66 \pm 3,5$	$-100 \pm 0$	$-21 \pm 13$	$+31 \pm 2$	$-32 \pm 16$	$+7 \pm 5$
N-этилмалеимид (0,2 мМ)	$-92 \pm 1$	$+100 \pm 0$	$-6 \pm 3$	$+7 \pm 5$	$+3 \pm 2$	$0 \pm 0$
Ионол (0,1 мМ)	$+66,5 \pm 15$	$+93,5 \pm 4$	$-32 \pm 6$	$-73 \pm 29$	$-70 \pm 18$	$-110 \pm 10$
α-Токкоферол (0,1 мМ)	$+9 \pm 1$	$+10 \pm 1$	$+63 \pm 5$	$+100 \pm 0$	$+64 \pm 2$	$+100 \pm 0$

\* Показан процент ингибирования (+) или активации (—) по отношению к контролю. Среда инкубации и температура те же, что и в подписи под рис. 1 только в среде с ионолом и A23187  $t = 19^\circ$ . Даны средние результаты 3—5 измерений.

агента N-этилмалеимида на индуцируемые обзиданом, A23187 и валиномицином обменные потоки  $K^+$  и  $H^+$ . Необходимо сказать, что во всех этих случаях потоки  $K^+$  и  $H^+$  не скомпенсированы. Количество вышедшего  $K^+$  всегда превышает количество протонов, вошедших внутрь. Очевидно, электронейтральность сохраняется за счет симпорта вместе с  $K^+$  анионов, скорее всего  $Cl^-$ .

Из таблицы видно, что при стимуляции кальевого канала A23187 уменьшение скорости выхода  $K^+$  и входа  $H^+$  под действием митохондриальных ингибиторов и N-этилмалеимида менее выражено, чем в случае с обзиданом. Влияние олигомицина, ДЦКД и N-этилмалеимида на транспорт  $K^+$ , индуцируемый валиномицином, также незначительно или практически отсутствует. Антимицин же ингибирует выток  $K^+$ , но вход  $H^+$  внутрь при этом даже усиливается.

Атебрин угнетает сопряженный  $K^+$ - $H^+$ -обмен в присутствии обзидана, но усиливает скорость вытока  $K^+$ , стимулируемого как A23187, так и валиномицином (табл.). При этом скорость входа  $H^+$  или подавляется (в случае с A23187) или не изменяется (в случае с валиномицином).

Отметим, что добавление водорастворимых ингибиторов метаболизма цианида и азиды в обычно используемых концентрациях (1 мМ) не отражается на кинетике транспорта  $K^+$ , вызванного указанными выше способами.

Весьма интересный эффект оказывают на перераспределение ионных потоков антиоксиданты. Если при индуцировании выхода  $K^+$  A23187 и контроле (рис. 2 А) скорость утечки  $K^+$  равна 2,37 ммоль/мин/л, то  $\alpha$ -токоферол (0,1 мМ) доводит эту скорость до 0,76 ммоль/мин/л (рис. 2 Б), т. е. ингибирует почти на 70%. При увеличении концентрации  $\alpha$ -токоферола до 1 мМ степень торможения скорости практически не изменяется. Противоположное действие оказывает ионол (рис. 2А). Даже концентрация 0,06 мМ вызывает увеличение выхода  $K^+$  на 25% и существенно усиливает вход внутрь протонов. Отметим, что это действие ионола проявляется лишь при температурах ниже 20°. С увеличением температуры, в условиях, представленных на рис. 2, ионол перестает влиять на скорость вытока  $K^+$ , скорость же входа  $H^+$  даже уменьшается.

Способность ионола увеличивать обменные потоки  $K^+$  и  $H^+$  даже при температурах выше 20° четко выражена при сдвиге мембранного потенциала в сторону положительных значений и уменьшении количества  $Ca^{2+}$  в среде инкубации (рис. 3). Если при 150 мМ NaCl в среде ( $\Delta E \approx -12$  мВ) ионол увеличивает скорость выхода  $K^+$  на 35% (рис. 3 А), то при 50 мМ NaCl ( $\Delta E \approx +13$  мВ) в 5 раз (рис. 3 Б). Увеличение  $K^+$ - $H^+$ -обмена ионолом наблюдается при положительном мембранном потенциале и температурах выше 20° и 1 мМ  $Ca^{2+}$  в среде.

В случае с валиномицином  $\alpha$ -токоферол предотвращает, а ионол активирует  $K^+$ - $H^+$ -обмен даже при температурах выше 20° (табл.)

Эти же антиоксиданты несколько иначе действуют на транспорт ионов и присутствии обзидана. Если ионол подавляет выход  $K^+$  и вход  $H^+$  (рис. 1 Б), то  $\alpha$ -токоферол весьма слабо затрагивает потоки  $K^+$  и  $H^+$  (табл.).

В чем же причина столь разного действия исследуемых соединений на транспорт  $K^+$  и  $H^+$ , индуцированный вышеуказанными способами?

Возможно, что  $\alpha$ -токоферол, встраиваясь в мембрану эритроцитов, способен за счет длинной изопrenoидной цепи стабилизировать липидный бислой [8, 9], ограничивая подвижность переносчика  $Ca^{2+}$  (A23187) или  $K^+$  (валиномицин) и тем самым ингибируя выток  $K^+$ . Ионов же, очевидно, подобным структурирующим эффектом не обладает. Скорее всего, он вызывает нарушение упаковки фосфолипидного бислоя.

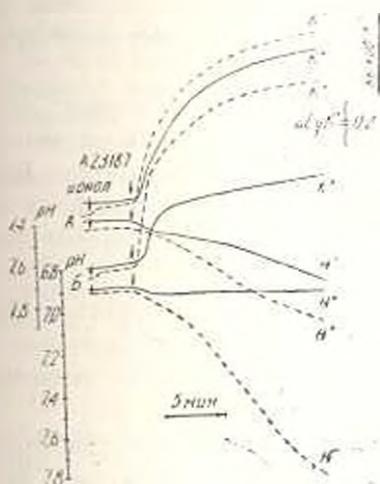


Рис. 2.

Рис. 2. Действие антиоксидантов на кинетику вытока  $K^+$  и влода  $H^+$  в эритроцитах в присутствии A23187. Условия инкубации те же, что и в подписи под рис. 1. А (—) — добавлено 0,6 мМ A23187; (---) — кроме A23187 внесено 0,06 мМ ионов. Б — помимо A23187 добавлено 0,1 мМ  $\alpha$ -токоферола. t—19°.

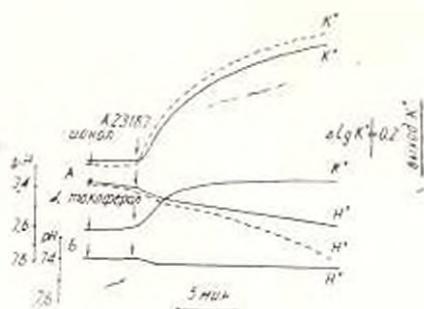


Рис. 3.

Рис. 3. Влияние изменения мембранного потенциала эритроцитов на индуцированные A23187 потоки  $K^+$  и  $H^+$  в присутствии ионов. А—0,1 мл плотно отцентрифугированных клеток внесено в 3 мл среды инкубации, содержащей 150 мМ NaCl, 0,1 мМ KCl и 0,1 мМ  $CaCl_2$ . Б—0,1 мл клеток внесено в 3 мл среды, содержащей 50 мМ NaCl, 200 мМ сахараозы, 0,1 мМ KCl и 0,1 мМ  $CaCl_2$ . Во всех случаях добавлено 0,6 мМ A23187. Пунктирными линиями отмечены опыты, в которых присутствует 0,1 мМ ионов. t=25°.

Известно, что с понижением pH водной фазы в интервале от 7,5 до 5,5 ионофор A23187 резко уменьшает экстракцию  $Ca^{2+}$  из водной в органическую фазу [16]. Поскольку, как было отмечено выше, при изменении  $\Delta E$  в сторону положительных значений происходит подкисление среды инкубации, то уменьшение вытока  $K^+$  из эритроцитов (рис. 3Б) объясняется понижением количества внутриклеточного  $Ca^{2+}$ . Можно предположить, что ионов в присутствии A23187 и 0,1 мМ  $Ca^{2+}$  трансформирует эритроциты, что и приводит к увеличению входа  $Ca^{2+}$  в цитоплазму и, таким образом, к усилению обменных потоков  $K^+$  и  $H^+$ . Добавим, что в работе [2] была выявлена способность ионов вызывать изменение формы эритроцитов. Наряду с этим, при более кислых

pH среды инкубации увеличение трансмембранного градиента концентрации протонов в свою очередь может вызвать дополнительное увеличение входа внутрь  $H^+$  и, соответственно, выхода  $K^+$ .

При отрицательных же ДЕ, когда рН<sub>от</sub> порядка 7,4 и вход  $Ca^{2+}$  в эритроциты увеличен, концентрация  $Ca^{2+}$ , равная 1 мМ, может сама по себе приводить к трансформации эритроцитов. Возможно, в этом случае (при  $t > 20^\circ$ ) вход внутрь  $H^+$  уменьшается за счет активации ионолом дополнительного выхода  $Cl^-$ . При этом выток  $K^+$  не изменяется. При температурах же ниже  $20^\circ$  структура липидного бислоя несколько «заморожена» и усиление выхода  $K^+$  и входа  $H^+$  даже при концентрации  $Ca^{2+}$ , равной 1 мМ, можно объяснить дестабилизирующим действием ионола.

Увеличение ионолом индуцируемого валиномицином ионного обмена (табл.), возможно, происходит также из-за усиления протонной проницаемости мембран вследствие трансформации эритроцитов. Весьма необычное действие антимицина, который угнетает выток  $K^+$  и при этом усиливает вход внутрь протонов, может быть обусловлено ингибированием транспорта  $Cl^-$ .

Действие же этебрина, который, как и ионол, стимулирует индуцируемую А23187 и валиномицином утечку  $K^+$ , но ингибирует или не влияет на вход протонов, очевидно, является результатом активации выхода  $Cl^-$ .

Механизм переноса  $Ca^{2+}$  в клетки под действием пропранолола в настоящее время не вполне ясен. Есть данные, что  $\beta$ -блокаторы ингибируют кальмодулин-активируемую  $Ca^{2+}$ -АТФазу эритроцитов [14], вследствие чего и увеличивается вток  $Ca^{2+}$  в клетки. Незначительное влияние  $\alpha$ -токоферола на выток  $K^+$  можно объяснить тем, что этот антиоксидант не затрагивает структуры, формирующие калиевый канал. Отметим, что пропранолол вызывает изменения в липидном матрикесе эритроцитов, которые происходят при участии белков и кислых фосфолипидов [18]. Можно полагать, что ингибирующее действие ионола, олигомицина, ДЦКД, антимицина и этебрина обусловлено их взаимодействием с липид-белковыми комплексами, обладающими способностью регулировать  $Ca^{2+}$ -зависимый транспорт  $K^+$ . (Подобным образом могут действовать и олигомицин, ДЦКД и антимицин при индуцировании ионных потоков А23187, хотя тут возможны и другие эффекты ионофора на проницаемость, вследствие чего ингибирующее действие менее выражено). Не исключено, что в состав этих структур входят окислительно-восстановительные ферменты, имеющие тиоловые группы. Известно, что и олигомицин, и ДЦКД, помимо ингибирования  $H^+$ -АТФазы митохондрий, могут связываться с НАДН-дегидрогеназой [4, 22]. Антимицин же ингибирует в митохондриях перенос электронов на участке от цитохрома *b* к цитохриму *c* [4]. В эритроцитах же были обнаружены НАДН-дегидрогеназная активность [15, 26] и наличие в мембране цитохрома *b* [6]. Отметим также, что все вышеназванные ингибиторы, подавляющие  $Ca^{2+}$ -зависимый выток  $K^+$ , стимулируемый пропранололом, обладают большой гидрофобностью и несут в своем составе циклические структуры.

Таким образом, можно прийти к выводу, что механизм влияния ингибиторов энергетического метаболизма и антиоксидантов на выток  $K^+$ , стимулируемый активаторами  $Ca^{2+}$ -зависимых калиевых каналов и переносчиком  $K^+$ , может иметь различную природу.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Драгунова С. Ф., Новгородов С. А., Шарышев А. А., Ягужинский Л. С. Биохимия, 46, 1242—1248, 1981.
2. Исаков И. И., Королев Н. П., Семин Б. К., Лал В., Вундерлих Э., Пликет Ф. Научн. докл. высш. шк., Биол. науки, 5, 35—40, 1986.
3. Кудзика Л. Ю., Юрков И. С., Палтева Н. А., Евтодиченко Ю. В., Кондрашова М. Н. Биохимия, 2, 154—159, 1979.
4. Мецлер Д. Биохимия, 2, М., 1980.
5. Новгородов С. А., Маршанский В. Н., Ягужинский Л. С. Биохимия, 49, 185—192, 1984.
6. Bruder G., Bretsher A., Franke W. W., Jacosh E. D. Biochim. Biophys. Acta, 600, 739—755, 1980.
7. Crane F. B., Low H. FEBS Lett., 68, 153—156, 1976.
8. Diplock A. T. Acta Vitaminol. Enzymol., 4, 303—307, 1982.
9. Diplock A. T., Lucy J. A. FEBS Lett., 25, 207—210, 1973.
10. Lake W., Rasmussen H., Goodman D. B. P. J. Membrane Biol., 32, 93—113, 1977.
11. Lew V. L., Simonsen L. O. J. Physiol. (Gr. Brit.), 318, 69, 1980.
12. Macey R. L., Adorante J. S., Omer F. W. Biochim. Biophys. Acta, 512, 284—295, 1978.
13. Manninen V. Acta Physiol. Scand. Suppl., 355, 1—76, 1970.
14. Meltzer H. L., Kassir S. Biochim. Biophys. Acta, 755, 452—456, 1983.
15. Miner C., Lopes-Burillo S., Garcia-Sancho J., Herreros B. Biochim. Biophys. Acta, 727, 266—272, 1983.
16. Pfeiffer D. R., Taylor R. W., Lardy H. A. Ann. New York Acad. Sci., 307, 402—423, 1979.
17. Reed P. W. J. Biol. Chem., 256, 3489—3493, 1976.
18. Rogers J. A., Fetageri G. V. Biochem. Pharmacol., 35, 2259—2261, 1986.
19. Sanchez A., Garcia-Sancho J., Herreros B. FEBS Lett., 110, 65—68, 1980.
20. Sarcadi B., Gardos G. In: The enzymes of biological membranes Ed. A. N. Martonosi. New York, London, Plenum Press, 3, 193—204, 1985.
21. Sarcadi B., Szasz J., Gardos G. J. Membrane Biol., 26, 357—370, 1976.
22. Sotlov M. Trends in Biochem. Sci., 9, 309—312, 1984.
23. Stampe F., Vestergaard-Bogind B. Biochim. Biophys. Acta, 815, 313—321, 1985.
24. Szasz J., Sarcadi B., Gardos G. J. Membrane Biol., 35, 75—93, 1977.
25. Vestergaard-Bogind B., Bennecon P. Biochim. Biophys. Acta, 688, 37—44, 1982.
26. Zamudio J., Cellino M., Canessa-Fisher M. Arch. Biochem. Biophys., 129, 336—345, 1969.

Поступило 30.IX 1988 г.