

УДК 612.014.46:577.352.4

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МЕХАНІЗМІВ ВЗАЄМОДІЇ КАТІОНІВ ДОВОАЛЕНТНИХ МЕТАЛІВ З $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - І $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -ОБМІННИКАМИ МІТОХОНДРІЙ ПЕЧІНКИ

Н.В.Наливайко, Л.С.Вовканич, Л.О.Дубицький

Львівський національний університет імені Івана Франка, вул. Грушевського 4, Львів 79005

E-mail: l_dubitsky@franko.lviv.ua

Надійшла до редакції 28 липня 2006 р.

Досліджували механізми взаємодії катіонів двовалентних металів з системами Na^+ - і H^+ -залежного виходу Ca^{2+} з мітохондрій печінки. Встановлено, що катіони двовалентних металів інгібують Na^+ - і H^+ -залежний вихід Ca^{2+} з мітохондрій за конкурентним типом. За ефективністю інгібування цих Ca^{2+} -транспортувальних систем катіони металів розміщуються у однаковій послідовності: $\text{Ba}^{2+} < \text{Mg}^{2+} < \text{Sr}^{2+} < \text{Mn}^{2+}$. Ефективність інгібування Na^+ - і H^+ -залежного виходу Ca^{2+} з мітохондрій катіонами двовалентних металів залежить від їхніх фізико-хімічних параметрів, таких як радіус іона, ентальпія гідратації, константи стійкості комплексів металів з кисневмісними лігандами, потенціал іонізації. Зроблено висновок, що транслокація іонів Ca^{2+} мітохондріальними обмінниками, та інгібування її катіонами інших двовалентних металів пов'язані із взаємодією їх з кисневмісними групами цих Ca^{2+} -транспортувальних систем, та з процесами зворотної гідратації-дегідратації іонів і не супроводжуються кооперативними взаємодіями під час зв'язування їх з іон-транспортувальними центрами цих систем.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мітохондрії, кальцій, кальцій-протонний обмінник, натрій-кальцієвий обмінник, катіони металів.

В мітохондріях серця, м'язів, печінки і інших тканин поряд з кальцієвим уніпортером виявлені також системи Na^+ - і H^+ -залежного виходу кальцію з цих органел [1, 2]. Наявність таких систем у мітохондріальній мембрані передбачає можливість Na^+ - і H^+ -залежної регуляції кальцієвого гомеостазу клітини та енергетики цих органел [1, 3, 4]. Відомо, що ряд патологій серця, нирок і ендокринної системи, інтоксикації катіонами металів, супроводжуються змінами внутрішньоклітинної концентрації іонів натрію та змінами внутрішньоклітинного рН [4, 5]. Такі неконтрольовані зміни концентрації іонів натрію а також стани ацидозу і алкалозу можуть призводити до суттєвих порушень кальцієвого гомеостазу, енергетики клітини і до її загибелі, як це, наприклад, показано у випадку клітин міокарда щурів з експериментальною формою цукрового діабету [5]. Подібні стани можуть виникати також під впливом негативних чинників навколишнього середовища, зокрема за умов інтоксикацій катіонами металів. Важливу роль у розвитку таких патологій можуть відігравати мітохондрії клітин, які характеризуються великою кальцієвою ємністю і здатністю до Na^+ - і H^+ -залежного вивільнення Ca^{2+} у цитозоль клітини [1, 2]. Тим не менше властивості і механізми функціонування цих мітохондріальних систем залишаються мало вивченими. Співставлення ефектів катіонів металів на функціонування кальцій-транспортувальних систем з їхніми фізико-хімічними параметрами (спорідненість до кисневмісних лігандів, ентальпія гідратації, радіус іона, тощо) може бути одним із підходів для з'ясування їхньої специфічності, фізико-хімічних механізмів транслокації іонів кальцію цими кальцій-транспортувальними системами клітини та інгібування їх катіонами інших металів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводили на ізольованих мітохондріях печінки білих щурів. Мітохондрії виділяли з печінки щурів методом диференціального центрифугування [6]. Під час гомогенізації печінки та при отриманні осаду мітохондрій використовували середовище гомогенізації такого складу (мМ): сахароза - 300, тріс - 10, етиленглікольтетрааміноацетат (ЕГТА) - 1 (рН 7,4). Гомогенат центрифугували 3 хв при 150 g і 4 хв при 330 g для осадження грубодисперсних залишків клітин і ядер. Мітохондріальну фракцію отримували центрифугуванням супернатанту при 4500 g протягом 10 хв. Із суспензії мітохондрій видаляли ЕГТА шляхом ресуспендування осаду та повторного центрифугування у середовищі гомогенізації без ЕГТА. Отриманий осад мітохондрій регомогенізували у середовищі гомогенізації, що не містило ЕГТА для отримання суспензії із вмістом 70-80 мг білка мітохондрій на 1 мл середовища. Всі операції, пов'язані з виділенням мітохондрій виконували за температури 0 - +2°C для збереження функціональної здатності органел. Життєздатність ізольованих мітохондрій печінки оцінювали за інтенсивністю дихання та окисного фосфорилування полярографічним методом в основних метаболічних станах мітохондрій за Чансом [7]. Вміст білка в суспензії ізольованих мітохондрій

Порівняльний аналіз механізмів взаємодії катіонів двовалентних металів...

визначали за О.Г. Лоурі [8]. Вихід Ca^{2+} з мітохондрій реєстрували з використанням установки, зібраної на основі Ca^{2+} -селективного електрода фірми Orion (модель 9320), універсального іономіра ЭВ-74, системи КСП-4, магнітної мішалки та скляної відкритої термостатованої комірки об'ємом 2 мл. Вивчення впливу іонів двовалентних металів на вихід кальцію з мітохондрій печінки проводили після попередньої акумуляції ними Ca^{2+} у середовищі інкубації такого складу (мМ): сахароза - 150, KCl - 50, KH_2PO_4 - 0,1, тріс - 5 (рН 7,4, 26°C). У середовище інкубації вносили Ca^{2+} з розрахунку 5,0 та 25,0 нмоль Ca^{2+} /мг мітохондріального білка, мітохондрій (3-4 мг білка), сукцинат (0,35 мМ) та катіони досліджуваних металів (Ba^{2+} , Mg^{2+} , Sr^{2+} , Mn^{2+}) у діапазоні концентрацій від 5,0 до 50,0 мкМ. Реєстрацію виходу Ca^{2+} з мітохондрій розпочинали після внесення у середовище інкубації блокатора Ca^{2+} -уніпортера цих органел - рутенію червоного [2] у концентрації 5,0 мкМ. Дослідження Na^+ -залежного виходу Ca^{2+} з мітохондрій проводили за умови внесення у середовище інкубації NaCl у концентрації 20,0 мМ. Реєстрацію H^+ -залежного виходу Ca^{2+} з мітохондрій печінки проводили за умов інкубації мітохондрій у середовищі інкубації з концентрацією іонів H^+ у середовищі 40,0 нМ (рН 7,4). Зміни вмісту Ca^{2+} у середовищі інкубації розраховували за калібрувальною кривою із врахуванням зв'язування кальцію компонентами середовища інкубації шляхом його титрування CaCl_2 .

Кінетичний і статистичний аналіз проводили з використанням комп'ютерних програм MS Excel 7.0 та програми статистичного аналізу даних SPSS 11.5. У досліджах використовували реактиви кваліфікації з ч. та ос.ч. (Сінбіас), ЕГТА ("Sigma", США), рутеній червоний ("Serva", Німеччина). Солі металів використовували у формі хлоридів.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Одним з важливих підходів до дослідження механізмів функціонування $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - і $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -обмінників є аналіз взаємодії їх з катіонами інших двовалентних металів, що дозволяє з'ясувати фізико-хімічні механізми, які визначають специфічність цих мітохондріальних переносників. В даній роботі для дослідження фізико-хімічних механізмів транслокації іонів $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - і $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -обмінниками мітохондрій та інгібування їх катіонами інших металів застосовані методичні підходи, які розроблені нами у попередніх роботах стосовно Ca^{2+} -помпи і $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінника плазматичної мембрани секреторних клітин шлункових залоз та Ca^{2+} -уніпортера мітохондрій [9, 10, 11]. Вони ґрунтуються на аналізі залежності ефектів катіонів металів на функціонування Ca^{2+} -транспортувальних систем від їхніх фізико-хімічних параметрів (константи стійкості комплексів металів з біолігандами, ентальпія гідратації, радіус іона, тощо). Такий аналіз дозволяє виділити фізико-хімічні параметри катіонів металів, які лімітують транслокацію цих іонів кальцій-транспортувальними системами та їх інгібування, що важливо для з'ясування молекулярних механізмів функціонування цих систем та механізмів токсичної дії катіонів різних груп металів.

У цих дослідженнях катіони металів вносили у суспензію ізольованих мітохондрій після акумуляції ними органелами іонів Ca^{2+} з розрахунку 5,0 та 25,0 нмоль Ca^{2+} /мг мітохондріального білка. Для аналізу були підібрані іони металів (Ba^{2+} , Mg^{2+} , Sr^{2+} , Mn^{2+}), фізико-хімічні параметри яких, зокрема радіус іона, електронегативність та ін., знаходяться у достатньо широкому діапазоні значень. Проведеними дослідженнями встановлено, що внесення катіонів цих металів у суспензію мітохондрій супроводжується пригніченням H^+ - і Na^+ -залежного виходу Ca^{2+} з цих органел (рис. 1). Зокрема, за

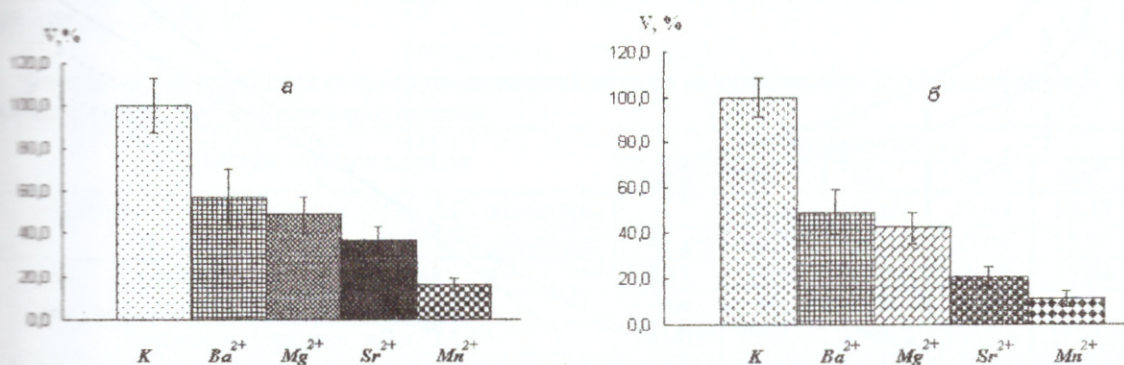


Рис. 1. Вплив катіонів двовалентних металів на H^+ - і Na^+ -залежний вихід Ca^{2+} з мітохондрій печінки. За віссю ординат – швидкість виходу Ca^{2+} з мітохондрій, V, %. а) H^+ -залежний вихід Ca^{2+} , концентрація іонів H^+ в середовищі інкубації – 40,0 нМ (рН 7,4); б) Na^+ -залежний вихід Ca^{2+} , концентрація іонів Na^+ в середовищі інкубації – 20,0 мМ. Кількість іонів Ca^{2+} , акумульованих мітохондріями – 5,0 нмоль/мг білка. Концентрація у середовищі інкубації катіонів Ba^{2+} , Mg^{2+} , Sr^{2+} і Mn^{2+} – 50,0 мкМ, К – контроль (катіони металів відсутні).

концентрації катіонів металів у середовищі інкубації мітохондрій 50,0 мкМ та за умови навантаження мітохондрій іонами Ca^{2+} у кількості 5,0 нмоль/мг білка H^+ -залежний вихід Ca^{2+} з цих органел зменшувався на 42,9 - 83,8 % відносно вихідного рівня. Na^+ -залежний вихід Ca^{2+} з мітохондрій печінки пригнічувався катіонами досліджуваних металів за аналогічних умов на 50,8 - 89,3 %.

Тип інгібування H^+ - і Na^+ -залежного виходу Ca^{2+} з мітохондрій печінки катіонами двовалентних металів визначали шляхом лінеаризації отриманих концентраційних залежностей у координатах Уебба [12]. Встановлено, що отримані прямі лінії для іонів Sr^{2+} і Mn^{2+} перетинають вісь ординат в точках, близьких до одиниці (рис.2, 3). Подібні результати були отримані також стосовно іонів Ba^{2+} і Mg^{2+} . Це свідчить про те, що катіони двовалентних металів конкурентно взаємодіють з Ca^{2+} -зв'язувальними центрами в структурі мітохондріальних обмінників.

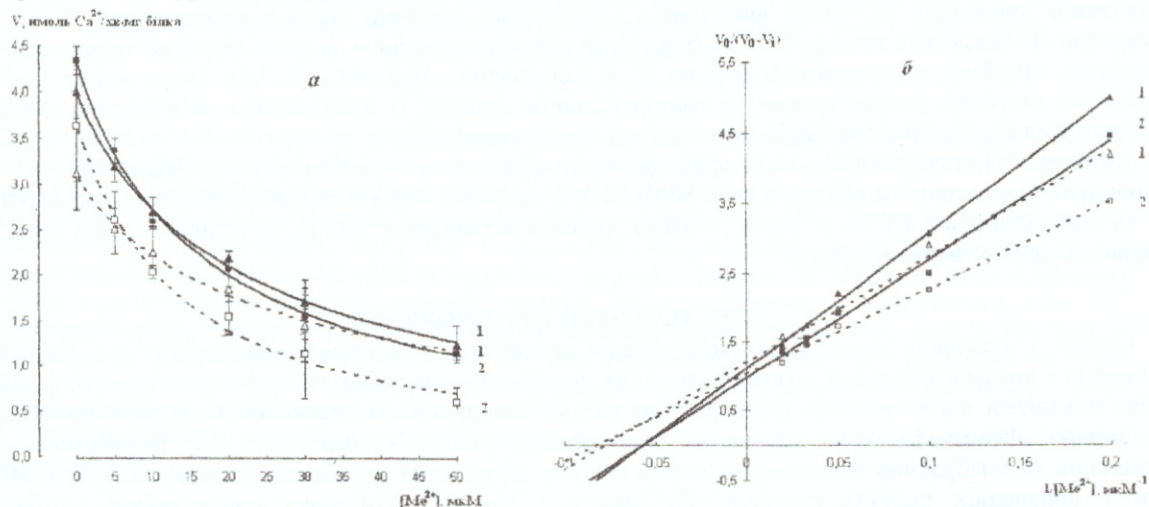


Рис. 2. Кінетичний аналіз інгібування H^+ -залежного виходу Ca^{2+} з мітохондрій печінки катіонами Sr^{2+} і Mn^{2+} .

а) за віссю абсцис - концентрація іонів металів у суспензії мітохондрій $[\text{Me}^{2+}]$, мкмоль/л; за віссю ординат - швидкість H^+ -залежного виходу кальцію з мітохондрій печінки (V), нмоль Ca^{2+} /хв · мг білка. б) лінеаризація експоненціальних кривих у системі координат Уебба. За віссю абсцис - обернені величини концентрації іонів ($1/[\text{Me}^{2+}]$), л/мкмоль; за віссю ординат - $V_0/(V_0 - V_i)$, де V_0 і V_i - початкові швидкості за відсутності і присутності Me^{2+} . Суцільні і пунктирні лінії - навантаження мітохондрій іонами Ca^{2+} з розрахунку відповідно 25,0 та 5,0 нмоль Ca^{2+} /мг білка. 1 - Sr^{2+} , 2 - Mn^{2+} .

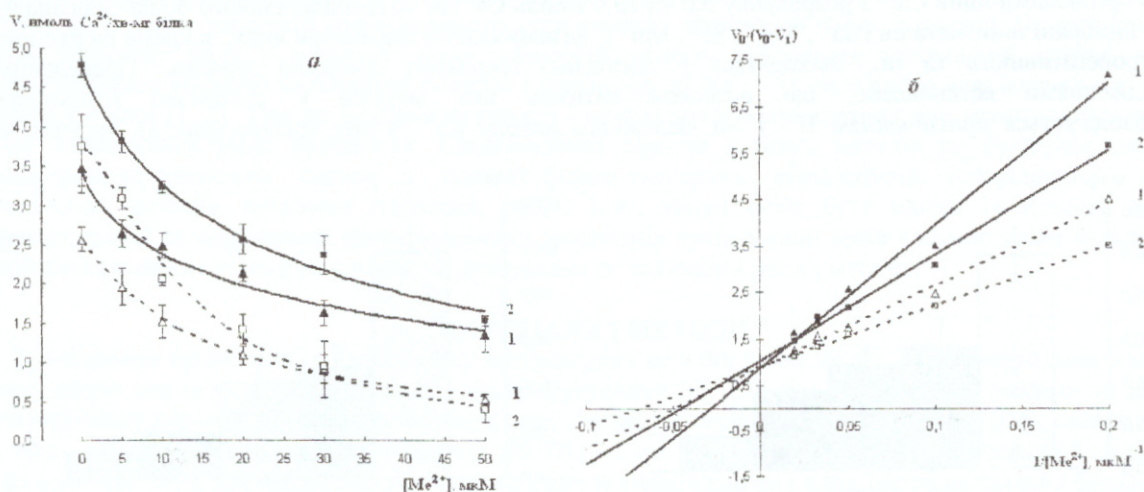


Рис. 3. Кінетичний аналіз інгібування Na^+ -залежного виходу Ca^{2+} з мітохондрій печінки катіонами Sr^{2+} і Mn^{2+} .

а) за віссю абсцис - концентрація іонів металів у суспензії мітохондрій $[\text{Me}^{2+}]$, мкмоль/л; за віссю ординат - швидкість Na^+ -залежного виходу кальцію з мітохондрій печінки (V), нмоль Ca^{2+} /хв · мг білка; б) лінеаризація експоненціальних кривих у системі координат Уебба. За віссю абсцис - обернені величини концентрації іонів ($1/[\text{Me}^{2+}]$), л/мкмоль; за віссю ординат - $V_0/(V_0 - V_i)$, де V_0 і V_i - початкові швидкості за відсутності і присутності Me^{2+} . Суцільні і пунктирні лінії - навантаження мітохондрій іонами Ca^{2+} з розрахунку відповідно 25,0 та 5,0 нмоль Ca^{2+} /мг білка. 1 - Sr^{2+} , 2 - Mn^{2+} .

Порівняльний аналіз механізмів взаємодії катіонів двовалентних металів...

Порівняльний аналіз інгібувального впливу катіонів металів на системи H^+ - і Na^+ - залежного виходу Ca^{2+} з мітохондрій проводили на основі констант напівінгібування (I_{50}), які визначали у логарифмічних координатах [12,13] (рис.3). Встановлено, що ефективність інгібування катіонами металів Ca^{2+}/H^+ -обмінника збільшується у такій послідовності (I_{50} , мкМ):

$$Ba^{2+}(69,11) < Mg^{2+}(48,69) < Sr^{2+}(27,66) < Mn^{2+}(12,75)$$

За здатністю інгібувати Na^+ -залежний вихід Ca^{2+} з мітохондрій катіони металів розміщуються у подібній послідовності (I_{50} , мкМ):

$$Ba^{2+}(50,55) < Mg^{2+}(33,03) < Sr^{2+}(15,04) < Mn^{2+}(13,07)$$

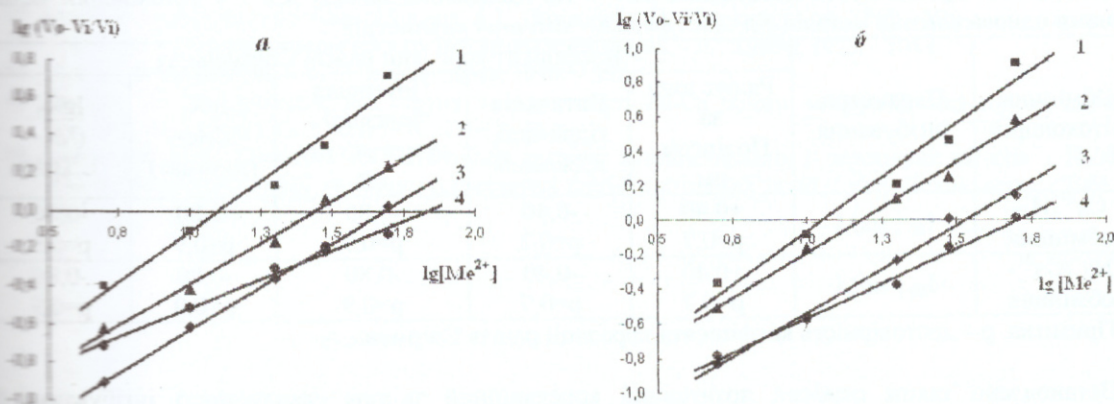


Рис. 4. Лінеаризація дозових залежностей інгібування H^+ - і Na^+ - залежного виходу Ca^{2+} з мітохондрій у логарифмічних координатах.

а) H^+ -залежний вихід Ca^{2+} ; б) Na^+ -залежний вихід Ca^{2+} . За віссю абсцис – логарифм концентрації іонів двовалентних металів, $lg [Me^{2+}]$; за віссю ординат – $lg ((V_0 - V_i)/V_i)$. V_0 і V_i – початкові швидкості за відсутності і у присутності Me^{2+} . Кількість іонів Ca^{2+} , акумульованого мітохондріями – 5 нмоль/мг білка. 1 – Mn^{2+} , 2 – Sr^{2+} , 3 – Mg^{2+} , 4 – Ba^{2+} .

За кутом нахилу прямих в логарифмічних координатах (див. рис. 4), нами розраховано також коефіцієнти кооперативної взаємодії (n) катіонів двовалентних металів (Ba^{2+} , Mg^{2+} , Sr^{2+} , Mn^{2+}) з іон-транспортними центрами обмінників. З'ясувалось, що коефіцієнт n для обох мітохондріальних обмінників знаходиться у межах 0,65 – 1,14, тобто є близьким до одиниці. Попередніми дослідженнями встановлено також, що коефіцієнт Хілла у випадку транспортування іонів Ca^{2+} обома мітохондріальними обмінниками також є близьким до одиниці [6]. Ці результати свідчать про відсутність кооперативних взаємодій катіонів Ca^{2+} і інших двовалентних металів під час зв'язування їх з іон-транспортними центрами Ca^{2+}/H^+ - і Na^+/Ca^{2+} - обмінників мітохондрій.

Константи напівінгібування (I_{50}) H^+ - і Na^+ -залежного виходу Ca^{2+} з мітохондрій печінки катіонами досліджуваних металів були співставленні з їхніми фізико-хімічними параметрами, які визначають здатність іонів цих металів взаємодіяти з різними лігандами, зокрема з кристалграфічним радіусом іонів металів, потенціалом іонізації, електронегативністю їхніх атомів, а також з величиною ентальпії їхньої гідратації та ін. (табл. 1).

Табл. 1

Фізико-хімічні параметри катіонів двовалентних металів та ефективність інгібування ними H^+ і Na^+ -залежного виходу Ca^{2+} з мітохондрій печінки

Параметри катіонів металів		Катіони металів				
		Ca^{2+}	Ba^{2+}	Mg^{2+}	Sr^{2+}	Mn^{2+}
Константа напівінгібування (I_{50}), мкМ	Ca^{2+}/H^+ -обмінник	-	69,11	48,69	27,66	12,75
	Na^+/Ca^{2+} -обмінник	-	50,55	33,03	15,04	13,07
Потенціал іонізації, еВ *		6,11	10,00	15,04	11,03	15,64
Радіус іона за Полінгом, пм *		99	135	65	113	80
Ентальпія гідратації, кДж / М **		2454,3	2166,9	2798,4	2333,4	2730,9
$lg K_1 (Me^{2+}-EDTA) *$		10,7	7,73	8,65	8,6	13,95
$lg K_1 (Me^{2+}-глутамат) *$		1,43	1,28	1,9	1,37	3,3

Примітка. * - фізико-хімічні параметри катіонів металів за А.Т. Пилипенко [14]; ** - фізико-хімічні параметри катіонів металів за Г.А. Крестовим [15]

Шляхом непараметричного кореляційного аналізу з використанням коефіцієнту кореляції рангів Спірмена [16] показано, що ефективність інгібування Ca^{2+}/H^+ - і Na^+/Ca^{2+} - обмінників мітохондрій печінки іонами двовалентних металів (I_{50}) характеризується тісним позитивним кореляційним зв'язком з

спорідненістю їх до кисневмісних груп лігандів, зокрема етилендіамінтетраацетату (ЕДТА) та глутамату, а також з величинами потенціалу іонізації атомів цих металів (табл. 2). Це свідчить, що транслокація іонів Ca^{2+} мітохондріальними обмінниками та інгібування її катіонами двовалентних металів, найбільш вірогідно, пов'язані із взаємодією їх з кисневмісними групами іон-транспортувальних центрів цих Ca^{2+} -транспортувальних систем.

Табл. 2

Залежність ефективності інгібування H^+ - і Na^+ -залежного виходу Ca^{2+} з мітохондрій печінки катіонами одновалентних металів від їхніх фізико-хімічних параметрів.

Обмінник мітохондрій	Параметри інгібування	Коефіцієнт кореляції рангів Спірмена, r_s				
		Радіус іона за Полінгом, пм	Ентальпія гідратації, кДж/моль	Потенціал іонізації атома металу, еВ	$\lg K_1$ (Me-глутамат)	$\lg K_1$ (Me-ЕДТА)
$\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -обмінник	I_{50} , мкМ	+0,40 $r=0,7$	-0,40 $r=0,7$	-0,80 $r=0,9$	-0,80 $r=0,9$	-0,80 $r=0,9$
$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінник	I_{50} , мкМ	+0,40 $r=0,7$	-0,40 $r=0,7$	-0,80 $r=0,9$	-0,80 $r=0,9$	-0,80 $r=0,9$

Примітка. r – достовірність коефіцієнта кореляції рангів Спірмена, r_s

Встановлено також слабкий позитивний кореляційний зв'язок ефективності інгібування (I_{50}) обмінника катіонами двовалентних металів з ентальпією їхньої гідратації та слабкий негативний кореляційний зв'язок ефективності цього інгібування з величинами кристалографічного радіуса іонів цих металів. Ці результати вказують на те, що процес транслокації іонів Ca^{2+} мітохондріальними обмінниками та інгібування їх катіонами двовалентних металів супроводжуються вірогідно процесами дегідратації - гідратації іонів цих металів. Дегідратація іонів одно- і двовалентних металів супроводжує також транслокацію цих іонів $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінником плазматичної мембрани секреторних клітин хірономуса [17] та шлункових залоз [10, 18]. Це свідчить про подібність фізико-хімічних механізмів транслокації іонів іонними обмінниками плазматичної мембрани і мембрани мітохондрій клітин.

ВИСНОВКИ

Таким чином, проведеними дослідженнями встановлено, що катіони двовалентних металів інгібують $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ - і $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінники мітохондрій печінки переважно за конкурентним типом. Транслокація іонів Ca^{2+} мітохондріальними обмінниками та ефективність інгібування їх катіонами інших двовалентних металів визначаються спорідненістю їх до кисневмісних лігандів, пов'язана з процесами дегідратації іонів та не супроводжуються кооперативними взаємодіями під час зв'язування їх з іон-транспортувальними центрами цих систем.

Робота виконана за підтримки державного фонду фундаментальних досліджень (ДФФД) України. Грант № Ф7/210-2004 та Західноукраїнського центру біомедичних досліджень (WUBMRC).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Gunter T.E., Gunter K.K., Sheu S-S., Gavin C.E. Mitochondrial calcium transport: physiological and pathological relevance // Amer. J. Physiol. - 1994. - V. 67, N 2. - P. C313-C339.
- Bernardi P. Mitochondrial transport of cations: Channels, exchangers, and permeability transition // Physiol. Rev. - 1999. - V. 79, N 4. - P. 1127-1155.
- McCormack J.G., Halestrap A.P., Denton R.M. Role of calcium ions in regulation of mammalian intramitochondrial metabolism // Physiol. Rev. - 1990. - V. 70, N 2. - P. 391-425.
- Babsky A., Hekmatyar S., Wehrl S., et al. Influence of ischemic preconditioning on intracellular sodium, pH, and cellular energy status in isolated perfused heart // Exp. Biol. Med. - 2002. - V. 227, N 6. - P. 520-528.
- Doliba Nat, Babsky A, Wehrl SL, Doliba Nic, Ivanics T, Friedman MF, Osbakken M. Metabolic control of sodium transport in diabetic hearts. Biokhimiya, 2000. 65(4): 590-597.
- Дубицький Л., Вовканич Л. Крив'як Н. Інгібіторний аналіз взаємодії катіонів металів з $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -обмінником ізольованих мітохондрій печінки // Вісник Львів. ун-ту. Серія біологічна. - 2003. - Вип. 32. - С. 172-177.
- Chance B., Williams G.R. The respiratory chain and oxidative phosphorylation // Adv Enzymol. Relat. Subj. Biochem. - 1956. - V. 17. - P. 65-134.
- Lowry J.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., et al. Protein measurements with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. - 1951. - V. 193, N 1. - P. 265-275.
- Дубицький Л.О., Вовканич Л.С. Залежність інгібуючих ефектів катіонів металів на поглинання Ca^{2+} мітохондріями печінки щурів від їхніх фізико-хімічних властивостей // Укр. біохім. журн. - 2000. - Т. 72, №1. - С. 42-47.

Порівняльний аналіз механізмів взаємодії катіонів двовалентних металів...

10. Дубицький Л.О., Вовканич Л.С. Фізико-хімічні механізми взаємодії катіонів металів з катіонзв'язуючими центрами $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінника плазмалемми і $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -обмінника мітохондрій // Біофізичний вісник. - 2001.- Вип. 1 (8). - С. 59 - 66.
11. Дубицький Л.О., Вовканич Л.С. Взаємодія катіонів металів з Ca^{2+} -транспортними центрами Ca^{2+} -помпи плазматичної мембрани секреторних клітин шлуночкових залоз // Укр. біохім. журн. - 2003. - 75, № 2. - С. 39-46.
12. Келети Т. Основы ферментативной кинетики. - М.: Мир, 1990. - 350 с.
13. Chou T.C. Derivation and properties of Michaelis-Menten type and Hill type equations for reference ligands // J. Theor. Biol. - 1976. - V. 59, N 2. - P. 253 - 276.
14. Краткий справочник по химии / Под ред. А.Т. Пилипенко. К.: Наукова думка, 1987. - 829 с.
15. Крестов Г.А. Термодинамика ионных процессов в растворах. - Л.: Химия, 1973. - 304 с.
16. Лакин Г.Ф. Биометрия. - М.: Высшая школа, 1990. - 352 с.
17. Федірко Н. В. Характеристика струму та властивості Na - Ca обміну мембрани секреторних клітин. - Автореф. дис. ...канд. біол. наук. - К., 1999. - 16 с.
18. Дубицький Л.О., Вовканич Л.С. Взаємодія катіонів лужноземельних і перехідних металів з $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінником плазматичної мембрани секреторних клітин шлуночкових залоз // Укр. біохім. журн. - 2001. - Т. 73, № 6. - С. 41 - 49.