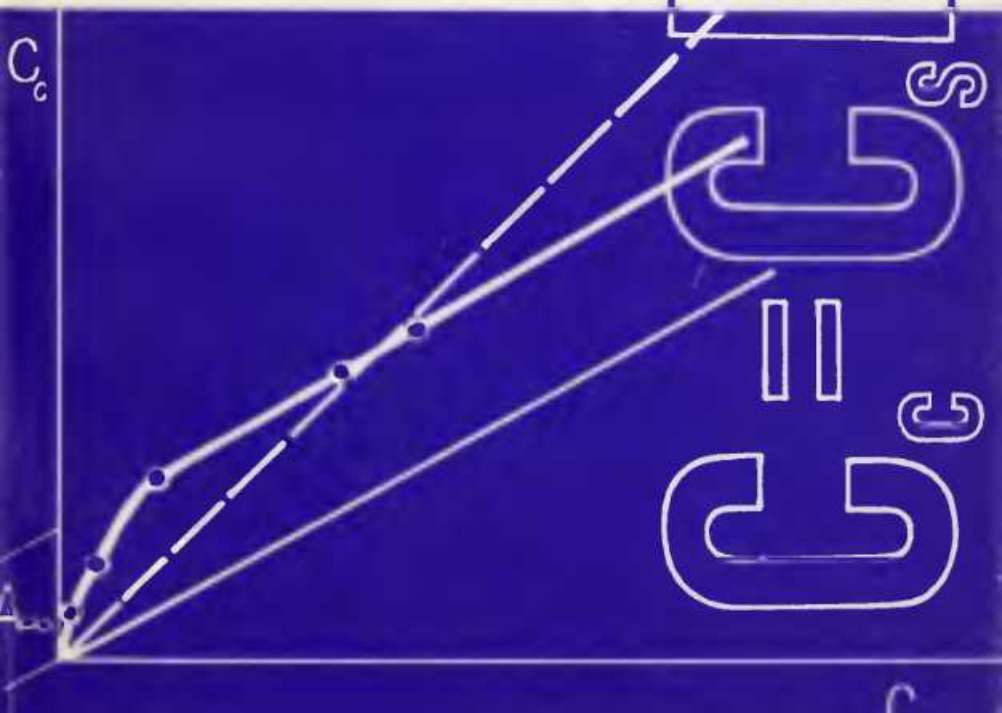
А.С. Трошин

# РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕЩЕСТВ МЕЖДУ КЛЕТКОЙ И СРЕДОЙ



АКАДЕМИЯ НАУК СССР
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ

А. С. ТРОШИН

# РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕЩЕСТВ МЕЖДУ КЛЕТКОЙ И СРЕДОЙ

Ответственный редактор
А. Б. КАУЛИН

ЛЕНИНГРАД
ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
1985

**Трошин А. С. Распределение веществ между клеткой и средой.** — Л.: Наука, 1985. — 192 с.

В книге излагаются закономерности поступления в клетки веществ и механизмы распределения их между клеткой и средой. Подробно обсуждается вопрос о распределении воды между клетками и окружающей их средой (состояние воды в клетках, осмотические свойства клеток и проницаемость клеток для воды). Излагаются экспериментальные данные о проницаемости разных клеток (эритроциты, мышечные и нервные волокна, бактерии и др.) для спиртов, сахаров, аминокислот, витальных красителей и минеральных ионов. Приводятся представления о пассивном и активном транспорте. Большое место в книге отводится описанию изменений проницаемости при различных функциональных состояниях клеток и при действии на них факторов среды (температура, наркотики, энзиматические яды и др.). Книга представляет интерес для широкого круга биологов. Библиогр. 1049 назв. Ил. 37. Табл. 48.

Рецензенты

А. Д. БРАУН, И. П. СУЗДАЛЬСКАЯ

Т $\frac{2001040000-639}{042(02)-85}$ 225-85 — *III*

© Издательство «Наука», 1985 г.

# ВВЕДЕНИЕ

Распределение веществ между клеткой и средой определяется многими факторами: условиями проникновения через поверхностную клеточную мембрану (пассивный и активный транспорт), взаимодействием этих веществ (химическим или адсорбционным) с макромолекулами протоплазмы в целом, скоростью ферментативных реакций, протекающих в клетке.

Проблемы клеточной проницаемости и распределения веществ между клеткой и средой имеют непосредственное отношение к обмену веществ и представляют собой часть важнейшей общебиологической проблемы — взаимосвязи организма со средой. Данные, характеризующие проницаемость клеток, широко используются в различных областях биологии и медицины.

Изучение проницаемости клеток началось более ста лет тому назад в работах Пфеффера (Pfeffer, 1877), де Фриза (Vries de, 1884, 1885, 1888), Овертона (Overton, 1895, 1902a, 1902b). Эти авторы явились основоположниками классической мембранной теории проницаемости. Согласно этой теории, на поверхности любой клетки существует полупроницаемая мембрана, пропускающая воду, но не пропускающая многие растворенные вещества. Содержимое клетки представляет собой водный раствор различных веществ, и между содержимым клетки и окружающей средой существует осмотическое равновесие, т. е. клетка ведет себя как осмометр. Клеточная мембрана, согласно этой теории, — пассивное образование; растворенные в воде вещества проникают или через ее водные поры, или благодаря растворению в липоидной фазе мембраны по законам диффузии пассивно, без затраты энергии обмена веществ.

В течение длительного времени классическая мембранная теория была общепринятой, исходя из нее объясняли многочисленные данные. Но в дальнейшем стали накапливаться факты, которые трудно было согласовать с общепринятой гипотезой о полупроницаемости мембран и возникла необходимость ее пересмотра. В связи с этим Д. Н. Насонов с сотрудниками предпринял тщательную экспериментальную проверку основных положений мембранной теории и создал новую — сорбционную, или фазовую, теорию клеточной проницаемости. Впервые с обстоятельным изложением сорбционной теории и основательной критикой классической мембранной теории Д. Н. Насонов и В. Я. Александров выступили на конференции Московского общества физиологов, биохимиков

и фармакологов 13—17 мая 1936 г. Подробное изложение сорбционной теории и ее аргументация дана ими в монографии 1940 г. и в статьях 1943 и 1944 гг.

Если мембранная теория главную роль в явлениях проницаемости приписывала поверхностной мембране и рассматривала содержимое клетки как водный раствор веществ, то сорбционная теория указывала на значимость внутреннего содержимого клетки и рассматривала протоплазму как фазу, отличающуюся от окружающей водной среды и не смешивающуюся с ней. Основную роль в распределении веществ между клеткой и средой играют свойства этой фазы, т. е. ее адсорбционная и растворяющая способности и химические обменные процессы, протекающие в ней. Авторы сорбционной теории полагали, что бóльшая часть воды протоплазмы является связанной и обладает пониженной растворяющей способностью.

Дальнейшее развитие сорбционной теории и ее детальная экспериментальная разработка были продолжены в послевоенный период (Трошин, 1956, 1966).

Одновременно с появлением сорбционной теории коренным образом изменялись и представления мембранной теории. В 1941 г. была выдвинута гипотеза об активном транспорте веществ через протоплазматическую мембрану (Dean, 1941). В настоящее время прохождение веществ рассматривают как транспорт, осуществляемый особым механизмом с участием ферментов и мембранных переносчиков. Поверхностную мембрану клетки уже не рассматривают как пассивное полупроницаемое образование, а считают ее сложноорганизованной «живой» частью клетки.

Современные представления об активном транспорте не противоречат представлениям сорбционной (фазовой) теории о существенном значении свойств содержимого клетки для распределения веществ между клеткой и средой. Следует отметить, что за последнее время при разработке вопросов клеточной проницаемости внимание к сорбционному механизму все больше и больше возрастает (Ling, 1969, 1984; Ling, Cope, 1969; Le Fevre, 1975; Cope, 1976a, 1976b, 1977a, 1977b, 1977c, 1977d).

Глава I

# РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДЫ МЕЖДУ КЛЕТКАМИ И СРЕДОЙ

## СОСТОЯНИЕ ВОДЫ В КЛЕТКАХ

Клетки содержат в среднем 80 % воды, в которой протекают все клеточные процессы — без нее немыслимо существование жизни. Выяснить состояние и свойства внутриклеточной воды пытаются уже давно, но единого мнения по этому вопросу нет до сих пор и он еще далек от своего разрешения.

Со времен исследования Овертона (Overton, 1902a, 1902b) существует представление о наличии в клетках связанной воды, которая не растворяет вещества и не подвергается действию осмотических сил. Овертон полагал, что связанная вода составляет 35 % от всей воды в клетках. Он работал на мышцах, изучая с помощью осмотического метода проникновение различных веществ и обнаружил отклонение от осмотической закономерности: мышцы теряли в гипертонических растворах меньше воды, чем следовало. Но если допустить, что 35 % воды не растворяет, т. е. является связанной, то получалось хорошее соответствие с осмотической закономерностью.

Некоторые исследователи (Lepeschkin, 1937; Fisher, Suer, 1938; Насонов, Александров, 1943) считали, что в протоплазме нет свободной воды, вся вода в клетке является связанной. О структурированной воде говорит также и Линг (Ling, 1965, 1981; Ling, Negendank, 1970) — автор современной разновидности фазовой теории; по его данным, 95 % мышечной воды связывается с белковыми молекулами по механизму полимолекулярной адсорбции.

Ряд исследователей пониженную растворяющую способность клеточной воды объясняют не ее особыми свойствами, а тем, что часть ее находится в местах, недоступных для более крупных молекул, поэтому они в клеточной воде и не растворяются (см. обзор: Никольский, 1968).

В настоящее время пытаются экспериментально решить вопрос о состоянии воды в клетках с привлечением различных физико-химических методов — рентгеноструктурного анализа, инфракрасной спектроскопии, спектроскопии в поле переменного тока, ядерного магнитного резонанса и др. К сожалению, ввиду сложной организации объекта, каковым является клетка, невозможно однозначно интерпретировать полученные данные. В большинстве работ указывается на существование нескольких фракций воды с разной степенью упорядоченности. Так, по данным Хазльвуда

с соавторами (Hazlewood et al., 1971a, 1971b), 82 % мышечной воды имеют ограниченную подвижность (упорядоченная фаза), а по данным Аусреда и Джорджа (Outhred, George, 1973), лишь несколько процентов воды имеют ограниченную подвижность. Белтон с соавторами (Belton et al., 1972, 1973) также говорит о двух фракциях воды в мышце, одна из них (20 %) прочно связана с макромолекулами.

С использованием ядерного магнитного резонанса и тяжелой воды ($D_2O$) установлено наличие структурированной воды в мозгу и мышцах крыс. Обнаружены две фракции, обменивающиеся с разными скоростями на тяжелую воду (Cope, 1967a, 1967b, 1976a, 1976b, 1977a, 1977b, 1977c, 1977d). Хазльвуд с соавторами (Hazlewood, Ginski, 1969; Hazlewood, Nichols, 1969; Hazlewood et al., 1969, 1972, 1974, 1976; Hazlewood, 1973) с помощью ядерного магнитного резонанса обнаружил в разных клетках две фракции воды, обладающие разными скоростями релаксации молекул в магнитном поле. Тиджи с соавторами (Tigyi et al., 1981) также пришел к выводу, что вода в поперечнополосатых мышцах лягушки структурирована и обладает пониженной растворяющей способностью. И. А. Гамалей и А. Б. Каулин (1972а, 1972б, 1973) определяли микроскопическую вязкость мышечных волокон лягушки по вращательной подвижности молекул красителя, введенного в волокно. Оказалось, что она равна 6.4 сП (6.4 мПа • с). Высокую вязкость волокна они объясняют наличием водной структуры, возникающей в результате ориентирующего действия поверхностей раздела фаз внутри клетки.

Подробный обзор литературы о состоянии воды в клетках опубликован в статье И. А. Гамалей с соавторами (1977).

## ОСМОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КЛЕТОК

**Растительные клетки**. Пфеффер (Pfeffer, 1877) и де Фриз (Vries de, 1884) обнаружили, что растительные клетки, имеющие центральную вакуоль, в растворах ряда веществ ведут себя как осмометры: их объем ($V$) изменяется обратно пропорционально осмотическому давлению среды ($P$)

$$VP = V_1P_1 = \text{const}.$$

В дальнейшем приложимость этой формулы к растительным клеткам была показана очень многими исследователями.

Однако описанные опыты еще не доказывают, что выполняет роль полупроницаемой мембраны клетки-осмометра — тонопласт или протоплазма в целом. Пфеффер и де Фриз предполагали, что полупроницаемая мембрана локализована на поверхности протопласта. Проверка этого предположения была проведена позднее.

Гёфлер (Höfler, 1930, 1931, 1932, 1934, 1939, 1950; Hüber, Höfler, 1930) разработал плазмометрический метод изучения про-

ницаемости растительных клеток, основанный на раздельном измерении объемов вакуоли и протопласта, и обнаружил, что в растворах различных веществ осмотическому закону подчиняется только изменение объема вакуоли. Гёфлер пришел к выводу, что многие так называемые осмотически активные вещества, вызывающие плазмолиз, беспрепятственно проникают в пристеночный слой протопласта и не проникают или проникают с трудом через тонопласт. Ввиду этого под термином «проницаемость» («Permeabilität») Гёфлер (Höfler, 1931) понимает только прохождение вещества через цитоплазму в вакуоль, а вхождение его в цитоплазму он предлагает обозначать термином «внедряемость» («Intrabilität»).

Далее, Чемберс и Гёфлер (Chambers, Höfler, 1931) на изолированных вакуолях растительных клеток показали, что такая вакуоль с хорошо видимым тонопластом действительно вела себя в гипертонических растворах ряда веществ как осмометр: ее объем изменялся обратно пропорционально изменению осмотического давления среды. В гипертонических растворах ряда веществ, главным образом электролитов, иногда имеет место сильное уменьшение объема вакуоли наряду с набуханием протопласта, который может в некоторых случаях совсем не отделяться от клеточной оболочки (Plowe, 1931a, 1931b; Strugger, 1932; Ulrich, 1939; Wartenberg, 1957a, 1957b, 1958).

Осмотические опыты с растительными клетками, имеющими центральную вакуоль, не выявили наличие осмотически действующей мембраны на поверхности протопласта и не могли служить доказательством того, что количество воды в протоплазме регулируется осмотическими силами, что признавали и сами сторонники мембранной теории. Д. Л. Рубинштейн (1939) по этому поводу говорил следующее: «Мы вынуждены полностью сбросить со счетов все результаты, полученные при исследовании растительных клеток с помощью осмотического метода, которые исторически явились, как известно, основой всего современного учения о полупроницаемой плазматической оболочке» (с. 9). Для решения вопроса о наличии полупроницаемой мембраны Рубинштейн полагал пригодными осмотические опыты с животными клетками как не имеющими вакуолей. Этот вопрос, однако, мог быть решен с тем же успехом и на растительных безвакуольных клетках. Такие опыты были проведены Вальтером (Walter, 1923). Помещая безвакуольные клетки спорогенных нитей водоросли *Lemanea* в растворы с различными концентрациями сахара, он обнаружил, что изменение объема клеток не подчиняется осмотическому закону. Их объем в этих растворах меняется так же, как изменяются в растворах сахаров объемы желатины, казеина, нуклеината, крахмала и др. На основании своих опытов Вальтер пришел к выводу, что поглощение и отдача воды безвакуольными клетками — явление не осмотическое, а коллоидное, связанное с изменением гидратации коллоидов протоплазмы.

**Клетки животных**. Овертон (Overton, 1902a) взвешиванием определял потерю или поглощение воды изолированными мышцами лягушки в растворах самых разнообразных веществ и пришел к выводу, что мышечные волокна должны рассматриваться как осмотически активные образования, если допустить, что 35 % внутриклеточной воды являются связанными.

Принцип равенства осмотического давления внутри клетки и в окружающей ее среде, постулируемый мембранной теорией, находит себе подтверждение и в более поздних работах многих авторов (Fenn, 1936; Boyle, Conway, 1941; Conway, Hingerty, 1946; Krogh, 1946; Conway, 1957; Hodgkin, 1958, и др.). Химическими методами было установлено, что суммарная молярная концентрация всех известных веществ внутри клетки приблизительно равна молярной концентрации во внешней жидкости.

Однако, по данным других авторов (Opie, 1949, 1954; Robinson, 1950, и др.), общая концентрация осмотически активных частиц в клетке значительно выше, чем в наружной среде. В связи с этим рядом авторов допускается наличие в клетках особого механизма, который непрерывно откачивает поступающую в нее воду и предохраняет от набухания.

Джакобс (Jacobs, 1932, 1934), Пондер (Ponder, 1934, 1936, 1940), Орсков (Ørscov, 1935), Уидес (Widdas, 1953a, 1953b, 1954a, 1954b) и многие другие исследователи утверждали, что эритроцит — это совершенный осмометр, состоящий из мембраны и содержащий в себе гемоглобин, соли и другие вещества, находящиеся в водном растворе.

Чтобы привести в соответствие изменение объемов эритроцитов с осмотическим законом, допускают, что примерно половина всей воды в них находится в связанном состоянии (Ponder, 1936, 1940). Но и при таком допущении все же не получаются ожидаемые результаты, так как поправка на так называемый осмотически инертный объем (связанная вода + сухой остаток клетки) для каждого растворенного в среде вещества, не проникающего в клетку, и для каждой его концентрации должна быть своя.

В работе Дика и Ловенштейна (Dick, Lowenstein, 1958), изучавших осмотическое равновесие в эритроцитах человека с помощью иммерсионной рефрактометрии, приводятся данные, говорящие о том, что эритроциты не ведут себя как совершенные осмометры.

Опыты с яйцами морского ежа *Arbacia punctulata* показывают, что объем этих яиц в морской воде при различной степени разбавления ее дистиллированной водой изменяется как будто бы в полном соответствии с осмотическим законом: $P(V-b)=\text{const}$. В данном случае поправка $b$ принята равной 11 % от объема клеток.

Если учесть, что яйцеклетки этого животного содержат 18.1 % сухого остатка (Page, 1927), то получается, что вся вода яйцеклеток свободна. Из этого следует неправдоподобный вывод, что коллоиды протоплазмы в этом случае ведут себя как гидрофобные вещества.

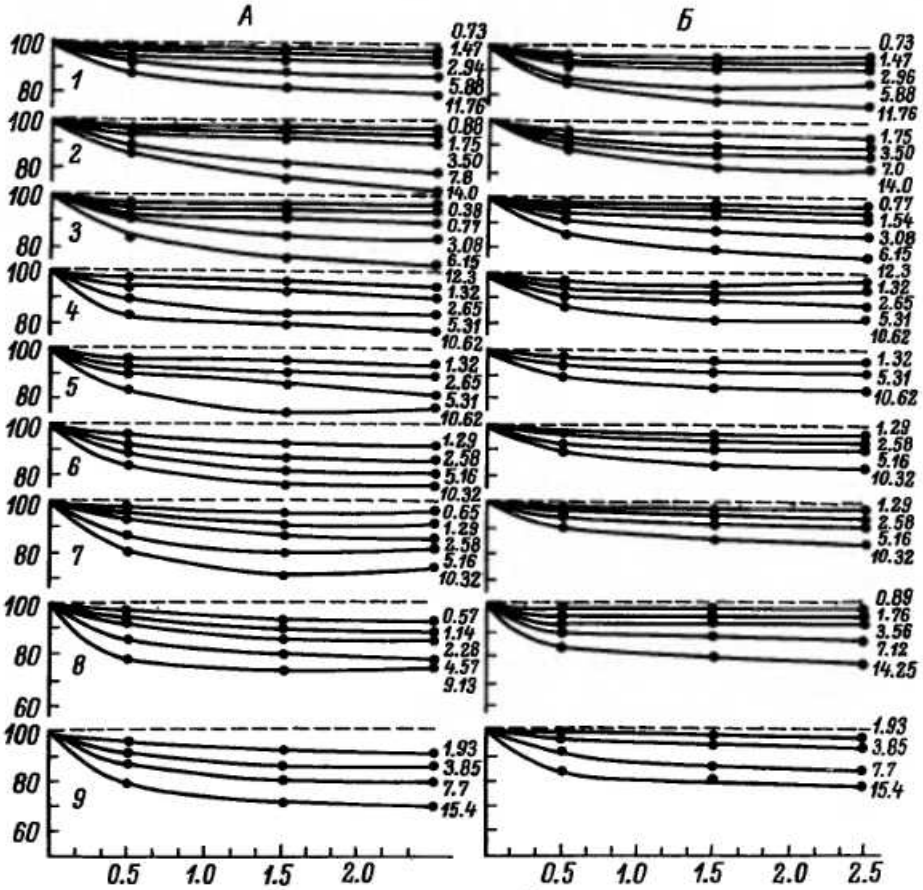



Рис. 1. Изменение во времени относительного объема живых (*А*) и убитых (*Б*) мышц в присутствии неэлектролитов (по: Насонов, Айзенберг, 1937).

*1* — гуммиарабик, *2* — яичный альбумин, *3* — декстрин, *4* — сахароза, *5* — лактоза, *6* — глюкоза, *7* — галактоза, *8* — аланин, *9* — глицерин. *Цифры на графике* — объемные концентрации веществ, %. *По оси абсцисс* — длительность пребывания мышц в растворе, часы; *по оси ординат* — объем мышц, % от исходного.

Вопрос о водном равновесии в клетках детально изучался Д. Н. Насоновым и его сотрудниками. Так, Д. Н. Насонов и Э. И. Айзенберг (1937) исследовали изменение объема икроножной мышцы лягушки в растворах ряда индифферентных неэлектролитов, приготовленных на рингеровском растворе (мочевина, глицерин, аланин, галактоза, сахароза, лактоза, декстрин, гуммиарабик, яичный альбумин и пептон). Из этих веществ только мочевина и глицерин, как утверждал Овертон (Overton, 1902a), проникают в мышечные волокна, а декстрин, гуммиарабик, яичный альбумин и пептон не проникают даже через соединительнотканную оболочку, одевающую мышцу в целом.

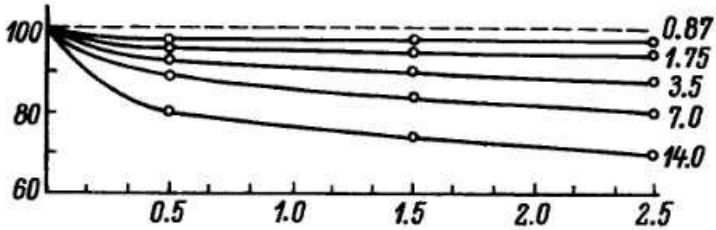



Рис. 2. Изменение во времени относительного объема живых мышц в растворах пептона (по: Насонов, Айзенберг, 1937).

Цифры на графике и обозначения осей те же, что на рис. 1

Помещая мышцы лягушки в растворы веществ различной концентрации, авторы проследили процесс их дегидратации во времени до установления водного равновесия (рис. 1 и 2). Этот процесс заканчивался через 2—2.5 ч. Далее была изучена зависимость изменения объема мышц от концентрации неэлектролитов в окружающем растворе в условиях водного равновесия (рис. 3 и 4).

Согласно мембранной теории, ход кривых дегидратации мышц во времени (рис. 1 и 2) указывает на то, что все испытанные

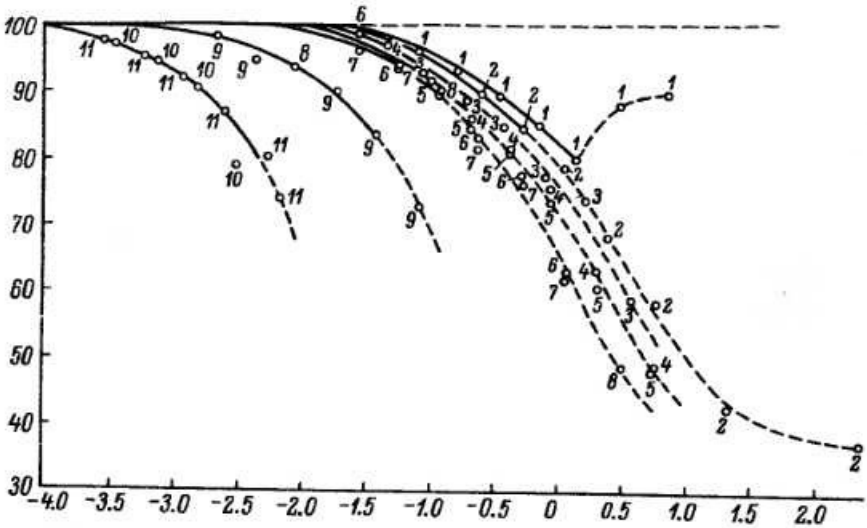



Рис. 3. Влияние неэлектролитов на объем живых мышц (по: Насонов, Айзенберг, 1937).

*1* — мочевина, *2* — глицерин, *3* — аланин, *4* — глюкоза, *5* — галактоза, *6* — сахароза, *7* — лактоза, *8* — пептон, *9* — декстрин, *10* — яичный альбумин, *11* — гуммиарабик. *Непрерывные линии* — области концентраций, где мышцы сохраняли еще возбудимость. *По оси абсцисс* — lg молярных концентраций; *по оси ординат* — объем мышц, % от исходного.

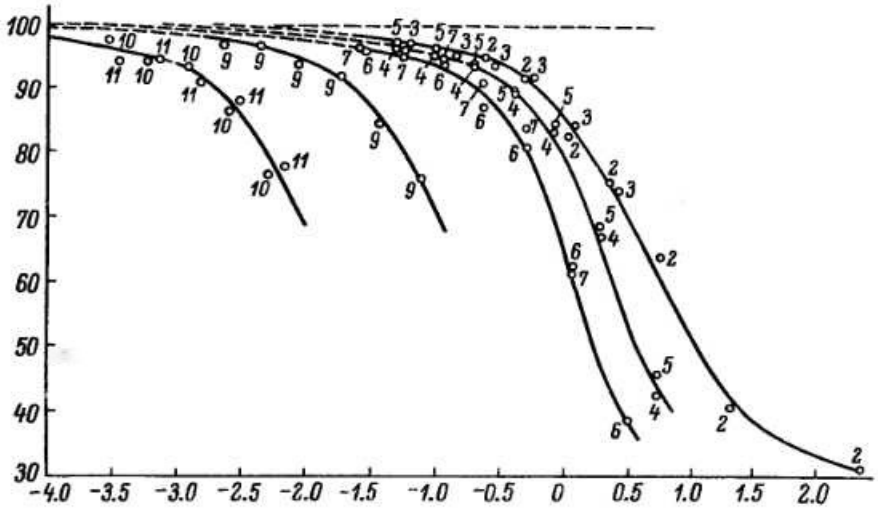



Рис. 4. Влияние неэлектролитов на объем убитых мышц (по: Насонов, Айзенберг, 1937).

Обозначения те же, что и на рис. 3.

авторами неэлектролиты будто бы не проникают в клетку, так как мышцы, находясь в растворах этих веществ, теряют воду необратимо. В таком случае в изомолярных растворах мышцы должны были бы потерять одинаковое количество воды, чего нет на самом деле. Оказалось, что в изомолярных растворах в условиях равновесия мышцы теряют разное количество воды. По водоотнимающей силе испытанные вещества расположились в следующий ряд: мочевина < глицерин < аланин < глюкоза и галактоза < сахароза и лактоза < декстрин < гуммиарабик и яичный альбумин. Из этого ряда видно, что способность веществ уменьшать объем мышцы растет с увеличением их молекулярной массы. Это противоречит требованиям мембранной теории. Кроме того, в растворах мочевины и глицерина, заведомо легко проникающих в клетки, мышцы в равновесном состоянии совсем не должны были бы уменьшить свой объем, однако в 1 М растворе мочевины они теряют 18 % воды. В растворах аланина и сахаров, которые, казалось бы, не проникают в мышцы, последние должны были бы уменьшить объем на одинаковую величину, но этого не получается. Таким образом, Д. Н. Насонов и Э. И. Айзенберг (1937) установили, что в растворах сахаров мышцы теряют воды в 2.5 раза меньше, чем того требует осмотическая теория.

В опытах Насонова и Айзенберг растворы крупномолекулярных веществ (декстрин, гуммиарабик и альбумин) отнимали от мышц воды во много раз больше, чем того требует осмотическая теория. Наличием связанной воды в клетках это явление объяснить уже никак нельзя, так как поправку на осмотически инертный объем

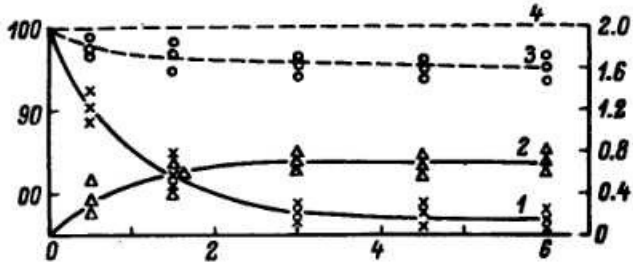



Рис. 5. Изменение во времени содержания воды и галактозы в эритроцитах кролика, помещенных в 2%-ный раствор галактозы, приготовленный на растворе Рингера (по: Трошин, 1953б).

*1* — убыль воды в эритроцитах, *2* — поглощение галактозы эритроцитами, *3* — убыль галактозы в среде, *4* — исходное содержание воды в клетке. *По оси абсцисс* — длительность пребывания эритроцитов в растворе, часы; *по оси ординат*: *слева* — содержание воды, % к контролю, *справа* — концентрация галактозы, %.

вводят в том случае, если клетки теряют меньше воды, чем это следует по осмотическому закону.

На основании полученных данных Насонов и Айзенберг (1937) пришли к выводу, что «одинаковое отнятие воды в равнообъемных концентрациях возможно только тогда, когда растворенное вещество проникает внутрь мышцы» (с. 183).

Правоту этого положения можно было доказать экспериментально, если сравнить между собой во времени дегидратацию клеток и поглощение ими веществ, вызывающих эту дегидратацию. Для этого мною было поставлено несколько серий опытов, в которых сравнивалось во времени поступление вещества в клетки с изменением количества воды в них (Трошин, 1953а, 1953б).

В первой группе опытов определялось изменение объемов эритроцитов кролика в растворах галактозы и поступление этого сахара в клетки. Все растворы галактозы готовили на растворе Рингера. На рис. 5 показано изменение объема эритроцитов в 2 %-ном растворе галактозы и поступление ее в клетки во времени; видно, что по мере проникновения галактозы внутрь эритроцитов одновременно имеет место уменьшение количества воды в них. Через 3 ч наступает полное диффузионное равновесие между галактозой, проникшей в эритроциты, и галактозой, находящейся во внешнем растворе. К этому же сроку наступает и полное водное равновесие между клеткой и средой.

Таким образом, за распределение воды между клетками и средой ответственны не полупроницаемая клеточная мембрана, а гидратация коллоидов протоплазмы и изменение этой гидратации в результате проникновения веществ внутрь клетки.

## ПРОНИЦАЕМОСТЬ КЛЕТОК ДЛЯ ВОДЫ

Клетки хорошо проницаемы для воды, скорость ее проникновения значительно выше, чем других веществ (кроме растворенных в среде газов). О скорости проникновения воды в клетки чаще всего судят по скорости изменения объема клетки в гипо- или гипертонических растворах веществ, не проникающих или плохо проникающих в клетки, т. е. по скорости отбухания или набухания. Такие данные, взятые мною из работ ряда авторов, приведены в табл. 1; видно, что коэффициенты проницаемости воды для различных клеток отличаются друг от друга в десятки и сотни раз.

Проницаемость клеток для воды изучается и с помощью изотопного метода с использованием либо тяжелой дейтериевой воды ($D_2O$), либо радиоактивной тритиевой ($T_2O$) без нарушения осмотического равновесия. Скорость движения воды в клетки или из клетки по осмотическому градиенту, определяемая по скорости изменения их объема, больше, чем при диффузионном обмене, обнаруживаемом изотопной методикой при постоянном объеме клеток (табл. 2).

Диффузионная проницаемость эритроцитов человека и их теней

Таблица 1

**Проницаемость клеток для воды по данным осмотических опытов**

| Объект исследования | $P$ | Литературный источник |
|---|---|---|
| **Простейшие** | | |
| *Amoeba proteus* | 0.026—0.031 | Mast, Fowler, 1935 |
| *Pelomyxa carolinensis* | 0.023 | Belda, 1943 |
| *Gregarina* | 0.2 | Adcock, 1940 |
| **Неоплодотворенные яйца морских животных** | | |
| *Arbacia punctulata* | 0.10—0.17 | Lucké et al., 1931, 1939; Lucké, Ricea, 1941 |
| *Cumingia telenoides* | 0.41—0.46 | Тот же |
| *Ostrea virginica* | 0.60—0.70 | » » |
| **Клетки растений** | | |
| *Fucus vesiculosus* | 0.13—0.19 | Resühr, 1935 |
| *Allium cepa* | 0.35 | Levitt et al., 1936 |
| *Majanthemum bifolium* | 0.06—0.38 | Seeman, 1950a, 1950b |
| *Salvinia natans* | 0.37—0.51 | Тот же |
| **Клетки млекопитающих** | | |
| Фибробласты мыши, цыпленка и крысы | 0.4—1.0 | Brues, Masters, 1936 |
| Лейкоциты кролика | 0.3 | Shapiro, Parpart, 1937 |
| Лейкоциты человека | 1.3 | Тот же |
| Эритроциты быка | 2.5 | Jacobs, 1932 |
| Эритроциты человека | 3.0 | Тот же |

**Примечание.** Константы проницаемости ($P$) приводятся за 1 мин через 1 мкм$^2$ поверхности при разности осмотического давления внутри и снаружи клетки 1 атм.

Таблица 2

**Проницаемость (мкмоль на 1 л клеточной воды за 1 с) некоторых клеток для воды, определяемая разными методами (по: Harris, 1960)**

| Объект исследования | Осмотический метод | Изотопный метод |
|---|---|---|
| Амеба | 0.37 | 0.23 |
| Яйцеклетки лягушки | 1.30 | 0.75 |
| Эритроциты человека | 139.0 | 58.0 |
| Эритроциты быка | 152.0 | 51.0 |
| Эритроциты собаки | 400.0 | 63.0 |

для воды при 25 °с равна $2.4 \times 10^{-3}$ и $2.9 \times 10^{-3}$ см/с соответственно (Brahm, 1982).

Подробно изучена проницаемость для воды клеток гепатомы Новикова (Polefka et al., 1981a, 1981b). Прескотт и Мезиа (Prescott, Mazia, 1954) показали, что вода как цельной *Amoeba proteus*, так и ее безъядерных и ядерных фрагментов обменивается на тяжелую воду среды на 81—92 %, причем более 99 % этой воды обменивается на тяжелую воду среды за первые 14 мин. С такой же скоростью проникает тяжелая вода в гигантскую амебу *Chaos chaos* (Pigon, Zevthen, 1951).

Брукс (Brooks, 1935) и Парпарт (Parpart, 1935) изучали проницаемость эритроцитов для тяжелой воды. По данным этих авторов, тяжелая вода проникает в эритроциты быка и крысы со значительно меньшей скоростью, чем обычная вода. Однако, по наблюдениям Люке и Гарвея (Lucké, Harvey, 1935), $D_2O$ и $H_2O$ проникают в яйцеклетки морского ежа с одинаковой скоростью. Проницаемость оболочки клеточных ядер и тонопласта вакуолей растительных клеток для воды такая же высокая, как и самих клеток (Huber, Höfler, 1930; Beck, Shapiro, 1936; Höfler, 1950).

Вайнштейн с соавторами (Weinstein et al., 1981) показал, что транспорт воды из просвета кишечника в кровь идет против осмотического градиента. Механизм этого процесса еще не выяснен.

В зависимости от физиологического состояния проницаемость клеток для воды сильно меняется. Клетки могут в больших количествах поглощать воду при действии на них некоторых ферментативных ядов, понижения температуры и ряда других факторов и вновь терять воду при помещении их в нормальные условия (Lovtrup, Mild, 1981; Cheung et al., 1982; Crinstein et al., 1982a, 1982b).

В норме количество воды в клетках животных поддерживается константным благодаря работе специальных систем организма, обеспечивающих постоянство осмотического давления тканевой жидкости и плазмы крови. У животных клеток стенки эластичны, и концентрация внутри- и внеклеточной жидкости обычно изоосмотична. Почти у всех пресноводных и наземных растений, имеющих клетки с твердыми оболочками из клетчатки, внутриклеточная концентрация веществ больше их концентрации в тканевой жид-

кости, поэтому вода стремится внутрь клетки и обусловливает тургор, играющий для жизни растений важную роль. У растений пустынь разница осмотических давлений содержимого клетки и окружающей жидкости достигает иногда 50 атм.

Таким образом, вода поступает в клетки пассивно по осмотическому градиенту. Ни у одного животного пока не найдено образования, способного к активной секреции воды и к транспорту молекул воды против осмотического градиента. У некоторых одноклеточных, живущих в пресной воде, ее избыток, поступающий в организм по осмотическому градиенту, непрерывно удаляется с помощью особого органоида — пульсирующей вакуоли. Благодаря этому осмотическое давление внутри клетки постоянно поддерживается на более высоком уровне по сравнению с давлением среды. Это активный процесс, протекающий с затратой энергии.

## Глава II

# МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ПРОСТРАНСТВА

Для изучения проницаемости клеток, входящих в состав органов и тканей, а также для изучения распределения веществ между этими клетками и омывающей их жидкостью определение размеров межклеточных пространств, или как их еще часто называют «тканевых пространств», имеет большое, а подчас и решающее значение. Впервые межклеточное пространство мышц было измерено Германом (Hermann, 1888) по разности между объемом мышцы и суммарным объемом мышечных волокон.

В настоящее время величину межклеточных пространств часто определяют по распределению некоторых веществ между тканью (или органом) и окружающей жидкостью. Если вещество не проникает в клетки, а находится лишь в межклеточных пространствах, то отношение его концентрации, вычисленной на объем всей ткани, к концентрации в среде даст величину, показывающую, во сколько раз тканевое пространство меньше объема ткани в целом.

Считается, что межклеточные пространства содержат жидкость, представляющую собой ультрафильтрат сыворотки. В табл. 3 приводятся данные, касающиеся минерального состава кровяной сыворотки человека и ее ультрафильтрата. Из них видно, что по минеральному составу эти жидкости, за некоторым исключением, мало чем отличаются друг от друга.

Водное межклеточное пространство тканей Мэнери, Бэйль и Хедж (Manery, Bale, 1941; Manery, Haege, 1941) предложили определять по распределению не проникающих в клетки ионов (мл воды на 100 г свежей ткани):

$$(H_2O)_{E\ \text{анона}} = \frac{\text{мэкв анона на 1 кг ткани}}{\text{мэкв анона на 1 л плазмы}} \times 0.95 \cdot 0.93 \cdot 100,$$

$$(H_2O)_{E\ \text{катиона}} = \frac{\text{мэкв катиона на 1 кг ткани}}{\text{мэкв катиона на 1 л плазмы}} \frac{0.93}{0.95} \cdot 100,$$

где $(H_2O)_E$ — межклеточное водное пространство, 0.95 — коэффициент Гиббса—Доннана, 0.93 — поправка на содержание воды в плазме. В случае применения радиоактивных веществ в формулы подставляются вместо концентраций ионов количество импульсов на единицу массы ткани и плазмы в единицу времени.

Не проникающим в мышечные волокна ионом в то время считали хлор на основании малых его концентраций в мышце по сравнению с концентрациями в окружающей среде и быстрого вы-

Таблица 3

**Минеральный состав (мг/100 мл) сыворотки крови человека и ее ультрафильтрата (по: Капланский, 1938)**

| Среда | Na | K | Ca | Mg | Cl | P | S |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Сыворотка крови | 250—350 | 16—22 | 9.4—13.2 | 1.8—3.9 | 320—400 | 1.8—4.7 | 2.0—4.0 |
| Ультрафильтрат сыворотки | 250—350 | 16—22 | 4.0—6.0 | 0.8—1.8 | 350—450 | 1.8—4.7 | 2.0—4.0 |

хода иона хлора из ткани в раствор, не содержащий этого иона (Peters, 1935; Hastings, Eichelberger, 1937; Кометиани и др., 1946; Эпштейн, 1950, и др.).

Бойль с соавторами (Boyle et al., 1941) определял межклеточное пространство портняжных мышц лягушки по распределению ряда веществ. Эти авторы исходили из следующих представлений: если бы ионы хлора, натрия, магния и некоторые другие, а также инулин в мышечные волокна не проникали, то, помещая мышцы на определенные сроки в растворы этих веществ, можно было бы получить во всех случаях одинаковый по величине коэффициент распределения, который говорил бы о размере тканевого пространства. Однако оказалось, что «магнезиальное», «хлорное» и «инулиновое» межклеточные пространства отличаются друг от друга. «Магнезиальное» и «инулиновое» пространства равны 9.6 и 9.2 %, а «хлорное» — 12—13 %. Из этого следует, что истинная величина межклеточного пространства равна примерно 10 % и что часть хлора и других ионов проникает не только в тканевое пространство, но и внутрь мышечных волокон.

Я. А. Эпштейн (1950) считал, что весь хлор находится внеклеточно. Он определил, что межклеточное пространство по этому аниону для мозговой ткани белых крыс и морских свинок равно 37—38 % от объема ткани. По данным Мэнери, Гастингса и Бейля (Manery, Hastings, 1939; Manery, Bale, 1941), межклеточные пространства различных тканей и органов крыс и кроликов колеблются в очень широких пределах — 11—35 % от всей массы ткани. Межклеточное пространство диафрагмы крысы равно 8—9 %, а прямой мышцы живота лягушки — 14 % от массы ткани (Ling, Kramash, 1967). По определениям Ди и Кернана (Dee, Kernan, 1963), «инулиновое» пространство скелетных мышц лягушки (*Rana pipiens*) равно 16.3 мл на 100 г сырой массы; воды в мышцах 80 %, внеклеточной — 16 %, а внутриклеточной — 64 %, 6 мэкв натрия находится в саркоплазме.

Величину межклеточного пространства, определяемую по распределению хлора, надо считать очень сильно преувеличенной, так как многими авторами было показано, что ионы хлора быстро проникают в клетки и в норме постоянно присутствуют в них.

В табл. 4 приводятся данные ряда авторов, определявших межклеточные пространства различных тканей животных по величине коэффициента распределения некоторых веществ между тканью и плазмой крови или между изолированными тканями и искус-

Таблица 4

**Внеклеточное пространство некоторых животных тканей (в % от свежей массы ткани, или в мл воды на 100 г свежей ткани)**

| Ткань | Вещество, по которому определено пространство | Величина пространства | Литературный источник |
|---|---|---|---|
| Портняжные мышцы лягушки | Ионы хлора | 14.7 | Fenn et al., 1935b |
| | То же | 17.7 | Кометиани и др., 1946 |
| | Инулин | 12.5 | Desmedt, 1953 |
| Портняжные мышцы жабы | Сахароза | 26.5 | Tasker et al., 1959 |
| | Инулин | 24.8 | Тот же |
| | Альбумин | 21.9 | » » |
| Длинная отводящая мышца четвертого пальца лягушки | Инулин | 10.0 | Keynes, 1954 |
| Прямая брюшная мышца лягушки | Ионы хлора | 23.0 | Кометиани и др., 1946 |
| Икроножная мышца лягушки | То же | 12.6 | Тот же |
| | Сахароза 1%-ная | 32.7 | Камнев, 1938 |
| | Сахароза 4%-ная | 28.4 | Тот же |
| | Галактоза 2%-ная | 42.1 | » » |
| Гладкая мышца живота лягушки | Инулин | 27.8 | Bozler, Lavine, 1958 |
| | Сахароза | 34.0 | Тот же |
| | Фруктоза | 42.3 | » » |
| Портняжные мышцы: | | | |
| крысы | Ионы хлора | 14.5 | Winter, 1934 |
| собаки | То же | 15.5 | Тот же |
| морской свинки | » » | 15.5 | » » |
| кошки | » » | 12.5 | » » |
| цыпленка | » » | 22.4 | » » |
| Изолированная мышца диафрагмы крысы | Инулин | 26 | Greese, 1954 |
| | То же | 14 | Randle, Smith, 1958a, 1958b |
| | Тиосульфат | 21—25 | Тот же |
| | То же | 20 | Kipnis, Cori, 1957 |
| | Инулин | 19 | Norman et al., 1959 |
| | Сахароза | 30 | Lester, Hechter, 1959 |
| | Маннит | 11 | Тот же |
| Изолированные ткани эвисцерированных и нефрэктомированных крыс: | | | |
| диафрагма | То же | 20 | Park et al., 1957 |
| сердце | » » | 22 | Тот же |
| икроножная мышца | » » | 16 | » » |
| мозг | » » | 3 | » » |
| Мышцы сердца крысы (перфузированные) | Инулин | 30.5 | Fisher, Lindsay, 1956 |
| | Сорбит | 37.8 | Тот же |
| | То же | 35.6 | Morgan et al., 1959 |
| Правое предсердие крыс | Инулин | 24.8 | Barclay et al., 1959 |
| | Сахароза | 32.9 | Тот же |
| Левое предсердие | Инулин | 21.3 | » » |
| | Сахароза | 25.8 | » » |
| Правый желудочек | Инулин | 15.1 | » » |
| Левый желудочек | Сахароза | 22.4 | » » |
| | Инулин | 9.1 | » » |
| | Сахароза | 19.5 | » » |

Таблица 4 (*продолжение*)

| Ткань | Вещество, по которому определено пространство | Величина пространства | Литературный источник |
|---|---|---|---|
| Корковое вещество почек кролика (срез) | Раффиноза | 33 | Krane, Crane, 1959 |
| Внеклеточное пространство нефрэктомированных крыс: | | | |
| тело | То же | 20 | Helmreich, Cori, 1957 |
| скелетные мышцы | » » | 18 | Тот же |
| Внеклеточное пространство тела кролика: | | | |
| в норме | Глюкоза $^{14}C$ | 31 | Wick et al., 1950 |
| после эвисцерации | То же | 26 | Тот же |
| после эвисцерации и нефрэктомии | » » | 27 | » » |

ственными растворами, заменяющими плазму крови. Из этих данных видно, что межклеточные пространства разных тканей очень сильно отличаются друг от друга по своей величине. Кроме того, для одной и той же ткани пространства, определенные по инулину, сахарозе, манниту, сорбиту, по ионам хлора и другим веществам, разные, однако они не сильно отличаются друг от друга. Наименьшее межклеточное пространство находится с помощью инулина; если он действительно заполняет только межклеточные пространства, то все другие вещества, приведенные в табл. 4, должны проникать внутрь клеток.

По-видимому, «инулиновое» пространство ближе всего к истинной величине межклеточного пространства ткани, но и оно, как показал Котлов (Cotlove, 1952, 1954) может быть несколько выше истинной величины, так как инулин способен медленно проникать в клетки (Tasker et al., 1959).

Котлов вводил в кровь крыс инулин и сахарозу и поддерживал концентрацию этих веществ в плазме длительное время постоянной путем повторного введения. Через определенные промежутки времени определялась концентрация инулина, сахарозы и хлора в скелетных мышцах и в плазме крови (табл. 5). Сходные данные приводятся в работах ряда авторов (Nichols et al., 1953; Walser et al., 1954), употреблявших такую же методику в опытах с собаками.

Данные Котлова говорят о том, что «хлорное» пространство скелетных мышц крысы равно примерно 12 %. Этот автор установил, что пространство инулина и сахарозы состоит из двух отделов: $^4/_5$ этого пространства заполняется очень быстро, а $^1/_5$ — очень медленно. Медленно заполняющаяся инулином и сахарозой часть пространства не принадлежит межклеточному пространству. Если предположить, что максимальное «инулиновое» и «сахарозное» пространства мышцы равны «хлорному» пространству, то истинное межклеточное пространство по инулину или по сахарозе

Таблица 5

**Изменение во времени «инулинового», «сахарозного» и «хлорного» пространств (мл воды на 1 кг свежей массы ткани) в скелетных мышцах крысы (по: Cotlove, 1954)**

| Время от начала введения вещества, ч | «Сахарозное» пространство, $V_c$ | «Хлорное» пространство, $V_x$ | $V_c/V_x$ |
|---|---|---|---|
| | Инулин | | |
| 1 | 95±2.7 | 118±3.1 | 0.81±0.017 |
| 2 | 91±1.7 | 113±1.9 | 0.80±0.011 |
| 6 | 92±4.1 | 110±1.9 | 0.85±0.028 |
| 15 | 101±4.2 | 110±3.3 | 0.91±0.016 |
| 15 | 93±2.4 | 97±2.5 | 0.97±0.029 |
| 15 | 115±7.1 | 125±4.1 | 0.92±0.033 |
| Среднее для 15 ч | 106±3.9 | 114±3.1 | 0.93±0.017 |
| | Сахароза | | |
| 2 | 98±5.1 | 115±4.8 | 0.85±0.021 |
| 6 | 98±3.2 | 115±3.7 | 0.86±0.019 |
| 15 | 110±5.0 | 119±3.9 | 0.93±0.036 |
| 45 | 110±5.0 | 114±3.4 | 0.98±0.057 |

будет на 20 % меньше, чем по хлору, т. е. около 9.6 % от сырой массы ткани.

Джонсон (Johnson, 1955) с помощью радиоактивных $^{24}Na$, сахарозы-$^{14}C$ и сульфита-$^{35}S$ нашел межклеточное пространство изолированных мышц лягушки, которое оказалось необычно большим — около 40 % от массы мышцы. Несомненно, автор имел дело с веществами, проникающими в мышечные волокна. Мною (Трошин, 1957) также с помощью $^{24}Na$ было найдено межклеточное пространство этой мышцы, равное 9.5 %. Эта величина межклеточного пространства портняжной мышцы лягушки ниже той, которую приводит Конвей (Conway, 1957), а именно 12.7 % воды на 100 г сырой массы ткани.

Таскер с соавторами (Tasker et al., 1959) показал, что величина межклеточного пространства портняжных мышц жабы (*Bufo*

Таблица 6

**Распределение непроникающих сахаров между мышцами лягушки и средой (по: Виноградова и др., 1968б)**

| Вещество | Величина доступного пространства, % от объема мышцы | |
|---|---|---|
| | портняжной | икроножной |
| Инулин | 19.0±0.6 | 10.0±1.6 |
| Раффиноза | 22.0±0.5 | 16.0±0.8 |
| Сахароза | 24.0±0.6 | 17.0±0.6 |
| Фруктоза | 25.0±0.6 | 19.0±1.4 |

Примечание. Результаты представляют собой для портняжных мышц среднее из девяти опытов, для икроножных — из восьми.

*marinus*) сильно варьирует в зависимости от сезона года, значительно изменяется от партии к партии животных, но почти одинакова для парных мышц одного животного.

Межклеточные пространства портняжных мышц лягушки, определенные по распределению инулина в разное время года, оказались разными (Виноградова, 1967). Так, средняя величина «инулинового» пространства для этих мышц за период с ноября по февраль равна 18.0 %±0.4 %, и в июне—августе — 22.0 %± ±0.6 % (Виноградова и др., 1968б). Межклеточные пространства, измеренные по распределению непроникающих сахаров (табл. 6), оказались также разными для разных веществ (Виноградова и др., 1968а).

Глава III

# ПРОНИЦАЕМОСТЬ КЛЕТОК ДЛЯ НЕЭЛЕКТРОЛИТОВ

В обширную группу неэлектролитов входят вещества, обладающие самыми разнообразными химическими и физико-химическими свойствами. Среди неэлектролитов есть проникающие в клетку очень быстро (растворенные в воде газы, спирты), а также и практически в клетку не проникающие (инулин, трисахариды).

К неэлектролитам относятся углеводы, большая и разнообразная группа сахаров, играющих исключительно важную роль в клеточном метаболизме. Проницаемость разнообразных клеток для этих веществ изучалась и изучается очень тщательно, особенно в связи с выяснением механизма действия инсулина — гормона, принимающего участие в регуляции углеводного обмена.

## ПРОНИЦАЕМОСТЬ КЛЕТОК ДЛЯ САХАРОВ

**Эритроциты.** Многими исследователями, изучавшими в прошлом проницаемость клеток для сахаров при помощи осмотического метода, был сделан вывод, что пентозы, гексозы, дисахариды и полисахариды совершенно не проникают в эритроциты большинства животных. Однако некоторые авторы, применявшие для этих целей химический метод, пришли к противоположному заключению. Так, Рона, Михаэлис и Дюблин (Rona, Michaelis, 1909; Rona, Döblin, 1911) при помощи химического анализа обнаружили, что добавленная к крови человека глюкоза распределяется в опытах in vitro между форменными элементами и плазмой. С тех пор было проведено множество работ с целью изучения проницаемости эритроцитов различных животных химическим методом. В них было показано, что эритроциты самых разнообразных животных и человека проницаемы для пентоз и гексоз. Эритроциты человека и некоторых животных проницаемы также для дисахаридов и для полисахаридов.

При изучении клеточной проницаемости ее мерой часто служит коэффициент распределения вещества между клеткой и средой ($Q$), равный отношению концентрации вещества в клетке к его концентрации в среде. Если величина $Q$ для одного вещества за определенный промежуток времени достигает большей величины, чем за то же время для другого, то это дает право говорить, что проницаемость клетки для первого больше, чем для второго. Если коэффициент распределения $Q$ за какое-то

время достигает единицы, то часто говорят о «полной проницаемости» клеток.

Из старых работ прежде всего следует остановиться на опытах Мазинга (Masing, 1913, 1914a, 1914b). Химическим методом при самых разнообразных условиях ему не удалось обнаружить проникновение виноградного сахара в эритроциты гуся, кролика, свиньи и барана. Эритроциты быка и собаки проницаемы для этого сахара лишь в небольшой степени, а в эритроциты человека этот сахар проникает очень быстро: в 0.2—0.8 %-ных растворах виноградного сахара за 15—20 мин устанавливается диффузионное равновесие, причем $Q$ за это время достигает величины 0.6—0.7 (с увеличением концентрации сахара в среде $Q$ уменьшается).

В табл. 7 приведены данные Сомоги (Somogyi, 1933) и Сведберга (Svedberg, 1933) о распределении глюкозы между эритроцитами и плазмой у ряда животных и человека. Они свидетельствуют о том, что в условиях стационарного равновесия не достигается равенства концентраций сахара в эритроцитах и окружающей их среде. Об этом же свидетельствуют и результаты работ В. А. Энгельгардта и А. И. Колотиловой (1936; Колотилова, 1937; Колотилова, Энгельгардт, 1937). Они показали, что глюкоза проникает в отмытые раствором Рингера эритроциты человека, кролика и кошки и почти не проникает в клетки крови свиньи. Скорости проникновения глюкозы в эритроциты человека и кролика резко отличались друг от друга. Диффузия сахара в клетки крови человека из раствора Рингера, содержащего 0.2 % глюкозы, при выключенном гликолизе заканчивалась через 10—15 мин. За это время содержание ее в клетке достигало 80 % от наружной концентрации. Диффузионное равновесие для эритроцитов кролика наступало только через 2—5 ч, и концентрация глюкозы в эритроцитах была в два раза меньше, чем в среде, т. е. $Q = 0.5$. В этих же работах была установлена обратимость процесса поглощения углеводов эритроцитами: проникший в эритроциты сахар примерно с такой же скоростью выходит наружу, если эти клетки поместить в солевой раствор без сахара.

Таблица 7

**Распределение глюкозы ($Q$) между эритроцитами и сывороткой у некоторых видов животных и человека**

| Объект исследования | по: Somogyi, 1933 | по: Svedberg, 1933 | Объект исследования | по: Somogyi, 1933 | по: Svedberg, 1933 |
|---|---|---|---|---|---|
| Бык | 0.18 | 0.26 | Человек | 0.80 | — |
| Теленок | 0.36 | — | Морской окунь | — | 0.41 |
| Лошадь | — | 0.27 | Сайра | — | 0.12 |
| Баран | 0.16 | 0.11 | Морской черт | — | 0.88 |
| Собака | 0.23 | 0.21 | Морская собака | — | 0.57 |
| Кошка | 0.28 | — | Голубь | — | 0.14 |
| Кролик | 0.29 | 0.15 | Нутрия | — | 0.23 |
| Морская свинка | 0.33 | 0.23 | Дельфин | — | 0.55 |
| Обезьяна | 0.82 | 0.54 | | | |

Таблица 8

**Распределение сахаров между плазмой и эритроцитами при их введении в кровь крысам (по: Helmreich, Cori, 1957)**

| Вещество | Время после введения, мин | Концентрация сахара, мг/100 мл | | Объем эритроцитов, % от объема цельной крови | Концентрация сахара в эритроцитах, мг/100 мл ($C_c$) | $Q=C_c/C_s$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | плазма, $C_s$ | цельная кровь | | | |
| *D*-ксилоза | 40 | 249 | 196 | 41.7 | 57.5 | 0.20 |
| *D*-арабиноза | 120 | 222 | 166 | 41.7 | 88.0 | 0.40 |
| *D*-ксилоза | 180 | 174 | 140 | 41.7 | 93.5 | 0.54 |
| *D*-раффиноза | 120 | 532 | 256 | 41.8 | 0.0 | — |

Интересные результаты были получены Гелмрейхом и Кори (Helmreich, Cori, 1957) в опытах с крысами, в кровь которым вводились арабиноза, ксилоза и раффиноза. Последняя, как было показано этими авторами, в эритроциты не проникает (табл. 8).

Помимо приведенных выше литературных данных, существует большое число работ, которые также свидетельствуют о том, что в состоянии диффузионного равновесия при выключенном гликолизе концентрация сахара внутри эритроцита не равна его концентрации в окружающей жидкости — в эритроцитах в громадном большинстве случаев концентрация сахара меньше, чем в среде. Многие исследователи отмечали, что с увеличением концентрации сахара в среде процент его поглощения клетками уменьшается. Подобные результаты были получены мною при изучении распределения галактозы между эритроцитами кролика и средой (Трошин, 1951б). Опыты ставились на отмытых рингеровским раствором эритроцитах. Количество сахара, проникшего в эритроциты, вычислялось по убыли его в среде. Как показывают кривые на рис. 6, диффузионное равновесие в распределении сахара между клетками и внешним раствором наступает через 2.5—3 ч. При исходной концентрации галактозы в среде 0.02 % равновесие характеризуется более высоким содержанием сахара в эритроцитах по сравнению со средой ($Q>1$), а при 0.5 %-ной концентрации сахара в среде его внутриклеточное содержание ниже, чем в среде ($Q<1$).

Результаты экспериментов с использованием различных концентраций галактозы в среде представлены в табл. 9. Они говорят о том, что по мере увеличения концентрации галактозы в окружающем растворе процент поглощения ее эритроцитами уменьшается и концентрация сахара в эритроцитах (рассчитанная на объем клеток или на воду, содержащуюся в них) может быть и меньше, и больше концентрации этого сахара во внешней равновесной жидкости (см. последнюю графу табл. 9). Зависимость величины поглощения галактозы эритроцитами от концентрации ее в среде наглядно отражает кривая изменения $Q$ в зависимости от концентрации сахара в растворе $C_s$ (рис. 7). Если бы галактоза не адсорбировалась содержимым эритроцитов и растворимость ее в воде этих клеток была такая же, как в воде окружающей

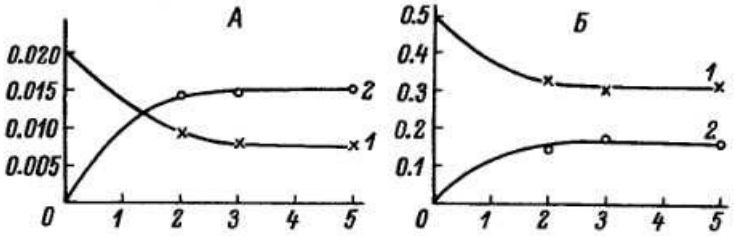



Рис. 6. Убыль галактозы в среде и поглощение ее эритроцитами кролика во времени (по: Трошин, 1956).

Исходная концентрация галактозы в среде: *А* — 0.02 %, *Б* — 0.05 %. *1* — убыль галактозы в среде, *2* — поглощение галактозы эритроцитами. *По оси абсцисс* — длительность инкубации, часы; *по оси ординат* — концентрация галактозы, %.

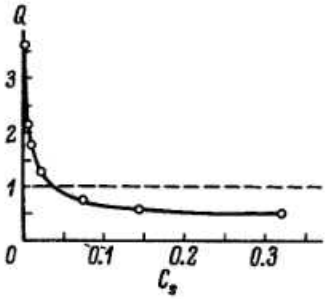
жидкости, мы получили бы величину $Q$, на всем протяжении испытанных концентраций равную единице (рис. 7, *штриховая линия*). В действительности же изменение величины $Q$ оказалось более сложным и обусловленным тем, что распределение галактозы складывается из двух процессов — адсорбции сахара коллоидами эритроцитов и растворения его в воде клеток. Какое количество сахара в эритроцитах приходится на долю адсорбированного и какое на долю растворенного — можно определить графическим путем.

На рис. 8 (см. также табл. 8) показана зависимость концентрации галактозы в эритроцитах, $C_c$ (в % от количества воды в клетках) от концентрации этого сахара в среде ($C_s$). Экспериментальная кривая *2* на этом рисунке может быть разложена на две составляющие (кривые *3* и *4*). Одна из них (кривая *3*) отражает прямолинейную зависимость количества растворенного сахара в клетках ($C$) от концентрации его в среде ($C_s$) и отвечает закону распределения Генри: $C = KC_s$, где $K$ — коэффициент пропорциональности. Вторая компонента (кривая *4*) отражает зависимость количества адсорбированного в клетках сахара ($A$)

Таблица 9

**Количество адсорбированной и растворенной галактозы в эритроцитах кролика при различных ее концентрациях в равновесной жидкости (г на 100 мл воды)**

| Количество воды в эритроцитах, % | Концентрация галактозы | | Количество в эритроцитах галактозы | | $Q = C_c/C_s$ |
|---|---|---|---|---|---|
| | в среде, $C_s$ | в эритроцитах, $C_c$ | растворенной, $C = 0.42C_s$ | адсорбированной, $A = C_c - C$ | |
| 65 | 0.003 | 0.011 | 0.001 | 0.010 | 3.67 |
| 66 | 0.007 | 0.015 | 0.003 | 0.012 | 2.14 |
| 65 | 0.015 | 0.026 | 0.006 | 0.020 | 1.74 |
| 65 | 0.032 | 0.041 | 0.013 | 0.028 | 1.29 |
| 64 | 0.071 | 0.056 | 0.029 | 0.027 | 0.77 |
| 64 | 0.148 | 0.087 | 0.060 | 0.027 | 0.58 |
| 65 | 0.322 | 0.159 | 0.132 | 0.027 | 0.47 |



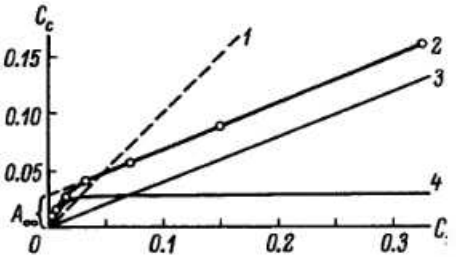




Рис. 7. Зависимость коэффициента распределения ($Q$) галактозы между эритроцитами кролика и средой от внешней концентрации ($C_s$, %) сахара (по: Трошин, 1956).

Рис. 8. Зависимость концентрации галактозы в эритроцитах кролика от концентрации сахара в среде (по: Трошин, 1956).

*1* — биссектриса, *2* — экспериментальная кривая, *3* — линейная компонента экспериментальной кривой, *4* — адсорбированная фракция сахара, $A_\infty$ — предел адсорбции сахара эритроцитами. *По оси абсцисс* — концентрация галактозы в среде, $C_s$, %; *по оси ординат* — внутриклеточная концентрация галактозы, $C_c$, % от количества воды в клетках.

от его концентрации в среде и описывается типичной изотермой адсорбции Лангмюра:

$$A = A_\infty \frac{KC_s}{KC_s + a},$$

где $A_\infty$ — предел адсорбции, $a$ — константа крутизны изотермы адсорбции. Суммарная концентрация сахара в клетке $C_c = C + A$ и находится по уравнению:

$$C_c = KC_s \left(1 + \frac{A_\infty}{KC_s + a}\right).$$

При больших значениях $KC_s$, когда достигается предел адсорбции, уравнение может быть записано в более простой форме: $C_c = KC_s + A_\infty$. Все константы уравнения легко определяются по кривым на рис. 8. Коэффициент пропорциональности $K$ находится по кривой *3*, т. е. $K = C/C_s$. Предел адсорбции $A_\infty$ равен отрезку, отсекаемому на ординате, константа $a$ — концентрации растворенного сахара в клетке, при которой $A = 0.5A_\infty$. В нашем случае $K = 0.42$, т. е. в воде клеток галактоза на 58 % растворяется хуже, чем в воде окружающего раствора, $A_\infty = 0.028$ % (на 100 мл внутриклеточной воды) и $a = 0.002$ % растворенной в клетке галактозы. Эти данные позволяют определить, сколько галактозы в эритроцитах находится в растворенном состоянии и сколько в адсорбированном (подробнее см.: Трошин, 1956, 1966). Экспериментально полученные и вычисленные количества растворенной и адсорбированной галактозы показывают, как велика доля адсорбированного сахара в клетке по сравнению

с растворенным при небольших концентрациях его в среде и как она уменьшается по мере увеличения этой концентрации (табл. 9).

Проницаемость эритроцитов для сахаров нельзя рассматривать только как процесс диффузии, подчиняющийся закону Фика; существует специфическая транспортная система, обеспечивающая перенос молекул сахара из среды в клетку. Об этом свидетельствуют данные очень многих работ (Wilbrand et al., 1947; Le Fevre, 1948, 1953, 1955; Le Fevre, Davies, 1951; Le Fevre, Le Fevre, 1952; Rosenberg, Wilbrandt, 1952; Widdas, 1952, 1953a, 1953b, 1954a; Stein, 1967).

Вильбрандт (Wilbrandt, 1956) вывел следующее уравнение, отражающее зависимость скорости транспорта веществ через клеточную мембрану от их концентрации и сродства к переносчикам:

$$V = DC\frac{K(S_1 - S_2)}{(S_1 + K)\ (S_2 + K)},$$

где $V$ — скорость проникновения (количество субстрата, проникающего за единицу времени через единицу поверхности клетки), $D$ — константа диффузии комплекса субстрата с переносчиком в мембране, $C$ — общая концентрация переносчика, $K$ — константа диссоциации комплекса субстрата с переносчиком, $S_1$ и $S_2$ — концентрации субстрата снаружи и внутри клетки.

При малых концентрациях субстрата в среде, когда $S_1$ и $S_2$ меньше $K$, скорость транспорта обратно пропорциональна константе диссоциации $K$:

$$V = \frac{DC}{K}\ (S_1 - S_2),$$

а при высоких концентрациях, когда $S_1$ и $S_2$ больше $K$, скорость транспорта прямо пропорциональна $K$:

$$V = KDC\frac{S_1 - S_2}{S_1 S_2}.$$

Действительно, Вильбрандт обнаружил, что при низких концентрациях сахара́ по их скорости проникновения в эритроциты располагаются в одном порядке, а при высоких — в обратном. Так, при концентрации сахаров в среде 0.066 моль/л этот ряд имеет следующий вид: фруктоза < сорбоза < арабиноза < галактоза < манноза = ксилоза < глюкоза; при концентрации 1.5 моль/л порядок меняется: глюкоза < манноза < галактоза < фруктоза < < ксилоза < арабиноза < сорбоза.

О существовании специфической транспортной системы для проникающих в эритроциты сахаров говорит эффект насыщения потока по мере увеличения концентрации сахара в среде (рис. 9).

Лефевр (Le Fevre, 1962) определил значения констант транспорта различных сахаров для эритроцитов человека и пришел к выводу, что изученные сахара транспортируются одной и той же системой, но специфичность (сродство) ее по отношению к различным сахарам неодинакова. Так, сродство

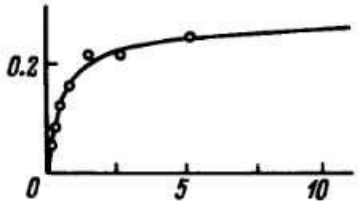



Рис. 9. Зависимость начального потока глюкозы в эритроциты человека от концентрации ее в среде (по: Stein, 1967).

*По оси абсцисс* — концентрация глюкозы в среде, ммоль/л; *по оси ординат* — внутриклеточная концентрация глюкозы через 15 с инкубации при 5 °С, ммоль на 1 л внутриклеточной воды.

мест транспорта (переносчиков) к *D*-глюкозе в 1000 раз выше, чем к *D*-арабинозе.

Если различные сахара используют одну и ту же систему, емкость которой ограничена, то естественно ожидать наличия между ними конкуренции за вход в клетку. Действительно, при внесении в среду второго сахара скорость входа изучаемого сахара снижается (Le Fevre, Davies, 1951; Sen, Widdas, 1962a, 1962b; Miller, 1968).

Специфическими ингибиторами транспорта сахара являются флорицин и флоретин (глюкозиды, содержащиеся в коре яблони, груши, вишни); это конкурентные ингибиторы, блокирующие транспортную систему для сахаров.

Транспорт сахара замедляется при снижении температуры, причем $Q_{10}$ скорости транспорта неодинаков в области различных концентраций (Sen, Widdas, 1962a, 1962b).

Установлено, что транспорт глюкозы и галактозы внутрь и наружу эритроцитов консервированной крови человека повышается при действии диметилсульфата и ализарина (Bican, Dobry, 1969).

**Мышечные волокна.** Основным источником энергии, за счет которой совершается работа мышц, служит расщепление углеводов. Так как этот процесс протекает внутри мышечного волокна, то сахар должен проникать внутрь его.

Однако в прошлом многие исследователи, которые использовали осмотический метод, настаивали на полной непроницаемости мышечных волокон для всех сахаров. Дальнейшее изучение с применением более совершенных методов показало, что проницаемость мышечных волокон для сахаров зависит от особой транспортной системы, которая обеспечивает перенос только определенных стереоизомеров пентоз и гексоз.

Транспорт сахаров в мышечных волокнах стереоспецифичен. Так, в клетки портняжных мышц лягушки проникают *D*-глюкоза, *D*-галактоза, *D*-ксилоза, *L*-арабиноза, *D*-рибоза и практически не проникают *D*-арабиноза и *D*-фруктоза (Bozler, 1959; Narahara et al., 1960; Виноградова и др., 1967, 1968a; Плисецкая, 1970; Трошин, 1971).

Крог и Линдберг (Krogh, Lindberg, 1944) в опытах с изолированным работающим сердцем лягушки обнаружили, что мышечные волокна проницаемы для глюкозы и сахарозы. В их опытах через сердце пропускался рингеровский раствор, в котором часть хлористого натрия была замещена глюкозой или сахарозой.

Барклай с соавторами (Barclay et al., 1959) в опытах с перфузией изолированного сердца крысы убедительно показал проницаемость мышечных волокон этого органа для сахарозы.

С. И. Васянин и Н. Н. Никольский (1967) изучали распределение арабинозы, галактозы, сахарозы, инулина между сердечной мышцей 5-суточного куриного эмбриона и средой. Коэффициент распределения после 1-часовой инкубации был для арабинозы 0.88, для галактозы — 0.77, для сахарозы — 0.54 и для инулина — 0.4. Авторы предполагают, что сахароза, так же как инулин, не проникает через мембрану эмбриональных мышечных волокон.

В работе Боцлера и Лэвейна (Bozler, Lavine, 1958) было показано, что волокна мышцы желудка лягушки *Rana pipiens* легко проницаемы для фруктозы и сахарозы. Установлено, что «сахарозное» пространство этой мышцы составляет 37 %. Если учесть «инулиновое» пространство (межклеточное пространство мышцы), то окажется, что лишь 20 % клеточной воды доступны для растворения сахарозы. Для фруктозы этот процент выше. Авторы указывают, что с уменьшением молекулярной массы неэлектролита уменьшается и «нерастворяющее» пространство мышцы.

Из ранних работ следует остановиться на работе И. Е. Камнева (1938), который изучал поступление галактозы и сахарозы (несбраживаемые мышцами сахара) в интактные и убитые спиртом икроножные мышцы лягушки (рис. 10). Было показано, что конечное диффузионное равновесие наступает через 3—4 ч и далее в течение 24 ч существенно не изменяется. Во всех случаях коэффициент распределения сахаров для живых мышц был меньше единицы: 2 %-ная галактоза — 0.421, 1 %-ная сахароза — 0.321, 4 %-ная сахароза — 0.284. Для мертвых мышц он был немногим больше единицы. Следует отметить, что $Q$ для галактозы больше, чем для сахарозы, и что с увеличением в растворе концентрации сахарозы $Q$ уменьшается. На основании своих данных, Камнев пришел к выводу, что сахароза и галактоза проникают в мышечные волокна и что количество сахаров в волокне определяется их растворимостью в саркоплазме, представляющей собой фазу, обладающую меньшей растворяющей способностью, чем вода окружающей среды.

Мною (Трошин, 1951в, 1956) на икроножных мышцах лягушки изучалась зависимость величины коэффициента распределения от размера молекул сахара и его концентрации в стационарных условиях. Растворы сахаров (арабиноза, галактоза и сахароза) готовили на растворе Рингера; концентрацию сахаров в мышцах определяли по убыли их из окружающего раствора (табл. 10). В пределах исследованных концентраций величина коэффициента $Q$ изменяется от 0.46 до 1.31 для арабинозы, от 0.36 до 0.88 для галактозы и от 0.28 до 0.52 для сахарозы. На рис. 11 показана зависимость концентрации сахаров в воде мышечных волокон ($C_c$) от концентрации сахаров в среде ($C_s$). Для расчетов величина межклеточного пространства принималась равной 10 %.

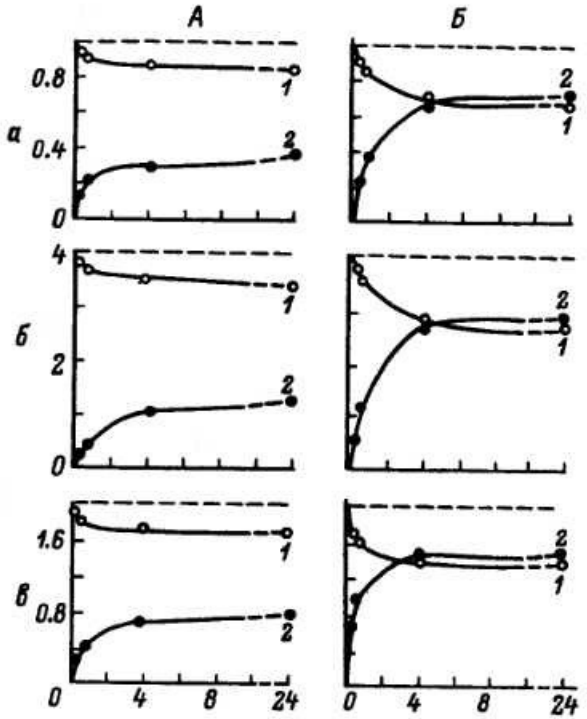



Рис. 10. Поступление сахара в живые (*А*) и убитые (*Б*) скелетные мышцы лягушки из окружающего раствора во времени (по: Камнев, 1938).

*1* — убыль сахара в среде, *2* — поглощение сахара мышцами. Исходные концентрации сахара в растворе: *а* — 1%-ная сахароза, *б* — 4%-ная сахароза, *в* — 2%-ная галактоза. *По оси абсцисс* — длительность инкубации, часы; *по оси ординат* — концентрация сахара в мышце и в растворе, %.

В пределах исследованных концентраций эта зависимость подчиняется уравнению $C_c = KC_s + A_\infty$, где $K$ равен 0.43 для арабинозы, 0.32 для галактозы и 0.29 для сахарозы; $A_\infty$ равен 0.09 для арабинозы, 0.02 для галактозы и 0.01 для сахарозы (в г на количество сухого вещества мышц, соответствующее 100 мл воды мышечных волокон). Таким образом, и по величине $K$, и по величине $A_\infty$ исследованные сахара располагаются в следующий ряд: арабиноза > галактоза > сахароза. Следует отметить, что сахара в этом ряду оказываются расположенными в порядке возрастания их молекулярной массы: чем она меньше и концентрация сахара в среде ниже, тем большей величины достигает коэффициент распределения $Q$, т. е. тем больший процент сахара поглощается мышцами из окружающего раствора.

В многочисленных работах было показано, что в условиях стимуляции транспорта сахара инсулином или другими факторами коэффициент распределения сахаров значительно увеличивается, при расчете на внутриклеточную воду он достигает 0.8—1.0. Так,

Таблица 10

**Распределение сахаров между мышцами лягушки и средой (по: Трошин, 1951б, 1956)**

| Вещество | Концентрация сахара, % | | | $Q = C_i/C_o$ |
|---|---|---|---|---|
| | в среде, $C_o$ | в мышцах | | |
| | | на всю воду ткани | на внутриклеточную воду, $C_i$ | |
| Арабиноза | 0.13 | 0.15 | 0.17 | 1.31 |
| | 0.32 | 0.24 | 0.25 | 0.78 |
| | 0.68 | 0.36 | 0.32 | 0.47 |
| | 1.40 | 0.76 | 0.67 | 0.47 |
| | 2.63 | 1.39 | 1.22 | 0.46 |
| Галактоза | 0.025 | 0.021 | 0.022 | 0.88 |
| | 0.050 | 0.032 | 0.028 | 0.56 |
| | 0.56 | 0.29 | 0.26 | 0.46 |
| | 1.28 | 0.57 | 0.50 | 0.39 |
| | 2.15 | 0.87 | 0.77 | 0.36 |
| Сахароза | 0.067 | 0.036 | 0.035 | 0.52 |
| | 0.75 | 0.29 | 0.24 | 0.32 |
| | 1.72 | 0.60 | 0.53 | 0.31 |
| | 2.38 | 0.78 | 0.69 | 0.28 |

Гехтер (Hechter, 1957) приводит данные, говорящие о том, что инсулин в два раза повышает проникновение галактозы в мышечные волокна диафрагмы крыс.

В одной из работ (Park et al., 1957) эвисцерированным и нефрэктомированным крысам в течение 2 ч вводили в кровь с постоянной скоростью различные сахара и маннит. Было найдено, что за это время маннит заполняет лишь 20 % объема диафрагмы, 22 % объема сердца и 16 % объема икроножных мышц. Близки к этим величинам тканевые пространства, полученные с помощью *D*-фруктозы, *D*-маннозы, *L*-арабинозы, *D*-рибозы и *D*-глюкозы. В присутствии же инсулина коэффициенты распределения повышаются раза в 2—3. Фишер и Линдсай (Fisher, Lindsay, 1956) в опытах с перфузией изолированного сердца крыс показали, что мышечные волокна в отсутствие инсулина проницаемы как для глюкозы, так и для галактозы. В присутствии инсулина сердечная мышца больше поглощает глюкозу и галактозу, и чем выше концентрация инсулина, тем больше сахара проникает в мышечные волокна. Далее эти авторы показали, что скорость проникновения в мышцу галактозы с изменением ее концентрации в перфузионной жидкости изменяется нелинейно. Присутствие в растворе глюкозы тормозит проникновение в мышечные клетки галактозы, и в этих условиях утилизация сердцем глюкозы понижается. Авторы пришли к выводу, что инсулин в первую очередь увеличивает в клетках количество воды, легко доступной для проникновения в нее глюкозы и подобных ей сахаров.

В лаборатории Кори подробно изучалась проницаемость мышечных волокон и клеток других органов и тканей крыс для пентоз, гексоз и некоторых дериватов последних. Так, было пока-

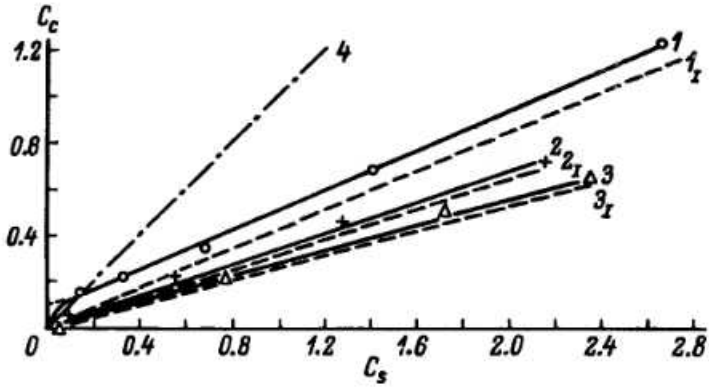



Рис. 11. Зависимость концентрации сахаров в мышечных волокнах ($C_c$) от их концентрации в среде (по: Трошин, 1951в).

*1* — арабиноза, *2* — галактоза, *3* — сахароза; $1_I$, $2_I$, $3_I$ — соответственно фракции растворенного сахара; *4* — биссектриса. *По оси абсцисс* — концентрация сахара в среде, $C_s$, %; *по оси ординат* — $C_c$, г на 100 мл внутриклеточной воды.

зано (Helmreich, Cori, 1957), что при введении ряда пентоз в кровь нефрэктомированных крыс через 2 ч устанавливается равновесие между плазмой крови и тканями, причем концентрация пентозы в клетках, рассчитанная на внутриклеточную воду, в этих условиях была примерно в 2 раза ниже, чем в плазме крови. Клетки разных тканей отличаются друг от друга по скорости проникновения в них пентоз, по этому признаку получается такой ряд: печень > клетки крови > мышцы. Пентозы по скорости проникновения в икроножную мышцу располагаются в ряд: *D*-ликсоза > *D*-ксилоза > *D*-арабиноза > *D*-рибоза > *L*-арабиноза.

После введения в организм инсулина и при мышечной работе коэффициент распределения каждой из пентоз между водой мышечных волокон и плазмой крови значительно увеличивается. Особенно значительно он возрастает при мышечной работе. Введение в кровь даже больших количеств глюкозы или 3-метилглюкозы не угнетает проникновение в мышечные волокна пентоз и галактозы ни в норме, ни при одновременном введении инсулина.

По данным Хелмрайха и Кори (Helmreich, Cori, 1957), раффиноза не проникает в мышечные волокна, а распределяется между межклеточными пространствами мышцы и плазмой крови. Однако они показали, что «инулиновое» пространство этих мышц меньше, чем «раффинозное» и «сахарозное». Из этого следует, что и сахароза, и раффиноза не остаются только в межклеточных пространствах, а проникают, вероятно, в небольших количествах и в мышечные волокна.

В другой работе (Kipnis, Cori, 1957) в опытах на изолированных диафрагмах крыс было показано, что *D*-ксилоза с большой скоростью проникает в мышечные волокна, причем наблюдается линейная зависимость скорости проникновения ксилозы в волокна

от ее концентрации в среде. Диффузионное равновесие в опытах с «поврежденными» диафрагмами (с удаленными ребрами и центральным сухожилием) наступает через 30 мин, в опытах с «интактными» — через 1 ч, а в условиях организма — через 2 ч. Во всех этих случаях коэффициент распределения ксилозы между водой мышечных волокон и окружающим раствором достигает 0.50—0.55. Величина этого коэффициента остается постоянной в широком диапазоне изменения концентрации ксилозы в окружающей среде. Добавление к среде инсулина вызывает повышение скорости проникновения ксилозы от 0.50 до 0.80. Добавление к среде глюкозы не влияет на скорость проникновения ксилозы в мышечные волокна.

В последующих работах Кори и его сотрудники изучали динамику проникновения глюкозы в мышечные волокна икроножных мышц и диафрагмы крыс в условиях организма (Kipnis et al., 1959) и 2-деоксиглюкозы в мышечные волокна диафрагмы крыс (Kipnis, Cori, 1959). Эти вещества, проникая в мышечные волокна, при определенных условиях обнаруживаются в них как таковые, т. е. в свободном виде. Это зависит от соотношения скорости проникновения их в мышечные волокна и скорости процессов фосфорилирования в саркоплазме.

На основании изложенных данных Кори и его сотрудники пришли к выводу, что мышечная работа и инсулин действуют таким образом, что в результате внутриклеточное пространство, доступное для проникновения в него сахаров, увеличивается, что должно привести и к повышению скорости их проникновения в клетку. Кроме того, эти факторы повышают скорость фосфорилирования глюкозы и 2-деоксиглюкозы, а также скорость утилизации других углеводов, что также должно привести к повышению скорости их проникновения в клетку. Проникновение пентоз в клетку, по мнению этих авторов, чисто диффузионный процесс. Они высказывают сомнение, что указанные эффекты мышечной работы и инсулина проявляются благодаря изменению свойств клеточной мембраны.

Большой интерес представляет работа Нормана с соавторами (Norman et al., 1959). Он изучал механизм распределения сахаров между мышечными волокнами изолированных диафрагм крыс и раствором Кребса—Рингера. Опыты проводились на полудиафрагмах (порезанные мышечные волокна при удалении костей грудной клетки) и на интактных (целых) диафрагмах. Исследовалось распределение *D*-галактозы, *D*-ксилозы и *L*-ксилозы. Межклеточное пространство диафрагм определялось по распределению маннита, сахарозы и инулина. Обычно считается, что эти вещества не проникают в мышечные волокна, а заполняют лишь пространства между ними. Основные результаты работы этих авторов представлены в табл. 11.

Приведенные данные говорят о том, что если инулин показывает истинное межклеточное пространство, то все сахара и маннит проникают в мышечные волокна как поврежденных, так и интакт-

Таблица 11

**Распределение сахаров (*Q*) между изолированными диафрагмами крыс и раствором Кребса—Рингера (по: Norman et al., 1959)**

| Вещество | Продолжительность инкубации мышц, мин | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 7.5 | 15 | 30 | 60 | 90 | 120 |
| **Полудиафрагмы (поврежденные)** | | | | | | |
| *D*-галактоза | 50±2 / 38±2 | 64±3 / 53±2 | 75±1 / 61±1 | 80±2 / 74±2 | 82±2 / 77±2 | 80±2 / 78±2 |
| *D*-ксилоза | 51±2 / 38±2 | 65±2 / 50±2 | 77±2 / 65±2 | 81±1 / 75±2 | 80±1 / 77±1 | 81±2 / 80±2 |
| *L*-ксилоза | 39±1 / 39±1 | 48±3 / 47±2 | — | 64±1 / 60±2 | 68±1 / 65±2 | — / 71±2 |
| Маннит | — | 38±1 / 38±1 | 46±2 / 46±2 | 57±4 / 57±4 | — / 69±2 | 70±2 / 70±2 |
| Сахароза | 26±1 / 26±1 | 37±1 / 37±1 | 42±1 / 42±1 | 46±3 / 45±3 | 47±3 / 46±3 | 51±3 / 50±3 |
| Инулин | — | 22±1 / 22±1 | 26±1 / 26±1 | 26±1 / 26±1 | — / 27±1 | 29±1 / 29±1 |
| **Интактные диафрагмы** | | | | | | |
| *D*-галактоза | 22±0.6 / — | 39±2.1 / 25±2.1 | 51±2 / 33±1 | 63±2 / 37±1.1 | 62±4 / 37±2 | 64±3 / 39±2 |
| *D*-ксилоза | — | 38±0.3 / 29±3.0 | 49±2 / 35±2 | 63±1 / 37±1 | — / 35±1 | 61±1 / 46±1 |
| *L*-ксилоза | — | 25±0.4 / 25±0.4 | 30±1 / 28±0.2 | 46±1 / 37±1 | 50±1 / 34±1 | 57±2 / 44±1 |
| Маннит | — | 23±2 / 23±2 | 25±3 / 25±3 | 26±1 / 28±1 | — / 31±1 | 31±1 / 31±1 |
| Сахароза | 15±0.3 / 15±0.4 | 20±1 / 19±1 | 22±0.4 / 22±1 | 23±0.4 / 23±0.4 | — / 30±1 | 29±1 / 30±1 |
| Инулин | — | 13±0.4 / 13±0.3 | — | 15±0.4 / 15±0.4 | 18±1 / 18±1 | 19±0.2 / 19±0.2 |

Примечание. Над чертой — в присутствии инсулина, под чертой — без него.

ных мышц, как в присутствии инсулина, так и без него. Разница заключается лишь в том, что перечисленные неэлектролиты в условиях диффузионного равновесия имеют различные коэффициенты распределения. В работе Нормана с соавторами отмечается, что в широком диапазоне концентраций испытанных неэлектролитов их коэффициент распределения практически остается постоянным. В итоге авторы пришли к заключению, что клеточная вода (всего воды в мышце около 80 % от сырой массы ткани) распадается на три водных района, отличающихся между собой по доступности для растворения в них сахаров. Один водный район равен 25 % от общей воды. Он доступен для *D*-галактозы, *D*-ксилозы и *L*-ксилозы. В присутствии инсулина район воды, доступный для этих сахаров, равен 45—50 %, а остальные 25—30 % общей воды вообще не доступны для сахаров. При длительной инкубации, как полагают авторы, внутриклеточные барьеры портятся и в мы-

шечные волокна начинает поступать сахароза. В поврежденных мышечных волокнах (в полудиафрагмах) они различают два больших водных района. Один из них доступен для всех сахаров, включая и сахарозу, а другой недоступен для сахарозы. В этот район моносахариды и маннит диффундируют с различной скоростью, образуя следующий ряд: маннит < *D*-ксилоза < *L*-ксилоза < *D*-галактоза. В этом случае инсулин влияет лишь на скорость диффузии моносахаридов, а не на их коэффициент распределения. Норман приводит также данные, говорящие о том, что поглощение диафрагмой глюкозы зависит от ее концентрации в среде. Инсулин увеличивает поглощение глюкозы примерно в 2 раза. Параллельно этому растет и скорость синтеза гликогена.

Исследование влияния инсулина на транспорт различных сахаров приводит к выводу, что стимулируется поступление в мышечные волокна только тех сахаров, которые проникают через мембрану и в отсутствие инсулина.

Н. А. Виноградова (1967; Виноградова и др., 1967, 1968а, 1968б) изучала распределение между портняжными мышцами лягушки и средой (рингеровский раствор) инсулина, раффинозы, сахарозы, *D*-галактозы, *D*-фруктозы, *L*- и *D*-арабинозы и *D*-ксилозы. Она установила, что раффиноза, сахароза, *D*-фруктоза и *D*-арабиноза распределяются в пространстве мышц, незначительно превышающем межклеточное («инулиновое») пространство, т. е. являются не проникающими в эти мышечные волокна. Инсулин не влиял на их распределение и увеличивал пространство, занимаемое лишь проникающими сахарами (табл. 12).

Э. А. Чухлова (1968) исследовала влияние различного ионного состава среды на распределение инулина, *D*-фруктозы, сахарозы и *L*-арабинозы между портняжными мышцами лягушки и средой в отсутствие инсулина и при его действии. Показано, что распределение сахаров не менялось при замене ионов натрия ионами лития, а также при увеличении в среде концентрации ионов калия и кальция.

Чаудри и Гоульд (Chaudry, Gould, 1970) нашли, что поглощение глюкозы изолированными мышцами (m. soleus) крыс стимули-

Таблица 12

**Влияние инсулина на распределение сахаров между портняжными мышцами лягушки и средой (по: Виноградова и др., 1967)**

| Вещество | Число опытов | Величина пространства, занимаемого сахарами в мышце, % от сырой массы мышцы | |
|---|---|---|---|
| | | без инсулина | с инсулином |
| Сахароза | 10 | 19.0±0.8 | 19.0±0.9 |
| *D*-фруктоза | 5 | 21.0±1.0 | 21.0±1.0 |
| *D*-арабиноза | 5 | 23.0±1.5 | 23.0±1.5 |
| *L*-арабиноза | 5 | 24.0±2.6 | 48.0±1.6 |
| *D*-галактоза | 5 | 25.0±2.4 | 56.0±3.2 |

Примечание. Длительность инкубации мышц 12 ч, температура — 16—18 °С.

Таблица 13

**Величина коэффициента проницаемости (*P*) аксонов кальмара для различных веществ**

| Вещество | *P*, $10^{-7}$ см/с | Литературный источник |
|---|---|---|
| *L*-арабиноза | 1.5 (1.16—2.36) | Кроленко, Никольский, 1967б |
| *D*-арабиноза | 1.67 | Тот же |
| *D*-фруктоза | 1.33 | » » |
| Сахароза | 0.37 | » » |
| Сахароза | 0.83 | Tasaki, Spyropoulos, 1961 |
| Сахароза | 0.9 | Villegas et al., 1965 |
| Маннит | 2.3 | Тот же |
| Эритрит | 3.6 | » » |
| Глюкоза | 15.0 | Hoskin, Rosenberg, 1965 |
| Глицерин | 60.0 | Villegas, Villegas, 1962 |
| Вода | 1420.0 | Villegas, Villegas, 1960 |

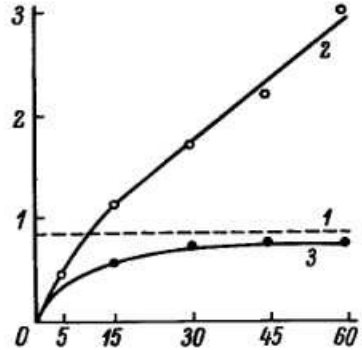
руется инсулином, аноксией, 2.4-динитрофенолом и салицилатом. Аноксия и салицилат стимулируют процесс поглощения до максимума.

Эйхгорн с соавторами (Eichhorn et al., 1961) установил, что адренокортикотропин вызывает повышение скорости проникновения сахаров в мышечные волокна диафрагмы и в клетки надпочечников крыс. Пентоза, проникнув в клетки, занимает не весь водный объем, а только его часть (растворимость в воде клеток ниже, чем в среде). Адренокортикотропин заметно увеличивает этот объем.

Как и для эритроцитов, сильными конкурентными ингибиторами транспорта сахаров в мышечных волокнах являются флоризин и флоретин (Виноградова и др., 1968а; Weis, Narahara, 1969).

**Нервные и другие клетки.** Число работ, посвященных изучению проницаемости нервных клеток для сахаров, крайне мало. Часть из них выполнена на клетках головного мозга крысы и морской свинки. По данным Парка с сотрудниками (Park, Johnson, 1955; Park et al., 1957), *D*-галактоза, *D*-манноза, *D*-ксилоза, *L*-арабиноза и *D*-глюкоза проникают в клетки мозга и коэффициент распределения варьирует от 0.3 до 0.6. Для *D*-глюкозы, 2-дезокси-*D*-глюкозы, *D*-ксилозы наблюдалась зависимость скорости входа в клетки от концентрации в среде (Gilbert, 1965; Joanny et al., 1969).

С. А. Кроленко и Н. Н. Никольский (1967б) детально изучали проницаемость гигантских аксонов кальмара (*Loligo vulgaris*) для сахаров. В табл. 13 указаны величины коэффициентов проницаемости (*P*) аксонов для различных веществ. Обнаружено, что *L*- и *D*-арабиноза, *D*-фруктоза и сахароза медленно проникают в аксон, а раффиноза практически не проникает. Гипотония (0.75 от изотонии) увеличивает проницаемость аксона для сахаров в 2 раза.



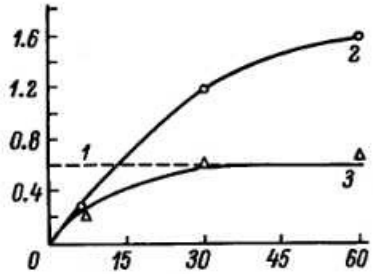




Рис. 12. Аккумуляция галактозы-$^{14}C$ в клетках срезов коры почки кролика (по: Krane, Crane, 1959).

*1* — концентрация галактозы в среде, *2* — концентрация галактозы в клетках (контроль), *3* — концентрация галактозы в клетках в условиях, когда в среде присутствует динитро-О-крезол ($7 \times 10^{-5}$ М). *По оси абсцисс* — время, мин; *по оси ординат* — концентрация галактозы, мкмоль/мл (в клетках — на 1 мл внутриклеточной воды).

Рис. 13. Влияние отсутствия кислорода на аккумуляцию галактозы в клетках срезов коры почки кролика (по: Krane, Crane, 1959).

*1* — концентрация галактозы в среде, *2* — концентрация галактозы в клетках в атмосфере кислорода, *3* — то же в атмосфере азота. Обозначения осей те же, что на рис. 12.

Большой интерес представляют экспериментальные данные Крейна и Крейна (Krane, Crane, 1959). Они изучали накопление *D*-галактозы в клетках срезов коры почек кролика, используя для этого галактозу, меченную радиоактивным углеродом. Срезы инкубировались в растворе Кребса—Генселейна с фосфатным буфером в присутствии различных концентраций меченой галактозы. Содержание воды в срезах в среднем было равно 73.6 % от сырой массы. Межклеточное пространство срезов определялось по распределению раффинозы. Оно составляло 33 % от сырой массы. Концентрация галактозы, поступившей в срезы, определялась в расчете на внутриклеточную воду. Некоторые данные этой работы приводятся на рис. 12—14. Видно, что галактоза очень быстро поступает в клетки срезов и накапливается в них в концентрации, значительно превышающей наружную. В присутствии ферментативных ядов и в атмосфере азота накопление сахара в клетках подавляется. В этих условиях концентрация сахара в клетке при равновесии приближается к наружной или еще более низкой. Авторы этой работы пришли к заключению, что галактоза накапливается в клетках против концентрационного градиента благодаря механизму активного транспорта, рабочие компоненты которого находятся в клеточной мембране.

Адренокортикотропин повышает скорость проникновения сахаров в клетки надпочечников так же, как это имеет место при дей-

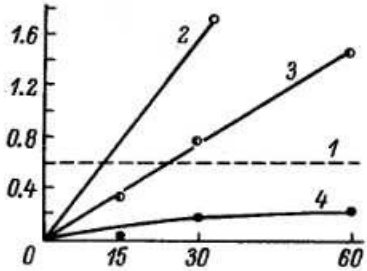



Рис. 14. Влияние флорицина на аккумуляцию галактозы в клетках срезов коры почки кролика (по: Krane, Crane, 1959).

*1* — концентрация галактозы в среде, *2* — контроль, *3* — в присутствии $23 \times 10^{-4}$ М флорицина, *4* — то же при $93 \times 10^{-4}$ М. Обозначения осей те же, что на рис. 12.

ствии инсулина на мышцы (Eichhorn et al., 1961). В качестве примера можно привести еще одну работу, выполненную Риккенбергом и Майо (Rickenberg, Maio, 1961). Они изучали накопление галактозы в клетках суспензии тканевой культуры мышей (клетки L). Было обнаружено, что в условиях равновесия при наличии в среде 10 мМ галактозы концентрация сахара в клетках выше, чем снаружи, а при наличии в среде 25 мМ галактозы ее концентрация в клетках в 2 раза ниже, чем в среде. Динитрофенол, флоретин, флорицин, низкая температура и присутствие в среде глюкозы подавляют накопление в клетках галактозы. Авторы объясняют полученные данные наличием механизма активного транспорта в мембране клетки.

Интересные данные о проницаемости клеток асцитной опухоли Эрлиха для ряда сахаров и некоторых их дериватов приводятся в работе Крейна с соавторами (Crane et al., 1957). В этой работе отмечается, что скорости проникновения в ряду из 12 сахаров отличаются в 20 раз, что говорит о высокой специфичности клеточной мембраны. Скорость проникновения сахаров в клетку сильно зависит от температуры. $Q_{10}$ этого процесса при температурах 20—30 °С будет около 4. Он непропорционально возрастает по мере того, как температура падает до нуля, когда сахара практически не проникают в клетку. Это явление объясняется изменением физических свойств клеточной мембраны. Между сахарами наблюдается конкуренция в скорости их поступления в клетку. На скорость входа в клетки 3-метилглюкозы не влияют 5 %-ный сывороточный альбумин, инсулин и глютамин, а также присутствие или отсутствие кислорода. Вход сахаров в клетки происходит аналогично их выходу из клетки. Раффиноза, флорицин и N-ацетилглюкозамин не проникают в эти клетки, но флорицин угнетает поступление в клетки других сахаров.

О'Брайн (O'Brien, 1982) показал, что инсулин повышает транспорт гексоз в дифференцированные и недифференцированные клетки культуры 3Т3. Романо и Коннел (Romano, Connell, 1982) изучали транспорт 6-деокси-*D*-глюкозы и *D*-ксилозы как аналогов транспорта *D*-глюкозы в культуре клеток мышей (3Т3). Герминарио с соавторами (Germinario et al., 1982) показал, что транспорт гексоз в клетки культуры человеческих фибробластов регулируется синтезом протаминов — переносчиков гексоз. Левис с соавторами

(Lavis et al., 1982) изучал поглощение 2-деоксиглюкозы и 3-О-метилглюкозы фибробластами человека, находящимися в сыворотке. Показано, что циклическая АМР принимает участие в процессе поглощения гексоз этими клетками.

Аллен с соавторами (Allen et al., 1981) исследовал транспорт аналогов глюкозы (3-О-метил-*D*-глюкоза и 2-диокси-*D*-глюкоза) и по полученным данным судил о транспорте глюкозы. Опыты ставились на клетках однослойной культуры яичников крупного рогатого скота. Поглощение 3-О-метилглюкозы не зависело ни от градиента $Na^+$, ни от энергии обмена и было стереоспецифичным. Инсулин повышал скорость поглощения глюкозы, стимулировал синтез ДНК и поглощение клетками 2-деоксиглюкозы и *D*-аминоизобутировой кислоты.

Митчел с соавторами (Mitchell et al., 1970) определял скорость проникновения пентоз и гектоз в кровяные пластинки собак и овец с помощью фотоэлектрического денсиметра. У этих видов животных пластинки более проницаемы для *D*-рибозы и *L*-сорбозы, чем для *D*-ксилозы. *D*-глюкоза в эти клетки не проникает. Показано, что пластинки собак более проницаемы для этих сахаров, чем пластинки овец.

**Микроорганизмы и растительные клетки.** До сего времени конкретный механизм проникновения углеводов в клетки микроорганизмов остается невыясненным. Ряд авторов доказывают, что проницаемость бактериальных клеток для сахаров и других метаболитов контролируется специфическими транспортными системами (пермеазами), имеющими энзиматическую природу. Они утверждают, что для каждого проникающего в клетку метаболита должна быть своя пермеаза (Cohen, Mond, 1957; Kepes, 1961, цит. по: Horecker et al., 1961; Sols, Fuente de la, 1961). В настоящее время из клеток бактерий и дрожжей выделены белки, обладающие высоким сродством к сахарам. Эти белки рассматриваются как составная часть транспортной системы сахаров и могут быть названы транспортными белками. Подробное описание их свойств дано в книге Н. Н. Никольского и А. С. Трошина (1973). Ротштейн (Rothstein, 1954a, 1954b, 1956) доказывал, что молекулы сахаров как таковые (в неизменной форме) не проникают в дрожжевые клетки; по его мнению, утилизируемые клетками сахара подвергаются фосфорилированию в клеточной мембране и уже в виде фосфорных эфиров поступают в клетку. Однако подобного рода представления позднее не были подтверждены в работах ряда авторов (Burger et al., 1959; Cirillo, 1961; Kotyk, 1961; Sols, Fuente de la, 1961, и др.).

Бургер с соавторами (Burger et al., 1959) нашел, что при инкубации дрожжей в 5 %-ном растворе неутилизируемых этими клетками сахаров с фосфатным буфером при 30 °С одни моносахариды проникают в дрожжевые клетки, а другие нет. Так, *D*-арабиноза и *D*-галактоза с большой скоростью проникают в клетки *Saccharomyces cerevisiae*, а *D*-галактоза проникает также в клетки *S. fragilis*; *D*-метилглюкозид проникает в клетки

*S. fragilis*, но не проникает в клетки *S. cerevisiae*. По данным Бургера, мальтоза и лактоза не проникают в дрожжевые клетки *S. cerevisiae* и *S. fragilis*, тогда как трехаллоза проникает в клетки первого вида дрожжей и не проникает в клетки второго. В тех же условиях в клетки пекарских дрожжей свободно проникают такие несбраживаемые этими клетками сахара, как *L*-сорбоза, *D*-ксилоза и *D*-метилглюкозид, тогда как *D*-галактоза, *L*-арабиноза, α-*D*-метилманнозид и лактоза в эти клетки не проникают (Cirillo, 1961).

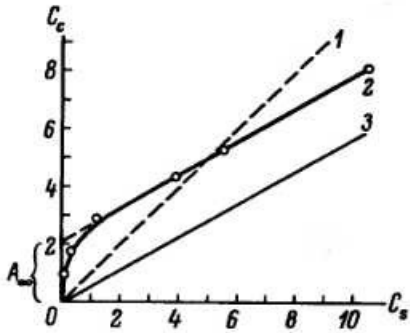
По расчетам Бургера с соавторами и Кирилло, вся вода дрожжей доступна для растворения в ней проникающих в клетку сахаров, так что в момент равновесия (через 40—60 мин) концентрация сахара в клеточной воде становится равной наружной концентрации. Однако доводы в пользу такого вывода приводятся малоубедительные. Перед анализом пробы дрожжей (после их инкубации в растворе сахара) трижды промывались солевым раствором на холоде (Burger et al., 1959). При такой процедуре значительное количество сахара из клеток должно выйти в раствор, что и было показано в опытах Кирилло (Cirillo, 1961). Следовательно, концентрация сахаров в клетках на самом деле была выше, чем в среде. На это указывает и адсорбционный характер зависимости концентрации *L*-арабинозы в клетках *S. cerevisiae* от концентрации этого сахара в среде (Burger et al., 1959, с. 235, рис. 2). В работе Кирилло при расчете концентрации сахара в клетках было принято, что 30—33 % воды осадка клеток приходится на межклеточную воду. Это слишком большой процент для воды межклеточных пространств. Этими методическими приемами объясняется, очевидно, и то, что авторы этих двух работ вынуждены были прийти к выводу о непроницаемости дрожжевых клеток для ряда сахаров.

Бургер с соавторами (Burger et al., 1959) нашел, что поступление галактозы в клетки и выход ее характеризуются высоким коэффициентом $Q_{10}$ (2.9 и 2.4 соответственно). Максимальная (начальная) скорость поступления галактозы и арабинозы в клетки *S. cerevisiae* равна 2.06 мг на 1 г сухой массы клеток за 1 мин. Поступление галактозы в эти клетки очень сильно подавляется глюкозой, гидрохлоридом глюкозамина и иодацетатом, тогда как глюкозо-1-фосфат, глюкозо-6-фосфат, мальтоза, трехаллоза и α-*D*-метилглюкозид никакого влияния на скорость проникновения галактозы в клетки не оказывают. Интересно, что глюкоза, добавленная к суспензии дрожжей, предварительно инкубированных в растворе галактозы, вытесняет галактозу из клеток, причем в этом случае выход галактозы в среду совершается против градиента концентрации. На основании изложенных факторов Бургер полагает, что сахара поступают в клетки или выходят из них с помощью мембранных переносчиков (carrier-linked).

Кирилло (Cirillo, 1961) различает в проникновении сорбозы в дрожжевые клетки две фазы: быстрая, не требующая энергетических затрат, — фаза активированной диффузии; вторая,

Рис. 15. Зависимость концентрации лактозы в дрожжах ($C_c$) от ее концентрации в среде (по: Трошин, 1951в).

*1* — биссектриса, *2* — экспериментальная кривая, *3* — линейная компонента экспериментальной кривой, $A_\infty$ — предел адсорбции. *По оси абсцисс* — концентрация сахара в среде, $C_s$, %; *по оси ординат* — $C_c$, г на 100 мл внутриклеточной воды.




более медленная, требующая затраты энергии обмена веществ, — фаза «активного транспорта».

Для выявления значения факторов сорбции (растворимости, химического и адсорбционного связывания) в процессе поглощения сахаров растительными клетками мною (Трошин, 1951в) было изучено распределение лактозы между дрожжевыми клетками *S. ellipsoideus* и средой (рис. 15). Лактоза, как известно, этими клетками не сбраживается. Было обнаружено, что и в этом случае распределение сахара между клетками и средой в условиях диффузионного равновесия подчиняется уравнению

$$C_c = KC_s\left(1 + \frac{A_\infty}{KC_s + a}\right).$$

Величины констант этого уравнения, определенные графическим путем, следующие: $A_\infty = 2.2$ г лактозы на 48—49 г сухого остатка дрожжей, соответствующего 100 мл воды клеток; $K = 0.55$, т. е. в воде протоплазмы дрожжей растворяется на 45 % меньше этого неэлектролита, чем в воде окружающей среды.

Очень интересными работами ряда авторов (Курсанов, 1936; Сисакян, 1936, 1937; Курсанов, Крюкова, 1937а, 1937б; Лисицин, 1937; Щербаков, 1938, и др.) было показано, что при вакуум-инфильтрации сахаров в листьях растений наблюдается усиление ферментативной деятельности инвертазы, причем скорость синтеза при инфильтрации моносахаридов и скорость гидролиза сахарозы очень велики, что говорит о поступлении больших количеств инфильтрированных сахаров внутрь клетки. Так, по расчетам А. Л. Курсанова и Н. Н. Крюковой (1937а), инфильтрированная в живые листья цикламена сахароза (100—125 мг на 1 г сухой массы листьев) поступает из межклеточных пространств в клетки со скоростью 27.6—28.3 мг в 1 ч на 1 г сухой массы ткани.

Заслуживает внимания то обстоятельство, что по материалам работ многих авторов сахара могут передвигаться в растительные клетки против градиента концентрации и в больших количествах накапливаться в них (Phillis, Mason, 1933, 1936). Микроорганизмы, бактерии и дрожжи обладают способностью аккумулиро-

вать сахара из растворов с очень низкой их концентрацией. Коэффициент распределения может достигать в этом случае десятков тысяч (лит. см.: Никольский, Трошин, 1973). Д. А. Сабинин (1940) в своей монографии приводит много литературных данных, говорящих о том, что сахара диффундируют в протоплазму клеток (из клетки в клетку по флоэме) с большей скоростью, чем скорость передвижения их при свободной диффузии. В этом отношении очень убедительные данные приводят Мазон, Маскелл и Филлис (Mason, Maskell, 1928; Mason, Phillis, 1936; Phillis, Mason, 1936), производившие опыты с хлопчатником; Крафтс (Crafts, 1932), наблюдавший то же самое в опытах с огурцами, и ряд других авторов (Курсанов, Запрометов, 1949; Курсанов, 1952; Курсанов, Туркина, 1952).

Основная масса экспериментальных данных, касающихся проникновения неэлектролитов в растительные клетки, была получена при помощи осмотического метода и его различных вариантов.

Хори (Horié, 1954) осмотическим методом изучал проницаемость клеток водоросли *Hydrodiction reticulatum* для ряда органических веществ. По его данным, сахароза медленно проникает в клетки. В ряду веществ проницаемость клеток тем выше, чем меньше молекулярная масса и выше поверхностная активность вещества.

Мною (Трошин, 1948) изучалось изменение объема винных дрожжей в растворах лактозы и хлористого натрия. Обнаружено, что по мере возрастания концентрации этих веществ в среде объем клеток уменьшается, но не в соответствии с осмотическим законом. Уменьшение объема имеет место наряду с проникновением лактозы и иона хлора внутрь клетки. Это не позволяет рассматривать клетки как осмометры в духе Пфеффера и де Фриза (Pfeffer, 1877; Vries de, 1888).

## ПРОНИЦАЕМОСТЬ КЛЕТОК ДЛЯ МОЧЕВИНЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

Еще в ранних работах было показано, что разнообразные животные и растительные клетки хорошо проницаемы для мочевины и ее производных. Если судить по результатам осмотических опытов, мочевина проникает в клетки медленнее, чем гликоль и глицерин. По данным многих авторов, мочевина, постоянно содержащаяся в крови, распределяется между форменными элементами и плазмой не в равных количествах.

Парпарт и Шелл (Parpart, Shull, 1935a, 1935b) на отмытых эритроцитах быка, кролика и собаки установили быстрое проникновение в эти клетки мочевины из раствора, приготовленного на растворе Рингера—Локка. Применяя 0.3 М раствор мочевины, они нашли, что количество мочевины в эритроцитах за 40—60 мин достигает постоянной концентрации, равной для эритроцитов быка 107 %, кролика — 111 % и собаки — 104 % от ее концентрации

в окружающей равновесной жидкости (концентрация мочевины рассчитана на количество воды, содержащейся в эритроцитах). Как полагают авторы, мочевина, проникая в клетки, не только растворяется во внутриклеточной воде, но и адсорбируется коллоидами живого вещества. Такие же результаты получил Орсков (Ørskov, 1946) в опытах с эритроцитами человека.

Химический анализ, проделанный Вильямсом и Кэйем (Williams, Kay, 1945), показывает, что тиомочевина очень быстро проникает в эритроциты человека, а также в эритроциты и клетки других тканей крысы. Через 1 ч после введения мочевины per os человеку они нашли в плазме 0.72 мг/100 мл этого вещества, в кровяных тельцах — 1.97 мг/100 мл. При введении тиомочевины в кровь крысам было обнаружено, что ее концентрация в плазме меньше, чем в эритроцитах, а в последних меньше, чем в лейкоцитах. То же самое наблюдается и в опытах in vitro. Таким образом, клетки крови содержат значительно больше тиомочевины, чем плазма. Авторы полагают, что в клетках она, очевидно, частично связывается протеинами.

Левин с сотрудниками (Levine et al., 1950) пришел к выводу, что при введении мочевины в кровь эвисцерированным и нефрэктомированным собакам и крысам она быстро проникает во все ткани и органы и в равных концентрациях распределяется во всей их воде. По данным Шейнса и Бермана (Shanes, Berman, 1955a, 1955b), мочевина в больших количествах проникает в изолированный седалищный нерв жабы. Авторы полагают, что вся вода нерва доступна для растворения мочевины. К таким же выводам пришли Кипнис и Кори (Kipnis, Cori, 1957), проводившие опыты с изолированной диафрагмой крысы.

Проницаемость гладких и поперечнополосатых изолированных мышц лягушки для мочевины и тиомочевины была изучена Боцлером (Bözler, 1959). Он нашел, что временна́я константа для входа мочевины в портняжную мышцу равна 15 мин$^{-1}$, а для выхода — 15.5 мин$^{-1}$. Для гладкой мышцы желудка величина этой константы соответственно равна 11 и 10 мин$^{-1}$. Временна́я константа тиомочевины для входа в портняжную мышцу равна 12 мин$^{-1}$, а в мышцу желудка — 6 мин$^{-1}$. Автор нашел, что «мочевинное» пространство обеих мышц значительно выше, чем все водное пространство мышцы, а это говорит об адсорбции части мочевины саркоплазмой. Превышение концентрации мочевины в мышцах над ее концентрацией в среде было обнаружено также в работах Эгглетона (Eggleton, 1930), Конвея и Фитцджеральда (Conway, Fitzgerald, 1942).

Мною была предпринята попытка выяснить, какое количество мочевины, проникшей в клетку, связывается коллоидами протоплазмы и какое количество находится в растворенном состоянии. Изучалось распределение мочевины между икроножными мышцами лягушки и рингеровским раствором (Трошин, 1954). Была обнаружена та же зависимость поглощения мочевины, которая имела место и в опытах с сахарами: чем меньше концентрация

мочевины в среде, тем большая часть ее поглощается клетками. Таким образом, величина поглощения мочевины мышцами из среды зависит от концентрации мочевины в окружающем растворе и обусловливается связыванием ее коллоидами саркоплазмы и пониженной растворимостью мочевины в воде мышцы.

С. Я. Адамян (1969) изотопным методом изучала влияние деполяризации, стимуляции, антидиуретического гормона (АДГ) и ионов Са на проницаемость мышечных волокон лягушки для мочевины, тиомочевины, глицерина и эритрита. Показано, что АДГ ускоряет вход в волокна и выход из них мочевины и не оказывает влияния на поступление тиомочевины, глицерина и эритрита; деполяризация и раздражение не оказывают влияния на скорость поступления глицерина и мочевины; десятикратное увеличение концентрации ионов Са в растворе Рингера не оказывает влияния на выход тиомочевины и мочевины, а уменьшение концентрации ионов Са в 10 раз вызывает ускорение выхода этих веществ. Автор пришла к выводу, что деполяризация, стимуляция и АДГ не вызывают увеличения числа или размера пор в мембране.

## ПРОНИЦАЕМОСТЬ КЛЕТОК ДЛЯ КРЕАТИНИНА

В крови животных креатинин распределен между форменными элементами и плазмой. По материалам Ву (Wu, 1922), в крови здоровых людей креатинин распределяется так: в плазме — 1.24 мг/100 мл, а эритроцитах — 2.48 мг/100 мл. По данным Фолина и Сведберга (Folin, Svedberg, 1930), в крови человека эритроциты содержат креатинин в двух формах: связанный и способный к диффузии (диффузибельный). Количество диффузибельного креатинина составляет 58—90 % от его концентрации в плазме крови. Скелетные мышцы лягушки в норме содержат 1.7 ммоль креатинина на 1 кг свежей ткани, а плазма крови — 2.1 ммоль/кг (Fenn, 1936).

Проницаемость животных клеток для креатинина не вызывает никакого сомнения. Это вещество, подобно мочевине, образуется в клетках, затем поступает в кровь и далее выводится из организма как конечный продукт внутриклеточного метаболизма. По данным Эгглетона (Eggleton, 1930), мышечные волокна совершенно свободно проницаемы для креатинина, так же как они проницаемы для мочевины.

Интересно было изучить более подробно распределение этого не чуждого для организма вещества так, как это было сделано в опытах по распределению сахаров и мочевины между клетками и средой (Трошин, 1952). Концентрация креатинина в среде до погружения в нее икроножных мышц лягушки и в конце опыта определялась по Фолину. По убыли креатинина в среде находилась его концентрация в мышцах. Прежде всего была установлена скорость наступления диффузионного равновесия между мышцами

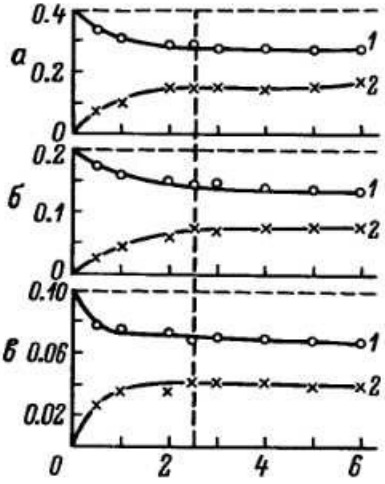


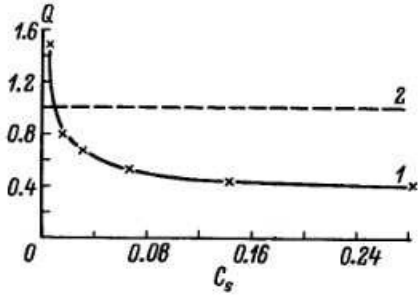

Рис. 16. Поступление креатинина в мышцы лягушки из окружающей среды во времени (по: Трошин, 1952).

*1* — убыль креатинина в среде, *2* — поглощение креатинина мышцами. Исходные концентрации креатинина: *а* — 0.4 %, *б* — 0.2 %, *в* — 0.1 %. *По оси абсцисс* — длительность пребывания мышц в растворе, часы; *по оси ординат* — концентрация креатинина в мышце и в растворе, % к исходной.

и окружающим раствором креатинина, приготовленного на растворе Рингера. Данные этих опытов представлены на рис. 16. По ходу кривых *1* видно, что при всех исходных концентрациях креатинина (0.1 %, 0.2 и 0.4 %) его количество в среде быстро падает, через 2—2.5 ч достигает определенного уровня и далее длительное время существенно не изменяется. Соответственно этому концентрация креатинина в мышцах (кривые *2*) вначале быстро возрастает, через 2—2.5 ч достигает определенной величины и далее также существенно не изменяется. Следует отметить, что испытанные концентрации креатинина, несмотря на то что они значительно выше встречающихся в норме в организме, по-видимому, не повреждают мышцы, так как пороги возбудимости их на протяжении всего опыта не отличаются от порогов возбудимости контрольных мышц.

Далее была исследована зависимость содержания креатинина в мышцах от концентрации его в среде в условиях диффузионного равновесия. Для этого были поставлены дополнительные опыты с меньшими исходными концентрациями (0.05 %, 0.025 и 0.0125 %). Продолжительность этих опытов была 3 ч, что вполне достаточно для достижения полного диффузионного равновесия между креатинином, проникшим в мышцу, и креатинином в окружающей жидкости (рис. 17 и 18).

Кривая *1* на рис. 17 показывает зависимость $Q$ от концентрации креатинина в окружающей равновесной среде, в которой находились мышцы. На этом рисунке прямая *2*, параллельная оси абсцисс, соответствует $Q=1$. Такое $Q$ могло быть в том случае, если бы концентрации креатинина в мышечных волокнах и в среде были равны. Однако по ходу кривой *1* видно, что при концентрации креатинина в окружающей жидкости меньше 0.01 % его содержание в мышечных волокнах больше, чем в среде. С возрастанием количества креатинина в среде $Q$ быстро падает, приближаясь постепенно к какой-то постоянной величине. Если $C_s = 0.284$ %, то $Q = 0.41$; другими словами, в мышечных волокнах концентрация креатинина на 59 % меньше, чем в среде, тогда



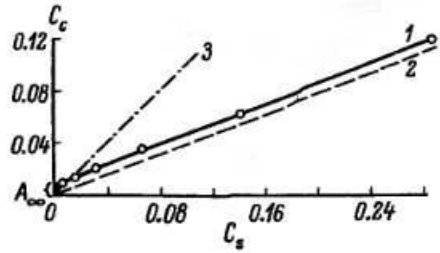




Рис. 17. Зависимость коэффициента $Q$ от концентрации креатинина в среде ($C_s$, %) при распределении его между мышцами лягушки и рингеровским раствором (по: Трошин, 1952).

Объяснение см. в тексте.

Рис. 18. Зависимость концентрации креатинина в мышечных волокнах лягушки ($C_c$) от его концентрации в окружающей равновесной жидкости (по: Трошин, 1951б).

*1* — экспериментальная кривая, *2* — растворенная фракция креатинина, *3* — биссектриса, $A_\infty$ — предел адсорбции. Обозначения осей те же, что на рис. 15.

как при $C_s = 0.006$ % концентрация в клетках, наоборот, на 50 % больше.

Такой ход кривой зависимости $Q$ от $C_s$ обусловлен, видимо, теми же причинами, что и распределение сахаров и мочевины: адсорбционным связыванием креатинина коллоидами клетки и пониженным растворением его в протоплазме. В этом легко убедиться, если представить полученные данные в виде кривой зависимости $C_c$ от $C_s$ (рис. 18, кривая *1*). На всем протяжении испытанных концентраций имеет место прямолинейная зависимость $C_c$ от $C_s$, отвечающая формуле

$$C_c = KC_s + A_\infty.$$

Отрезок на ординате, соответствующий $A_\infty$, численно равен 0.007 г на 28.6 г сухой массы мышц или на 100 г внутриклеточной воды. Это то максимальное количество креатинина, которое может связать мышца. Кривая *2* подчиняется формуле $C = KC_s$, где $C$ — концентрация растворенного креатинина в мышечном волокне. Коэффициент пропорциональности в уравнении этой прямой $K = 0.38$. Следовательно, растворимость креатинина в саркоплазме на 62 % меньше, чем в воде окружающей среды, независимо от концентрации его в последней.

Таким образом, экспериментальные данные говорят о том, что распределение креатинина между клетками и средой подчиняется той же закономерности, какой подчиняется распределение сахаров.

Парпарт и Шелл (Parpart, Shull, 1935a, 1935b) установили, что этиленгликоль и глицерин очень быстро проникают в эритроциты быка, отмытые рингеровским раствором. В опытах с этиленгликолем диффузионное равновесие наступает уже через 15 мин, а в опытах с глицерином — через 40—60 мин. Однако при этом не наблюдается выравнивания концентраций этих веществ в водных фазах клеток и окружающего раствора. Так, количество этиленгликоля в воде эритроцитов достигло лишь 74 %, а глицерина — 67 % от его наружной концентрации. Авторы предполагают объяснить это явление тем, что эритроциты содержат определенное количество связанной воды (нерастворяющее пространство). По распределению этиленгликоля в эритроцитах быка оно равно 26 %, собаки и овцы — 29 %, человека — 33 %. Однако если в эритроцитах быка концентрация гликоля была на 26 % ниже, чем в среде, то при таких же условиях количество глицерина в клетках было ниже на 33 %. Это говорит о том, что для разных веществ одна и та же клетка имеет разное содержание связанной воды. Однако Мак-Леон и Пондер (MacLeon, Ponder, 1936) по распределению этиленгликоля вообще не нашли связанной воды в эритроцитах человека, кролика, быка и овцы.

Для определения количества «растворяющей воды» в эритроцитах человека Орсков (Ørskov, 1946) изучал распределение гликоля, глицерина, малонамида, мочевины и глюкозы между этими клетками и сывороткой или 0.9 %-ным раствором поваренной соли. Установлено, что в условиях диффузионного равновесия концентрация неэлектролита, рассчитанная на водную фазу эритроцитов, была выше, чем в окружающей среде. Автор полагает, что это происходит за счет адсорбции испытанных неэлектролитов коллоидами клетки.

В ряде работ (Wick, Drudy, 1951; Henry et al., 1952; Goldstein et al., 1953; Morgan, Park, 1957; Park et al., 1957; Morgan et al., 1959) указывается, что маннит, так же как и сорбит, не проникает в клетки животных, а заполняет только межклеточные пространства. Такой вывод делается на том основании, что коэффициенты распределения маннита и сорбита между тканью и плазмой или искусственным солевым раствором мало отличаются от коэффициента распределения инулина и не изменяются при действии инсулина или при мышечной работе. Однако Фишер и Линдсай (Fisher, Lindsay, 1956) при перфузии изолированного сердца крысы нашли, что «инулиновое» пространство значительно меньше «сорбитового». Это говорит о том, что сорбит проникает в мышечные волокна. «Инулиновое» пространство для диафрагмы крыс также значительно меньше, чем пространство маннита, что говорит о проницаемости мышечных волокон для этого вещества (Norman et al., 1959). По данным Боцлера (Bozler, 1959), портняжная мышца и мышца желудка лягушки проницаемы для эритрита и сорбита.

Лев (Love, 1953), используя гемолитический метод, предложенный Джекобсом (Jacobs, 1934), определил константы проницаемости для ряда неэлектролитов, включая этиленгликоль и глицерин, в эритроцитоподобные клетки (клетки из целомической жидкости) *Phascolosoma gouldi*. Автор этой работы пришел к выводу, что скорость проникновения неэлектролитов в клетку определяется их липоидной растворимостью и объемом молекулы. Сходные результаты в опытах с эритроцитами морской свинки получил Парпарт (Parpart, 1936); он использовал тот же метод при изучении проникновения в клетки спиртов и сахаров. Ряд авторов (Stewart, 1931; Lucke et al., 1936, и др.) при помощи осмотического метода определяли проницаемость яйцеклеток морских беспозвоночных (*Arbacia, Cumingia, Chaetoprerus*) для спиртов и их дериватов. Они получили типичный ряд проницаемости Овертона.

Лаке с соавторами (Lucké et al., 1956) определил скорость проникновения ряда спиртов в разные клетки лимфомы и в нормальные исходные клетки (осмотический метод). Не было обнаружено различий в проницаемости для всех типов клеток лимфомы. Установлено, что скорость проникновения в клетки падает в ряду этиленгликоль > диэтиленгликоль > триэтиленгликоль > глицерин. На основании этих опытов был сделан вывод, что клеточная мембрана обладает свойствами сита.

Лефевр (Le Fevre, 1955) в своей книге на основании обзора множества работ приходит к выводу, что проникновение глицерина в эритроциты животных и человека совершается не просто диффузионным путем, а благодаря механизму активного транспорта его через клеточные оболочки (см. также: Stein, 1962b).

## ПРОНИЦАЕМОСТЬ КЛЕТОК ДЛЯ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Проникновение в клетки одноатомных спиртов, альдегидов, их производных и других индифферентных веществ изучалось подробно многими исследователями главным образом в связи с явлением наркоза (Overton, 1901; Traube, 1910, 1913; Winterstein, 1926; Лазарев, 1938, 1940). Эти вещества, так же как и растворенные в воде газы, очень быстро проникают в самые разнообразные клетки.

В ряду Овертона одноатомные спирты, альдегиды, кетоны и эфиры стоят на одном из первых мест как вещества, наиболее быстро проникающие в животные и растительные клетки. Они проникают в клетки значительно быстрее двухатомных спиртов, а также мочевины и ее производных.

Как известно, Овертон (Overton, 1897, 1902a) легкую проницаемость клеток для этих веществ связывал с липофилией веществ по отношению к клетке, а Траубе (Traube, 1904a, 1904b, 1908, 1910, 1914) — с поверхностной активностью на разделе вода—воздух.

Легкая проницаемость клеток для указанных веществ, как оказалось впоследствии, параллельна не только их растворимости в жироподобных средах и их поверхностной активности на разделе вода—воздух, но также и способности этих веществ адсорбироваться углем, денатурированными белками и другими веществами (Fleischmann, 1928; Насонов, Александров, 1937; Раевская, Трошин, 1937; Уткина, 1939, и др.).

По-видимому, в процессе поглощения клеткой этих веществ адсорбция последних коллоидами протоплазмы играет первостепенную роль. В этом отношении большой интерес представляют работы Н. В. Лазарева, Э. И. Нусельман (1932) и А. И. Брусиловской (1939, 1947), показавшие, что хлороформ, эфир и другие наркотики поглощаются эритроцитами различных млекопитающих в очень больших количествах. Например, концентрация хлороформа в клетках может достигать величин, во много раз превышающих его концентрацию в среде. Поглощение хлороформа клетками, как указывают Лазарев и Нусельман, подчиняется формуле Фрейндлиха. Однако для некоторых веществ этой группы, например для ацетона, коэффициент распределения между эритроцитами и плазмой может быть меньше единицы (Lundsgaard, Holböll, 1926; Лазарев, 1938, 1940; Брусиловская, 1947).

Глава IV

# ПРОНИЦАЕМОСТЬ КЛЕТОК ДЛЯ АМИНОКИСЛОТ

Изучение проницаемости клеток для аминокислот всегда привлекало большое внимание физиологов и биохимиков ввиду той большой роли, которую играют в жизни клетки эти соединения, используемые ею для синтеза и для обновления белков протоплазмы. При помощи химических и изотопных методов было доказано, что аминокислоты проникают в самые разнообразные клетки и могут накапливаться в них в больших количествах.

Значительной сорбционной способностью по отношению к аминокислотам обладают форменные элементы крови животных и человека (табл. 14). Рядом исследователей было уделено большое внимание обратимости процесса связывания аминокислот эритроцитами.

В норме распределение аминоазота между органами животных и омывающей их жидкостью в общем такое же, как и между форменными элементами и плазмой крови. Разница между концентрацией аминокислот в органах и плазме, однако, во много раз больше, чем разница между количеством аминоазота в эритроцитах и плазме (Миропольский, 1950; Федорова, Коникова, 1950).

Многократное превышение концентрации аминокислот в тканях по сравнению с таковой в плазме говорит о том, что самые разнообразные клетки обладают по отношению к аминокислотам большой аккумулирующей способностью.

По мнению С. В. Миропольского (1950), примерно половина аминокислот плазмы находится в растворенном состоянии, а другая половина адсорбирована белками. Он полагает, что благодаря изменению адсорбционных свойств белков протоплазмы аминокислоты, находящиеся в клетке, могут переходить в диффузибельную форму, вследствие чего они покидают клетку; и наоборот, аминокислоты, находящиеся в адсорбированном состоянии, к этому процессу не способны.

Мною (Трошин, 1951г) было исследовано распределение α-аланина между икроножными мышцами лягушки и рингеровским раствором. На основании полученных экспериментальных данных был сделан вывод, что аланин с большой скоростью проникает в мышечные волокна и распределение его обусловливается двумя основными факторами: пониженной растворимо-

Таблица 14

**Распределение аминокислот в крови животных и человека**

| Объект исследования | Количество аминоазота, мг/100 мл | | | $Q = C_c/C_s$ | Литературный источник |
|---|---|---|---|---|---|
| | цельная кровь | эритроциты, $C_c$ | плазма, $C_s$ | | |
| Лошадь | 14.29 | 29.09 | 6.32 | 4.60 | Сайчук, 1941 |
| Собака | 10.79 | 16.92 | 6.70 | 2.50 | Збарский, 1936 |
| Кролик | 13.60 | 20.85 | 9.98 | 2.08 | Гурьева, 1940 |
| Морская свинка | 7.79 | 11.99 | 5.36 | 2.20 | Фридлянд, 1939 |
| Человек | 6.44 | 8.82 | 4.85 | 1.82 | Свешникова, 1943 |

стью аланина в протоплазме и адсорбцией его коллоидами клеток.

Таким образом, аминокислоты, поступающие в клетку из окружающей среды, могут находиться в протоплазме в растворённом и адсорбционно-связанном состоянии. В процессе обмена веществ они превращаются внутри клетки в другие химические соединения, включаются в состав клеточных белков.

В этом отношении большой интерес представляют исследования Кови, Гальворсона, Макклура (Cowie, McClure, 1959; Halvorson, Cowie, 1961, и др.). Они нашли в дрожжевых клетках два аминокислотных «котла», которые химически и функционально отличаются друг от друга. Первый «котел» («expandable pool») обеспечивает внутриклеточную аккумуляцию аминокислот до уровня, превышающего их концентрацию во внешней среде. Размер этого «котла» зависит от внешней концентрации аминокислот. Его компоненты обмениваются с аминокислотами среды и экстрагируются холодной водой. Аминокислоты первого «котла» могут обратимо поступать во второй «котел» («internal pool»). Он присутствует в растущих клетках, в которых аминокислоты синтезируются из углеводов и минерального азота в области первого «котла». Во втором «котле» происходит превращение одних аминокислот в другие и включение их в белки. Экзогенные аминокислоты или компоненты первого «котла» не оказывают влияния на размер второго и на включение аминокислот последнего в белки. Аминокислоты второго «котла» не экстрагируются холодной трихлоруксусной кислотой.

Литература по вопросам белкового обмена, изучавшегося с помощью меченых атомов, очень велика. Она в значительной части представлена в ряде обзорных статей (Schonheimer, 1942; Коникова, 1948; Borsook, 1950, и др.) и в книге Р. Б. Хесина (1960).

В литературе имеется большое количество данных, говорящих о том, что аминокислоты проникают в клетки различных органов с неодинаковой скоростью. Это, несомненно, обусловлено тем, что процессы клеточного метаболизма в разных органах протекают

с различной интенсивностью. В работе Гальперна с соавторами (Halpern et al., 1959) было показано, что при введении в кровь собакам гистамин-$^{14}C$ уже через несколько секунд не обнаруживается в плазме крови — он весь оказывается в клетках и быстро в них разлагается. По скорости поступления гистамина в клетки органов последние располагаются в следующий ряд: почка > сердце > печень > легкое > тонкий кишечник > толстая кишка > селезенка > желудок > кожа > мышцы.

Хейнц (Heinz, 1954), изучавший кинетику поступления глицина-$^{14}C$ в асцитные клетки, нашел, что максимальная скорость проникновения этой аминокислоты в клетки составляет при 28 °C $45 \times 10^{-6}$, а при 37 °C — $57 \times 10^{-6}$ моль на 1 г сухой массы за 1 мин. Начальная скорость поступления глицина в клетки падает с возрастанием концентрации аминокислоты в среде — она изменяется в соответствии с правилом Михаэлиса—Ментен, что противоречит закону Фика. Причиной этого явления может быть то, что поступающая в клетку аминокислота каким-то образом связывается клеточными структурами. В противном случае, если аминокислоты, поступающие в клетку, находятся там в свободном виде и могут аккумулироваться, то надо допустить наличие мембранного механизма активного транспорта аминокислот. Автор доказывает, что имеет место именно этот механизм. К аналогичным выводам пришел Джакус (Jacouquez, 1959), изучавший кинетику поступления в асцитные клетки опухоли Эрлиха α-метилтриптофана. Этот дериват триптофана быстро поступает в клетки и накапливается в них, но, как и все α-метиламинокислоты, не утилизируется клетками.

Борн и Гильсон (Born, Gillson, 1957, 1958) изучали проницаемость тромбоцитов человека для 5-гидрокситриптамина и влияние на этот процесс 2.4-динитрофенола. Было найдено, что $10^{-5}$ М раствор динитрофенола вызывает повышение, а $10^{-3}$ М, наоборот, снижение скорости поступления гидрокситриптамина в тромбоциты. С повышением концентрации ионов калия в растворе наблюдалось увеличение скорости проникновения гидрокситриптамина в пластинки.

Христенсен (Christensen, 1960) обобщил результаты работ о действии некоторых гормонов и их гомологов на проницаемость клеток для аминокислот и мочевой кислоты. По мнению этого автора, гормоны действуют на механизм мембранного транспорта, причем одни гормоны стимулируют его работу, а другие подавляют. Например, β-эстродиолдисульфат способствует проникновению мочевой кислоты в эритроциты человека, являясь как бы химическим медиатором этого процесса.

Рейзер и Христиансен (Reiser, Christiansen, 1969) наблюдали в культуре клеток торможение транспорта основных аминокислот в присутствии нейтральных аминокислот. Клетки срезов печени молодых крыс поглощают аминокислоты более энергично, чем

клетки старых животных (Tews, Harper, 1969a). Неутилизируемая изобутировая аминокислота проникает в клетки срезов печени крыс против концентрационного градиента (Tews, Harper, 1969b). Супальвера с соавторами (Sepulvera et al., 1982) показал, что транспорт аминокислот в эпителиальные клетки кишечника крыс сопряжен с транспортом в них натрия. По данным Супальверы и Пирсона (Sepulvera, Pearson, 1982), нейтральные аминокислоты поглощаются эпителиальными клетками почек свиней в культуре. Предполагается, что такой же процесс имеет место при реабсорбции нейтральных аминокислот в клетках нефрона in vivo.

Банней и Ишии (Bannai, Ishii, 1982) показали, что цистеин, проникая в клетки, подавляет рост культуры человеческих диплоидных фибробластов, если даже его концентрация равна физиологической (Blum, 1982).

Глава V

# ПРОНИЦАЕМОСТЬ КЛЕТОК ДЛЯ ВИТАЛЬНЫХ КРАСИТЕЛЕЙ

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВИТАЛЬНЫХ КРАСИТЕЛЕЙ МЕЖДУ НЕВОЗБУЖДЕННЫМИ И НЕПОВРЕЖДЕННЫМИ КЛЕТКАМИ И СРЕДОЙ

Проницаемости клеток для красителей посвящено много работ, они представили ценные сведения о закономерностях клеточной проницаемости. Опыты с витальными красителями дают возможность визуально следить за процессами диффузии и за дальнейшей судьбой этих красителей в клетке, за изменением картин окрашивания протоплазмы и ядра при различных функциональных состояниях клетки.

В течение многих лет этот вопрос всесторонне изучался Д. Н. Насоновым и его сотрудниками, а также другими исследователями. Литература по распределению красителей в клетке с большой полнотой представлена в книгах Д. Н. Насонова и В. Я. Александрова (1940; Насонов, 1959). Они показали, что протоплазма в невозбужденном и неповрежденном состоянии окрашивается очень слабо, причем, как правило, цитоплазма и ядро окрашиваются кислотными красителями значительно слабее, чем основными. В большинстве случаев в норме диффузная окраска протоплазмы скоро исчезает, краситель собирается в гранулы, и протоплазма освобождается от красителя.

П. П. Румянцев (1959) в опытах с различными эпителиальными клетками мышей и лягушек обнаружил, что в этих клетках могут образовываться гранулы, содержащие не только витальные красители, но и многие алкалоиды. Новокаин, кокаин, стрихнин, морфин, хинин, хинидин и акрихин в определенных концентрациях провоцируют образование в цитоплазме бесцветных гранул. Эти гранулы имеют ряд сходных черт с гранулами витальных красителей. Было доказано наличие хинина, хинидина и акрихина в этих гранулах, что говорит о проницаемости клеток для алкалоидов.

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВИТАЛЬНЫХ КРАСИТЕЛЕЙ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ И ПОВРЕЖДЕНИИ КЛЕТОК

Описанный выше тип распределения красителей между клеткой и средой характерен только для клеток, находящихся в покоящемся состоянии. При физиологической активности клеток или

при действии на них самых разнообразных по своей физической или химической природе альтерирующих агентов, взятых в определенной дозе, распределение красителей резко изменяется: способность протоплазмы образовывать гранулы исчезает, цитоплазма и ядро начинают сильно диффузно прокрашиваться, причем ядро раньше, чем цитоплазма. Витальные красители-индикаторы показывают при этом смещение внутриклеточного pH в кислую сторону. Этот тип окраски альтерированного живого вещества хорошо обратим при помещении клетки в нормальные условия, если действие внешнего агента не зашло слишком далеко: протоплазма и ядро принимают нормальную окраску, при окраске гранулярными красителями в протоплазме появляются гранулы красителя, концентрация водородных ионов уменьшается.

Изменение характера витальной окраски животных клеток при действии на них разнообразных агентов было изучено в лаборатории Д. Н. Насонова, а затем и в других лабораториях.

Наряду с изменением тинкториальных свойств протоплазмы при действии агентов на клетку наблюдаются также следующие явления: 1) уменьшение дисперсности коллоидов цитоплазмы и ядра, сопровождающееся иногда их желатинизацией; 2) увеличение вязкости цитоплазмы, которому в некоторых случаях предшествует ее уменьшение; 3) повышение концентрации водородных ионов в клетке. Указанный комплекс изменений протоплазмы при действии альтерирующих агентов в обратимой фазе был назван Д. Н. Насоновым и В. Я. Александровым (1934) паранекрозом. Эта фаза субстанциональных изменений протоплазмы совпадает с фазой обратимого подавления функций клетки (наркоз) при парабиотическом процессе (Введенский, 1901, цит. по: Введенский, 1953).

В настоящее время накопилось уже много фактов, позволяющих рассматривать паранекроз как процесс, протекающий по фазам, подобно тому, как это имеет место при парабиозе (Насонов, Суздальская, 1948; Романов, 1948а, 1949; Ушаков, 1949, 1951, 1954; Зараковский, Левин, 1950, 1953; Александров, 1951; Насонов, 1951, 1959).

В лаборатории Б. П. Ушакова детально изучался температурный порог наступления паранекротического типа окрашивания витальными красителями мышечных, нервных, эпителиальных и других клеток разных видов холоднокровных животных. Установлено, что этот порог различен для клеток разных видов: у теплолюбивых видов он выше, чем у холодолюбивых (Ушаков, 1955, 1956, 1959а, 1959б, 1960а, 1960б; Кусакина, 1959а; Шляхтер, 1960). Было показано также, что эти различия обусловлены свойствами клеточных белков (Ушаков, 1955, 1956, 1959а, 1959б, 1960а, 1960б; Браун и др., 1959).

В дальнейшем были подтверждены изложенные выше материалы и получены новые данные, характеризующие влияние звукового раздражителя на величину сорбции витальных красителей нервными и другими клетками мышей, кроликов, морских

свинок и других животных (Винников, Титова, 1957; Жирмунский, 1957; Тимофеева, 1960; Романов, 1983). В ряде работ, вышедших из лаборатории Д. Н. Насонова и из других лабораторий, отмечается, что клетки в состоянии возбуждения, вызванного самыми разнообразными раздражителями, поглощают кислотные и основные красители в значительно больших количествах, чем покоящиеся.

Хорошо известно, что контрактура мышц, которая может быть вызвана действием любых раздражителей, по теории парабиоза И. Е. Введенского (1901, цит. по: Введенский, 1953), квалифицируется как стойкое местное неколеблющееся возбуждение. В настоящее время установлено, что по мере нарастания силы раздражителя от определенной пороговой области скорость наступления рефрактерности (наркоза) начинает быстро возрастать. От этой же области начинают также быстро возрастать высота контрактур, электронегативность и поглощение красителей. Окраска мышц, находящихся в состоянии контрактуры, превышает окраску контрольных (покоящихся) мышц на 30—180 % в зависимости от интенсивности раздражителя. Характерно, что усиление окрашиваемости, хотя и слабое, предшествует наступлению контрактур.

Д. Н. Насонов и И. П. Суздальская (1957) при раздражении изолированного седалищного нерва зимних лягушек синусоидальным током различной частоты нашли повышение сорбции нервом нейтрального красного с максимумом в области 100 Гц. А. А. Лев (1959) установил зависимость величины поглощения нейтрального красного спинальным ганглием лягушки от частоты (50—1000 Гц) и силы раздражения. При частоте 100 Гц опытные ганглии окрашивались слабее контрольных, а при частоте 500 Гц — сильнее. В другой работе при раздражении седалищного нерва прямоугольными импульсами длительностью 0.08 мс и частотой 100 Гц было обнаружено в одном случае усиление сорбции спинальными ганглиями, а в другом — ослабление, что зависит от исходного функционального состояния препарата (Лев, Розенталь, 1958). Однако при тех же условиях спинальные ганглии крысы отвечают на раздражение только усилением сорбции красителя (Розенталь, 1958).

Повышение связывания витальных красителей наблюдал С. Н. Романов (1946, 1948а, 1949а) при раздражении через нервные отростки спинномозговых ганглиев кроликов индукционным током разной продолжительности, а также после травматического шока. Аналогичные изменения в клетках головного мозга лягушек и мышей наблюдаются при раздражении седалищного нерва и рецепторов желудка (Романов, 1957а, 1957б). При восстановлении клеток от альтерации он зарегистрировал фазу пониженной сорбции витальных красителей. Простейшие *Tetrahymena pyriformis* при длительном воздействии радиации от $^{60}Co$ снижают свою проницаемость для разных прижизненных красителей (Vijver, 1969). А. В. Жирмунский (1958) обнаружил

такое же изменение свойств скелетных мышц крысы на разных сроках после денервации мышц.

Двухфазное изменение сорбционных свойств изолированных мышц лягушки в зависимости от продолжительности действия на них 0.05 %-ного раствора кофеина, 0.25 %-ного раствора хлоралгидрата и гидростатического давления наблюдала А. А. Кусакина (1957, 1959б). В этих опытах было показано, что фаза понижения сорбции красителя совпадает с повышением прозрачности мышечных волокон, а фаза повышения сорбции — с понижением прозрачности (с помутнением мышечных волокон). Двухфазное изменение окрашиваемости клеток различных органов при развитии экспериментального туберкулеза у морских свинок наблюдал также М. В. Яковлев (1958а, 1958б, 1958в).

При длительном хранении изолированных мышц и роговиц лягушек, а также головного мозга мышей при температурах, близких к нулю, периодически наблюдается то повышение, то понижение поглощения клетками витальных красителей. При этом также периодически изменяется возбудимость мышц. На отдаленных сроках хранения в мышцах обнаруживается очень сильное (патологическое) гранулообразование (Трошина, 1956, 1957). При хранении изолированных мышц лягушки в растворе Рингера в условиях комнатной температуры также волнообразно изменяются их сорбционные свойства по отношению к витальным красителям, возбудимость и величина контрактур (Виноградова, 1962). И. П. Суздальская (1950) показала, что при повышении возбудимости изолированных мышц лягушки на 30—80 % (удаление кальция из раствора Рингера) сорбция ими нейтрального красного и фенолового красного снижается на 16—22 %.

Возбуждение мышечной ткани, вызванное адекватным способом, сопровождается повышением сорбции только по отношению к основным красителям, в то время как неадекватные раздражители вызывали повышение сорбции клетками и основных, и кислотных красителей (Суздальская, 1960, 1961, 1963; Розенталь, Суздальская, 1965).

## МЕХАНИЗМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВИТАЛЬНЫХ КРАСИТЕЛЕЙ МЕЖДУ КЛЕТКАМИ И ОКРУЖАЮЩЕЙ ИХ СРЕДОЙ

Из обзора литературных данных, приведенных в этой главе, с несомненностью следует, что распределение витальных красителей, как основных, так и кислотных, а также других веществ, поглощаемых клеткой, зависит от функционального состояния живого объекта. Мы видели, что самые разнообразные раздражители, равно как и нормально протекающий процесс возбуждения, приводят к изменениям картины распределения красителей в клетке и способности протоплазмы поглощать эти вещества из окружающей среды.

Согласно мембранной теории клеточной проницаемости,

изменения в окрашиваемости протоплазмы при действии на клетку раздражителей являются следствием изменения пропускной способности полупроницаемой мембраны — слабое окрашивание протоплазмы и ядра витальными красителями объясняется тем, что полупроницаемая мембрана плохо пропускает сквозь себя красители, а усиление окрашиваемости клеток рассматривается как увеличение пропускной способности.

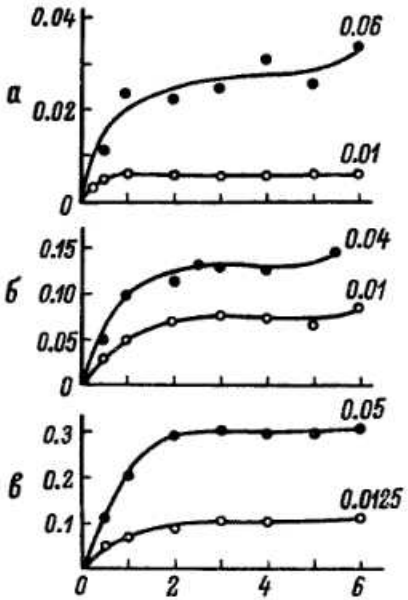
С точки зрения мембранной теории непонятно, почему при тех или иных воздействиях на клетку ядро интенсивно окрашивается раньше, чем цитоплазма, которая еще некоторое время остается так же мало окрашенной, как и цитоплазма контрольных клеток. Ясно, что поступление красителя в ядро в этом случае нельзя объяснить повышением пропускной способности клеточной мембраны, так как в этом случае должна была бы окраситься в первую очередь цитоплазма, а потом уже ядро. Очевидно, произошло какое-то изменение сначала в ядре, вследствие чего краситель стал концентрироваться в нем, проходя при этом всю толщу цитоплазмы и не окрашивая ее. Следовательно, отсутствие красителя в заметных количествах в цитоплазме не может быть доказательством непроходимости ее поверхности для этого вещества. Этот факт говорит о том, что краситель может легко проникать в клетку и накапливаться в тех или иных ее структурах в зависимости от их сорбционной активности. Это подтверждается еще и тем, что диффузная окраска цитоплазмы и ядра совпадает с изменением коллоидных свойств протоплазмы (желатинизацией, появлением структур и т. д.).

Этим можно объяснить, очевидно, и тот факт, что при действии альтерирующих агентов на клетки, которые предварительно были окрашены гранулярным красителем, наблюдается выход красителя из состава гранул и диффузное прокрашивание им цитоплазмы и ядра (Штутина, 1939; Штемпель, Трошина, 1959).

Повышение окрашиваемости протоплазмы основными красителями при обратимом повреждении зависит, кроме того, от появления в протоплазме свободных нуклеиновых кислот, АТФ и других веществ, которые в нормальных условиях входят в состав белковых комплексов протоплазмы — нуклеопротеидов (Ларионов, Брумберг, 1946; Ларионов, 1948; Трифонова, 1948, 1952а, 1952б; Мейсель, 1950; Кедровский, 1951; Александров и др., 1952; Трифонова, Тихомиров, 1952; Браун, Немчинская, 1958; Немчинская, 1959).

Детальное выяснение механизма распределения витальных красителей между клетками и омывающей их средой приобретает большой интерес ввиду того, что интенсивность и характер окраски протоплазмы, как мы видели, являются чувствительными и хорошо наблюдаемыми признаками функционального состояния клетки.

В трех сериях опытов мною (Трошин, 1951д) была изучена зависимость концентрации витальных красителей в портняжных мышцах лягушки от концентрации их в окружающей равновесной жидкости. Первая серия была поставлена на живых, интактных,



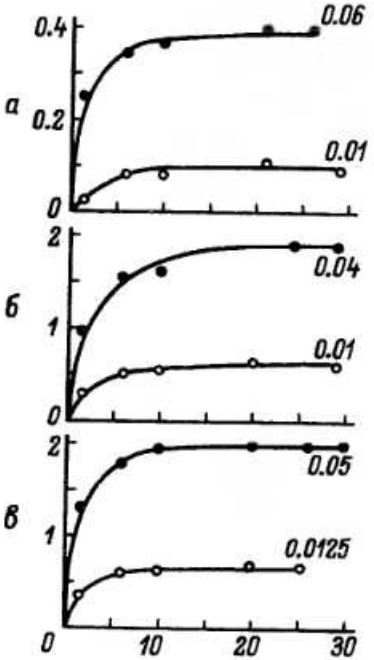




Рис. 19. Поглощение витальных красителей из среды портняжными мышцами лягушки во времени (по: Трошин, 1951б).

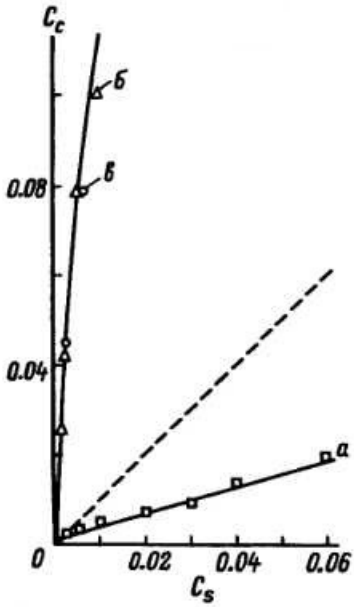
*Цифры на графике* — концентрация красителей в окружающем растворе, %. *а* — феноловый красный, *б* — нейтральный красный, *в* — родамин. *По оси абсцисс* — длительность пребывания мышц в растворе красителей, часы; *по оси ординат* — концентрация красителей в мышцах, г на 100 мл мышечной воды.

Рис. 20. Поглощение витальных красителей из среды мертвыми портняжными мышцами лягушки во времени (по: Трошин, 1951б).

Обозначения те же, что и на рис. 19.

мышцах, вторая — на мышцах, которые были обратимо повреждены нагревом при 34 °С, и третья серия — на мышцах, убитых 5-минутным нагревом при 80 °С. Продолжительность опытов с живыми мышцами при комнатной температуре и при 34 °С была 3 ч, а продолжительность опытов с мертвыми мышцами — 29—30 ч. Этого срока достаточно для того, чтобы наступило полное диффузионное равновесие (рис. 19 и 20).

При анализе полученных данных бросается в глаза, во-первых, различная способность живых и мертвых мышц поглощать кислотные и основные красители, во-вторых, обнаруживается такая же закономерность в распределении красителей, какая имеет место при распределении неэлектролитов, аминокислот и других веществ и, в-третьих, наглядно представляется резкое изменение сорбционных свойств мышц по отношению к кислотным и основным



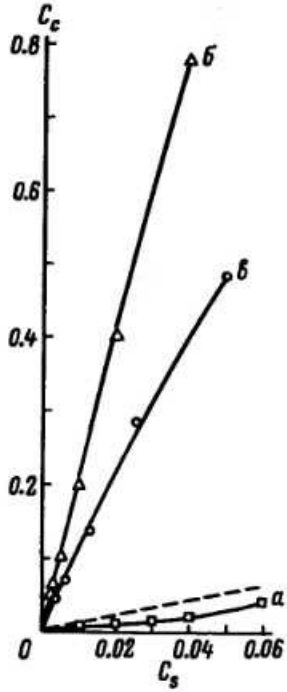




Рис. 21. Зависимость концентрации витальных красителей в мышечных волокнах ($C_c$) от концентрации их в среде при 19—20 °С (по: Трошин, 1951б).

*а* — феноловый красный, *б* — нейтральный красный, *в* — родамин. *Штриховая линия* соответствует равенству концентраций в среде и в мышечных волокнах ($C_c = C_s$). *По оси абсцисс* — концентрация красителя в среде, $C_s$, %; *по оси ординат* — $C_c$, г на 100 мл внутриклеточной воды.

Рис. 22. Зависимость концентрации витальных красителей в мышечных волокнах от их концентрации в среде в условиях повышенной температуры, при 34 °С (по: Трошин, 1951б).

Обозначения те же, что и на рис. 21.

красителям при повышенной температуре и при их умерщвлении. Так, если равновесная концентрация нейтрального красного и родамина в живых мышцах при всех испытанных концентрациях в среде во много раз выше, чем в последней, то для фенолового красного в тех же условиях она в 2—3 раза меньше, и только при очень малых концентрациях имеет место превышение $C$ над $C_s$. Это различие в сорбции мышцами основных и кислотных красителей сохраняется и в условиях повышенной температуры, а также при окрашивании мертвых мышц (рис. 21—23). В табл. 15 приведены величины $Q$, полученные для всех трех красителей в условиях диффузионного равновесия. Эти данные говорят о том, что сорбционная способность живых и мертвых мышц различна для разных красителей. Особенно велико различие в сорбции

Таблица 15

**Отношение ($Q$) концентраций красителей в мышцах ($C_c$) к концентрации их в среде ($C_s$=0.02%)**

| Условия опыта | Феноловый красный | Нейтральный красный | Родамин |
|---|---|---|---|
| Живые мышцы, 18—20 °С | 0.35 | 6.56 | 9.50 |
| Живые мышцы, 34 °С | 0.55 | 20.30 | 10.05 |
| Мертвые мышцы, 18—20 °С | 11.40 | 59.85 | 54.90 |

кислотных и основных красителей. Содержание фенолового красного в живых мышцах в 2—3 раза меньше, чем в среде, тогда как нейтрального красного — во много раз больше. При поглощении как фенолового, так и нейтрального красного и родамина мертвыми мышцами равновесная концентрация красителей в мышцах превышает концентрацию этих веществ в среде — для фенолового красного в 10.4 раза и для основных красителей — в 55—60 раз.

Обратимое (окраска при 34 °С) и необратимое повреждения мышц во всех случаях ведут к сильному повышению сорбционных свойств мышечной ткани, однако это повышение сорбции по отношению к разным красителям неодинаково — оно больше всего для фенолового красного и меньше всего для родамина. Это следует из данных, приведенных в табл. 16, в которой показано, во сколько раз сорбция красителей поврежденными и мертвыми мышцами выше по сравнению с нормальными мышцами.

Таким образом, наибольшее повышение окраски поврежденных мышц (при 34 °С) имеет место для нейтрального красного и наименьшее для родамина. Необратимое повреждение мышц ведет к очень сильному повышению сорбции для всех красителей, но наиболее сильное — для кислотных.

Зависимость $Q$ от концентрации красителей в окружающей равновесной жидкости (рис. 24—26) ясно указывает на то, что чем меньше концентрация красителя $C_s$, тем больше величина $Q$, т. е. процент поглощения красителя увеличивается с уменьшением его концентрации в среде. Это относится как к живым, так и к мертвым мышцам.

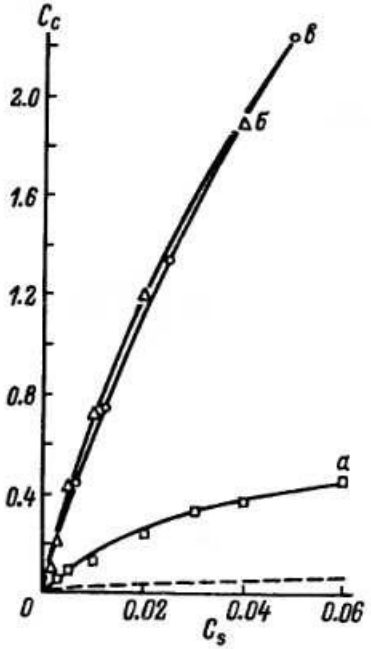
В табл. 17 и 18 представлено содержание красителей в мышечных волокнах при различных их концентрациях в равновесной окружающей жидкости, а также указаны количества красителей

Таблица 16

**Повышение сорбции красителей при повреждении мышц**

| Условия опыта | Феноловый красный | Нейтральный красный | Родамин |
|---|---|---|---|
| Живые мышцы, 18—20 °С | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| Живые мышцы, 34 °С | 1.6 | 3.1 | 1.1 |
| Мертвые мышцы, 18—20 °С | 32.6 | 9.1 | 5.8 |

Примечание. Равновесная концентрация красителя в среде $C_s$=0.02%. Количество поглощенного красителя нормальными мышцами принято за единицу.



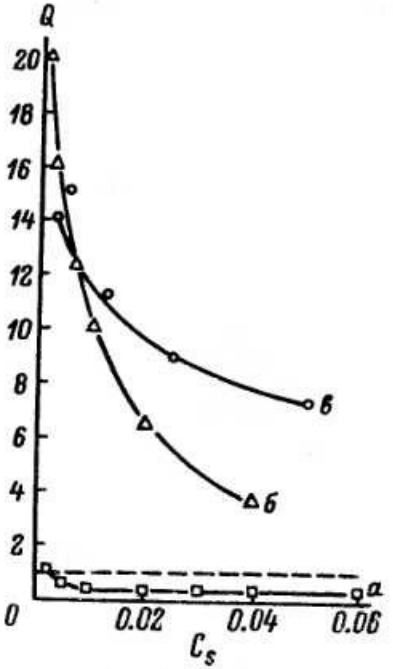




Рис. 23. Зависимость концентрации витальных красителей в убитых мышцах лягушки от концентрации их в среде (по: Трошин, 1951б).

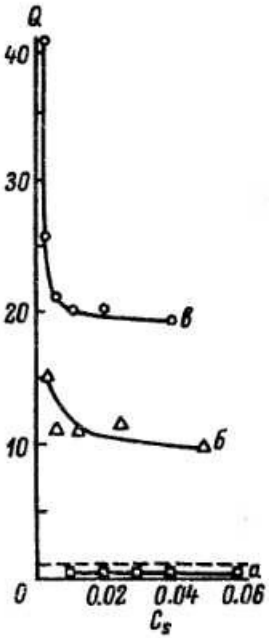
Обозначения те же, что и на рис. 21.

Рис. 24. Зависимость коэффициента Q от концентрации красителей в среде ($C_s$, %) при распределении витальных красителей между мышцами лягушки и средой, температура 19—20° С (по: Трошин, 1951б).

*а* — феноловый красный, *б* — нейтральный красный, *в* — родамин. *Штриховая линия* соответствует значению *Q*, равному единице.

в мышцах по фракциям (растворенные и адсорбированные). Для определения растворенных красителей была графически вычислена величина *K*, для нейтрального красного и родамина в опытах с живыми мышцами она равна 0.5, для фенолового красного $K = 0.25$. Коэффициент распределения *K* для всех указанных красителей в опытах с мертвыми мышцами был равен единице.

Из приведенных в табл. 17 и 18 данных следует, что для родамина и нейтрального красного на долю растворенного красителя в мышцах приходится незначительное количество (от 14 до 2.7 % для живых мышц и от 2.2 до 1.3 % для мертвых). Основная масса этих красителей в мышце присутствует в адсорбированном состоянии. То же самое относится и к феноловому красному для мертвых мышц. Этим и объясняется крутой подъем кривых распределения красителей, что можно видеть на рис. 21 и 22. Для фенолового красного в опытах с живыми мышцами доля краси-



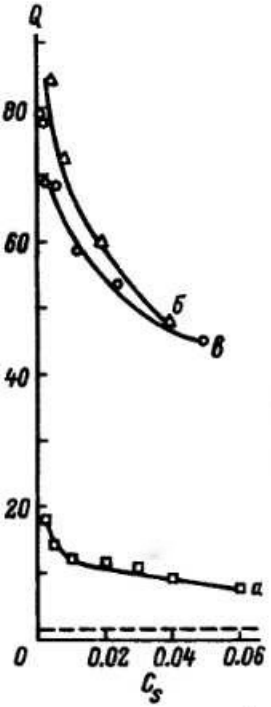




Рис. 25. Зависимость коэффициента $Q$ от концентрации красителей в среде при распределении витальных красителей между мышцами лягушки и средой в условиях повышенной температуры, при 34 °С.

Обозначения те же, что и на рис. 24.

Рис. 26. Зависимость коэффициента $Q$ от концентрации красителей в среде при распределении витальных красителей между убитыми мышцами лягушки и средой.

Обозначения те же, что и на рис. 24.

теля, растворенного в живом мышечном волокне, изменяется в широких пределах в зависимости от его концентрации в равновесной жидкости, а именно: при $C_s$ от 0.06 до 0.03 % в мышечном волокне растворено 75—81 % от общего количества красителя в мышце, с уменьшением $C_s$ этот процент падает и доходит (при $C_s = 0.0025$ %) до 22 %. Однако при $C_s = 0.0025$ % равновесная концентрация его в мышце больше, чем в окружающей жидкости ($Q = 1.08$), несмотря на то что растворимость его в саркоплазме в 4 раза ниже, чем в воде окружающей среды ($K = 0.25$). Это превышение $C_c$ над $C_s$ в данном случае имеет место за счет адсорбции.

Такие же данные были получены В. В. Ермиловой (1959) о проницаемости мышечных волокон лягушки для фенолового красного. Она нашла, что концентрация фенолового красного в условиях диффузионного равновесия, которое наступает через

Таблица 17

**Концентрации растворенных и адсорбированных витальных красителей в мышечных волокнах живых мышц лягушек при температуре 18—20 °С**

| Концентрация витальных красителей, г на 100 мл воды | | Из общего количества $C_c$ находится (г на 100 мл клеточной воды) | | Растворенный краситель, % от $C_c$ | $Q = C_c/C_s$ |
|---|---|---|---|---|---|
| в среде, $C_s$ | в мышечных волокнах, $C_c$ | в растворенном состоянии, $C = KC_s$ | в адсорбированном состоянии, $A = C_c - C$ | | |
| **Феноловый красный** | | | | | |
| 0.06 | 0.0196 | 0.0150 | 0.0046 | 75 | 0.33 |
| 0.04 | 0.0129 | 0.0100 | 0.0029 | 77 | 0.32 |
| 0.03 | 0.0092 | 0.0075 | 0.0017 | 81 | 0.31 |
| 0.02 | 0.0070 | 0.0050 | 0.0020 | 71 | 0.35 |
| 0.01 | 0.0051 | 0.0025 | 0.0026 | 50 | 0.51 |
| 0.005 | 0.0033 | 0.0012 | 0.0021 | 37 | 0.66 |
| 0.0025 | 0.0027 | 0.0006 | 0.0021 | 22 | 1.08 |
| **Нейтральный красный** | | | | | |
| 0.040 | 0.142 | 0.0200 | 0.1220 | 14.0 | 3.73 |
| 0.020 | 0.131 | 0.0100 | 0.1210 | 7.6 | 6.56 |
| 0.010 | 0.104 | 0.0050 | 0.0990 | 4.8 | 10.40 |
| 0.005 | 0.078 | 0.0025 | 0.0755 | 3.2 | 15.60 |
| 0.0025 | 0.042 | 0.0013 | 0.0407 | 3.1 | 16.08 |
| 0.00125 | 0.026 | 0.0007 | 0.0253 | 2.7 | 20.80 |
| **Родамин** | | | | | |
| 0.05 | 0.370 | 0.0250 | 0.3450 | 6.7 | 7.40 |
| 0.025 | 0.228 | 0.0125 | 0.2155 | 5.5 | 9.12 |
| 0.0125 | 0.141 | 0.0063 | 0.1347 | 4.5 | 11.28 |
| 0.0063 | 0.078 | 0.0031 | 0.0749 | 4.0 | 12.38 |
| 0.0031 | 0.045 | 0.0016 | 0.0434 | 3.5 | 14.51 |

0.5—2 ч, в 3—4 раза меньше, чем в окружающем растворе. Мертвые мышцы поглощают значительно большие количества этого красителя.

Равновесное распределение активного (ковалентно связывающегося) красителя проционового ярко-красного между мышечной тканью (портняжная мышца лягушки и мантийная мышца мидий) и средой было изучено В. П. Трошиной (1965). Оказалось, что при окрашивании интактной (живой) мышечной ткани этот краситель не образует с субстратом прочной ковалентной химической связи, такая связь возникает лишь с убитыми тканями, окрашивание интактной мышцы проционовым ярко-красным происходит за счет адсорбции и растворения красителя в протоплазме. Предел адсорбции ($A_\infty$) оказался одинаковым для обеих изученных мышц и равным 0.02 г на 100 мл внутриклеточной воды. Очень близкими оказались и константы растворимости ($K$), они равны 0.4, что говорит о плохой растворимости красителя в протоплазме. При окрашивании убитой ткани количество адсорбированного красителя возрастает очень резко, в десятки раз, количество растворенного также повышается.

Таблица 18

**Концентрация растворенных и адсорбированных витальных красителей в мышечных волокнах мертвых мышц лягушки при температуре 18—20 °С**

| Концентрации витальных красителей, г на 100 мл воды | | Из общего количества $C_c$ находится (г на 100 мл клеточной воды) | | Растворенный краситель, % от $C_c$ | $Q=C_c/C_s$ |
|---|---|---|---|---|---|
| в среде, $C_s$ | в мышечных волокнах, $C_c$ | в растворенном состоянии, $C=KC_s$ | в адсорбированном состоянии, $A=C_c-C$ | | |
| **Феноловый красный** | | | | | |
| 0.06 | 0.459 | 0.060 | 0.399 | 13.1 | 7.65 |
| 0.04 | 0.372 | 0.040 | 0.332 | 10.7 | 9.30 |
| 0.03 | 0.332 | 0.030 | 0.302 | 9.0 | 11.07 |
| 0.02 | 0.228 | 0.020 | 0.208 | 8.87 | 11.40 |
| 0.01 | 0.121 | 0.010 | 0.211 | 8.0 | 12.10 |
| 0.005 | 0.073 | 0.005 | 0.068 | 6.8 | 14.60 |
| 0.0025 | 0.046 | 0.0025 | 0.0425 | 5.6 | 18.00 |
| **Нейтральный красный** | | | | | |
| 0.04 | 1.894 | 0.040 | 1.857 | 2.1 | 47.35 |
| 0.02 | 1.197 | 0.020 | 1.177 | 1.7 | 59.85 |
| 0.01 | 0.723 | 0.010 | 0.713 | 1.4 | 72.30 |
| 0.005 | 0.425 | 0.005 | 0.420 | 1.2 | 85.00 |
| 0.0025 | 0.195 | 0.0025 | 0.1925 | 1.3 | 78.00 |
| **Родамин** | | | | | |
| 0.05 | 2.251 | 0.050 | 2.201 | 2.2 | 45.02 |
| 0.025 | 1.345 | 0.025 | 1.320 | 1.8 | 53.80 |
| 0.0125 | 0.733 | 0.0125 | 0.7205 | 1.7 | 58.64 |
| 0.0063 | 0.432 | 0.0063 | 0.4257 | 1.5 | 68.57 |
| 0.0031 | 0.209 | 0.0031 | 0.2059 | 1.4 | 67.78 |

Большой интерес представляют работы, в которых изучалась проницаемость одиночных мышечных и нервных волокон. Н. Н. Никольский и Н. А. Виноградова (1965) показали, что кислотный краситель феноловый красный не проникает через мембрану мышечного волокна лягушки. Другой кислотный краситель — цианол — совсем не адсорбируется интактным аксоном кальмара ($A_\infty = 0$), убитый же аксон связывает до 30 мг/100 мл; константа растворимости при этом увеличивается до 0.86, в то время как для живого аксона она равна 0.12. Эти данные были получены в работах С. А. Кроленко и Н. Н. Никольского (1963, 1967а). Кислотный краситель бирюзовый прямой интенсивно окрашивал оболочки аксона краба, в то время как аксоплазма не окрашивалась (Комиссарчик, Левин, 1965). Электронно-микроскопические исследования показали, что краситель интенсивно сорбируется аксолеммой и локализован на внешней поверхности цитоплазматических мембран (Комиссарчик и др., 1971; Гольфанд и др., 1972; Пассова, 1973). Адсорбция на мембранах обеспечивает молекулам красителя проникновение внутрь волокна (Гольфанд и др., 1966).

Основные закономерности, полученные в опытах с изолированными мышцами лягушки, были обнаружены и на нервных, и на мышечных волокнах (Левин, Розенталь, 1966; Левин и др., 1967, 1968; Розенталь и др., 1967; Семеньков, 1967, 1970, 1971; Семеньков, Левин, 1969,1970; Семеньков и др., 1970; Трошин и др., 1970).

Основной краситель нейтральный красный в отличие от кислотных адсорбируется и живым интактным аксоном каракатицы в количестве 0.04 г на 100 мл внутриклеточной воды, константа растворимости при этом была равна 0.25 (Веренинов и др., 1962). В больших количествах нейтральный красный накапливается и в аксоне кальмара, его концентрация в аксоплазме в 3.5 раза превышает таковую в среде (Кроленко, Никольский, 1967а).

Глава VI

# РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И ОБМЕН НЕОРГАНИЧЕСКИХ ИОНОВ МЕЖДУ КЛЕТКОЙ И СРЕДОЙ

## ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

**Минеральный состав клеток и омывающей их жидкости.** Как известно, характерной особенностью любой живой клетки является резкое различие минерального состава ее содержимого и окружающей среды. Как правило, в клетке над всеми другими катионами преобладает калий. Концентрация калия в протоплазме обычно во много раз превышает таковую в омывающей жидкости. Для натрия существует обратное соотношение концентраций. Анионы также представлены в протоплазме и в среде в разных количествах (концентрациях). Со смертью клетки это различие между минеральным составом цитоплазмы и среды утрачивается. Анализу зольных элементов клеток и органов, а также жидкостей, которые омывают эти образования, посвящено очень много исследований (см. обзоры: Fenn, 1936; Irving, Manery, 1936; Капланский, 1938; Krogh, 1946; Эпштейн, 1950; Hodgkin, 1951, 1958; Ling, 1952; 1955, 1960; Manery, 1954; Conway, 1957; Shanes, 1958; Harris, 1960; Glynn, Karlish, 1975; Веренинов, 1978; Сорокина, 1978; Sjodin, 1982).

Здесь следует привести лишь несколько характерных примеров для того, чтобы показать, как сильно отличаются друг от друга по своему минеральному составу клетки и окружающая их среда.

В табл. 19 представлена часть материалов из работы Абдергальдена (Abderhalden, 1898), дающая представление о минеральном составе эритроцитов и плазмы кролика, быка и собаки.

Таблица 19

**Минеральный состав (г/кг) плазмы и кровяных телец (по: Abderhalden, 1898)**

| Ионы и вода | Кролик | | Бык | | Собака | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | сыворотка | эритроциты | сыворотка | эритроциты | сыворотка | эритроциты |
| Натрий | 3.292 | — | 3.195 | 1.654 | 3.159 | 2.000 |
| Калий | 0.215 | 4.340 | 0.212 | 0.599 | 0.188 | 0.240 |
| Кальций | 0.082 | — | 0.085 | — | 0.081 | — |
| Магний | 0.028 | 0.046 | 0.027 | 0.010 | 0.024 | 0.042 |
| Хлор | 3.883 | 1.236 | 3.390 | 1.813 | 4.023 | 1.352 |
| Ортофосфат | 0.085 | 2.305 | 0.113 | 0.466 | 0.106 | 0.726 |
| Вода | 925.600 | 633.530 | 943.640 | 591.860 | 923.980 | 644.260 |

Таблица 20

**Концентрация ионов калия, натрия (ммоль на 1 л клеточной воды) и объем сухого остатка (% к объему живого волокна) в мышечных волокнах из m. iliofibularis лягушки (по: Марахова, Наследов, 1973; Наследов, 1981)**

| Тип волокна | Калий | Натрий | Объем сухого остатка |
|---|---|---|---|
| | Осень—зима | | |
| Фазные | 143±3.4 (20) | 18±1.0 (20) | 22±0.8 (14) |
| Переходные | 139±3.6 (14) | 20±1.1 (19) | 23±0.8 (14) |
| Тонические | 133±3.6 (13) | 16±1.5 (8) | 19±0.4 (6) |
| | Весна | | |
| Фазные | 132±4.4 (11) | 19±1.1 (5) | 16±1.0 (3) |
| Переходные | 122±3.4 (6) | 19±0.9 (6) | 18±0.9 (4) |
| Тонические | 121±3.8 (15) | 10±1.6 (10) | 19±0.8 (8) |

Примечание. В скобках — число исследованных волокон.

По данным этого автора, эритроциты кролика совсем не содержат натрия. Позднее было показано, что этот катион присутствует во всех клетках, в том числе и в эритроцитах кролика, хотя и в значительно меньшей концентрации, чем в среде. Так, по материалам Керра (Кегг, 1937), в эритроцитах кролика имеется натрия 16 ммоль/кг, а калия — 99 ммоль/кг.

Многими исследователями было показано, что в процессе эмбрионального развития минеральный состав клеток значительно изменяется: концентрация ионов натрия и хлора снижается, а ионов калия повышается (Irving, Manery, 1936; Сафаров, 1938; Hazlewood, Ginski, 1969; Hezlewood, 1973). Это имеет место и в ходе эволюционного процесса (см.: Нестеров, 1970).

И. И. Марахова и Г. А. Наследов (1973) с помощью пламенной фотометрии установили, что разные мышечные волокна одной и той же мышцы лягушки содержат разное количество калия и его в мышечных волокнах осенью и зимой на 10 ммоль на 1 л клеточной воды больше, чем весной (табл. 20).

## ПРОНИЦАЕМОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ И ЛЕЙКОЦИТОВ ДЛЯ ИОНОВ

**Проницаемость эритроцитов для анионов.** Для изучения скорости проникновения ионов хлора и других галоидов рядом авторов был применен метод радиоактивных индикаторов (Love, Bursh, 1953; Tosteson, Robertson, 1956, Tosteson, 1959, и др.). Так, Тостесон и Робертсон (Tosteson, Robertson, 1956) нашли, что изотопное равновесие в суспензии эритроцитов белой пекинской утки, равное 0.74, наступает через 3 мин после смешивания эритроцитов с радиоактивной средой (жидкостью). Тостесон (Tosteson, 1959) изучал проницаемость эритроцитов человека и быка для ряда галоидов с помощью радиоактивных изотопов

Таблица 21

**Распределение и скорость обмена радиоактивных галоидов в эритроцитах быка и человека (по: Tosteson, 1959)**

| Объект исследования | Изотопы | Равновесный баланс* | | | Временна́я константа скорости обмена ионов медленной фракции, $с^{-1}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| | | быстрая фракция | медленная фракция | общая (сумма) | |
| Человек | $^{36}Cl^-$ | 0.00 | 0.54 | 0.54 | 3.1 |
| | $^{82}Br^-$ | 0.08 | 0.55 | 0.63 | 0.6 |
| | $^{131}I^-$ | 0.12 | 1.09 | 1.21 | 0.07 |
| Бык | $^{36}Cl^-$ | 0.06 | 0.52 | 0.59 | 3.1 |
| | $^{82}Br^-$ | 0.16 | 0.47 | 0.63 | 0.6 |
| | $^{18}F^-$ | 0.05 | 0.45 | 0.50 | 0.3 |
| | $^{131}I^-$ | 0.16 | 0.90 | 1.06 | 0.06 |

Примечание. * — представляет собой отношение концентрации изотопа в клетке к его концентрации в среде.

(табл. 21) с использованием метода Диркена и Мура (Dirken, Moor, 1931). По данным Тостесона, только ионы хлора эритроцитов человека обмениваются по простому экспоненциальному закону, во всех же других случаях процесс обмена галоидов включает в себя две экспоненциальные компоненты. По скорости потока из эритроцитов анионы располагаются в ряд: $Cl > Br > F > I$. Для брома и иода в условиях изотопного равновесия отношение концентрации изотопа в клетке к его концентрации в среде больше соответствующей величины для хлора. Это говорит, вероятно, о том, что ионы брома и иода могут как-то связываться эритроцитами. По расчетам автора скорость потока анионов в эритроциты и из них составляет (пмоль на 1 $см^2$ поверхности клеток за 1 с): хлор — 13.1—13.9, бром — 3.0, фтор — 2.3 (для иода эта величина значительно меньше), т. е. скорости обмена ионов исключительно высокие. Автор отмечает, что поток ионов хлора через мембрану эритроцитов почти в 10 раз больше потока натрия в активном аксоне каракатицы, в 100 раз больше выхода калия из покоящегося волокна каракатицы и в 1000 раз больше выхода калия из покоящейся мышцы лягушки. Обнаружено, что ионы брома и иода тормозят выход ионов хлора из эритроцитов.

Много сведений о проницаемости эритроцитов для аниона фосфорной кислоты было получено при помощи метода меченых атомов. Полная сводка литературы по этому вопросу приведена у Хевеши (Hevesy, 1950), Глина (Glynn, 1957a, 1957b) и Харриса (Harris, 1960). Хан и Хевеши (Hahn, Hevesy, 1942) подробно изучали проницаемость эритроцитов разных животных для аниона фосфорной кислоты. Для этого они вводили в кровь животным минеральный фосфор с примесью радиоактивного фосфора. Было обнаружено, что при температуре тела в опытах вне организма на 100 атомов меченого фосфора, добавленного к крови кролика, через 1 ч 26 атомов проникают в 1 г эритроцитов и 74 атома остаются еще в 1 г плазмы. С такой же скоростью совершается

обмен фосфора между эритроцитами и плазмой в крови человека. Значительно медленнее идет обмен клеточного фосфора на фосфор плазмы в крови курицы и лягушки.

Далее авторами было установлено, что проникновение иона радиоактивного хлора совершается со скоростью в 100 раз большей, чем скорость проникновения фосфата. Примерно за 1—2 мин весь хлор эритроцитов обменивается на хлор плазмы. Даже при 0 °С за 1—3 мин бóльшая часть клеточного хлора обменивается на хлор плазмы.

Ряд авторов (Gourley, 1952; Prankerd, Altman, 1954; Gerlach, 1955, 1956, и др.) высказывают предположение, что меченый минеральный фосфор проникает в эритроциты в виде органических соединений, в которые он включается уже в клеточной мембране.

Вестергард-Богинд (Vestergard-Bogind, 1963) пришел к выводу, что анион фосфорной кислоты проникает через мембрану человеческих эритроцитов как путем простой диффузии, так и путем транспорта с участием особых переносчиков мембраны.

Проницаемость эритроцитов человека и некоторых животных для сульфата была установлена химическими методами и с помощью радиоактивного сульфата: сульфат проникает в эти клетки значительно медленнее одновалентных анионов ряда галоидов (Parpart, 1940; Schweitzer, Passow, 1953; Passow, 1956; Milanick, Gunn, 1982).

**Проницаемоость эритроцитов для катионов.** Как уже было сказано, осмотические опыты указывали на полную непроницаемость эритроцитов для катионов. Однако утверждение о непроницаемости эритроцитов для катионов опровергается огромным количеством фактов, которые были получены в опытах как на целых организмах, так и вне организма. Детальные исследования ряда авторов (Glynn, 1954, 1956, 1957a, 1957b; Harris, 1954; Maizels, 1954a, 1954b, 1961; Shaw, 1955; Tosteson, Hoffman, 1960, и др.) показывают, что скорость поступления калия в эритроциты и выхода натрия из клеток растет не прямо пропорционально возрастанию концентрации калия (или натрия) в среде — зависимость эта более сложная.

Тостесон и Робертсон (Tosteson, Robertson, 1956) детально изучали обмен калия эритроцитов на калий плазмы крови белых пекинских уток при различных условиях инкубации крови. Если эритроциты утки суспензировать в разбавленной плазме, то при продолжительной инкубации такой разбавленной крови наблюдается состояние динамического равновесия, при котором концентрация калия и натрия в клетках не изменяется в течение нескольких часов. В этих условиях поток ионов калия в эритроциты и из них имеет одинаковую скорость. Поток ионов калия через клеточную оболочку сильно зависит от состава газовой фазы, в которой производилась инкубация эритроцитов. В табл. 22 приведены данные, характеризующие этот процесс: в атмосфере азота обмен калия клеток на калий плазмы совершается с го-

Таблица 22

**Минеральный состав разбавленной крови белых пекинских уток (по: Tosteson, Robertson, 1956)**

| Состав газовой среды | Число опытов | Эритроциты | | | Плазма | | Поток калия, ммоль/(л • ч) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | калий | натрий | вода, % | калий | натрий | |
| 95 % $O_2$ + +5 % $CO_2$ | 10 | 112±1.0 | 7.3+0.97 | 59.3±0.004 | 6.06±0.44 | 141 | 8.1±0.7 |
| 95 % N+ +5 % $CO_2$ | 21 | 106±1.0 | 9.04±0.73 | 64.5±0.004 | 4.83±0.18 | 145 | 26±3.5 |

Примечание. Инкубация крови осуществлялась в течение многих часов в атмосфере кислорода и в атмосфере азота при 37 °С. Концентрация натрия и калия приводится в ммоль на 1 л клеток или плазмы.

раздо большей скоростью, чем в атмосфере кислорода. В атмосфере кислорода весь клеточный калий обменивается на радиоактивный калий среды меньше чем за 24 ч, причем установлено, что 4 % клеточного калия обменивается со скоростью 13.7 ммоль на 1 л клеток в 1 ч, а 96 % — со скоростью 9.5 ммоль/(л • ч). В атмосфере азота при постоянной температуре весь калий обменивается с одной и той же скоростью. В атмосфере кислорода поток калия при 30 °С равен 7.4 ммоль/(л • ч), а при 37 °С — 81 ($Q_{10}=1.6$), тогда как в атмосфере азота при 30 °С поток калия равен 8.8 ммоль/(л • ч), а при 37 °С — 26.0 ($Q_{10}=4.2$). Повышение pH среды с 7.02 до 7.82 в атмосфере кислорода ведет к снижению скорости потока ионов-калия в эритроциты и из них с 10 до 8.2 ммоль/(л • ч), а повышение pH с 7.06 до 7.75 в атмосфере азота, наоборот, повышает скорость потока в обе стороны: в эритроциты — с 15 до 35, из эритроцитов — с 13 до 35 ммоль/(л • ч).

Вилламил и Климан (Villamil, Kleeman, 1969) установили, что поступление $Na^+$ из эритроцитов кролика в среду равно около 10 ммоль на 1 кг сырой массы клеток за 1 ч. Уабаин подавляет выход из клеток $Na^+$. Поступление в клетки $K^+$ происходит со скоростью 3.0 ммоль/(кг • ч), из них 2.2 ммоль/(кг • ч) ингибируется уабаином.

Ранее Тостесон (Tosteson, 1954) нашел, что обмен калия эритроцитов утки совершается в 5 раз медленнее, чем обмен калия эритроцитов человека.

Проницаемость эритроцитов млекопитающих животных и человека, а также птиц и рептилий для калия и натрия изучали химическими методами и с помощью радиоактивных индикаторов многие исследователи (Clarkson, 1956; Fleming, 1956; Glynn, 1956; Green, 1956; Hunter et al., 1956; Bolingbroke, Maizels, 1959; Maizels, Remington, 1959; Post, 1959; Post et al., 1960, и др.). В этих работах главное внимание обращалось на изучение причин асимметричного распределения калия и натрия между эритроцитами и окружающей их средой. В связи с этим иссле-

довалось влияние на распределение калия и натрия различных воздействий: высокой и низкой температуры, ингибиторов обмена веществ, наличия или отсутствия в среде глюкозы, наркотиков, гипо- и гипертонических растворов солей, изменения pH и других факторов. Т. К. Герасимова и З. Н. Нахальницкая (1969) показали, что в ранние сроки после облучения эритроцитов человека наблюдается повышение активного переноса ионов калия как компенсаторная реакция устранения ионных сдвигов, имевших место при облучении.

Проницаемость эритроцитов человека установлена для ионов рубидия, цезия и лития. Рубидий проникает в клетки примерно с такой же скоростью, как и калий, а цезий — с гораздо меньшей скоростью (Solomon, 1952). Если в солевом растворе, в котором инкубируются эритроциты человека, натрий частично или полностью заменить на литий, то натрий выходит из клеток в среду, а литий поступает в клетки, причем отношение концентраций лития и калия в эритроцитах со временем устанавливается почти такое же, как в окружающем растворе (Bolingbroke, Maizels, 1959; Maizels, 1959; Maizels, Remington, 1959). Хлористый кальций очень сильно подавляет выход из эритроцитов калия и лития и вход в клетки натрия, тогда как хлористые магний, стронций и барий не оказывают на эти процессы никакого действия (Maizels, 1959).

**Проницаемость лейкоцитов для ионов.** Метаболические реакции в лейкоцитах совершаются с большей скоростью, чем в эритроцитах. С большей скоростью протекает в них и обмен минеральных ионов. В табл. 23 показано содержание калия, натрия и воды в лейкоцитах некоторых видов животных. Концентрация в лейкоцитах минеральных анионов (хлора, фосфата, карбонатов) примерно такая же, как и в эритроцитах (Endres, Herget, 1929; Wilson, Manery, 1948, 1949). Минеральный состав кровяных пластинок примерно такой же, как лейкоцитов.

В растворах хлористого аммония лейкоциты теряют калий на 90 %, а натрий на 80 %. В течение 75 мин 90 % внутриклеточного натрия обменивается на натрий среды, меченный радиоактивным изотопом.

Очень высокую скорость обмена внутриклеточного калия лейкоцитов и кровяных пластинок собаки на калий плазмы обна-

Таблица 23

**Содержание калия, натрия (мэкв на 1 кг клеточной воды) и воды в лейкоцитах некоторых животных (по: Hempling, 1954)**

| Объект исследования | Калий | Натрий | Вода, % | Литературный источник |
|---|---|---|---|---|
| Акула | 133.1 ± 10.6 | 88.6 ± 21.9 | 78.2 | Hempling, 1952 |
| Кролик | 105.1 ± 6.1 | 67.5 ± 11.1 | 79.0 ± 1.14 | Hempling, 1953 |
| Кролик | 106 ± 10 | 79.5 ± 7.8 | 79.25 ± 0.65 | Wilson, Manery, 1949 |
| Лошадь | 23 | 113 | 84.57 | Endres, Herget, 1929 |

ружил Шеппард с сотрудниками с помощью радиоактивного калия (Sheppard, Martin, 1948, 1949; Sheppard et al., 1951).

Гемплинг (Hempling, 1953, 1954) изучал проницаемость полиморфноядерных лейкоцитов кролика для калия и натрия. В экссудативной жидкости со средней концентрацией калия 2.0 мэкв/л при 37 °С лейкоциты постепенно теряют калий и в таком же количестве поглощают натрий. При температуре 2 °С потеря калия и поглощение натрия увеличиваются. В этих условиях потеря калия составляет 5.76 % в 1 ч от количества его в клетках. Такое же количество натрия поступает в клетки. Повышение температуры до 36 °С и добавление к среде глюкозы ведут к диффузии катионов против концентрационного градиента: калий опять поступает в клетки, а натрий выходит из них в среду. Однако Эльсбах и Шварц (Elsbach, Schwartz, 1959) в опытах на том же объекте и при аналогичных условиях не нашли эквивалентного обмена калия на натрий.

Симковиц с соавторами (Simchowitz et al., 1982) определил содержание и потоки ионов натрия и калия в изолированных периферических полиморфноядерных лейкоцитах человека. Клетки при 37 °С содержат $Na^+$ 25 ммоль на 1 л клеточной воды, $K^+$ — 120. Потоки $Na^+$ и $K^+$ для этих клеток составляют около 0.9 мэкв на 1 л клеточной воды в 1 мин. Уабаин подавляет поток натрия наружу на 95 % и поток калия внутрь на 63 %. Внешний калий стимулирует поток ионов натрия.

## ПРОНИЦАЕМОСТЬ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН ДЛЯ ИОНОВ

**Проницаемость мышечных волокон для катионов.** Старые представления о том, что покоящиеся мышечные волокна непроницаемы для всех анионов, а из катионов — для натрия, лития и ионов щелочноземельных металлов, но проницаемы для ионов водорода, калия, рубидия, цезия и аммония (Mond, Amson, 1928; Netter, 1928; Mond, 1930; Mond, Netter, 1930; Höber, 1945, и др.) оказались несостоятельными. Почти весь натрий и хлор очень быстро покидают мышцы и нервные волокна, если их поместить в среду без этих ионов (например, в изотонический раствор сахарозы), тогда как ионы калия в этих условиях покидают клетки очень медленно; калий полностью покидает клетки при их смерти.

Согласно классической мембранной теории, ионы натрия не проникают в мышечные волокна и весь натрий мышц сосредоточен в межклеточных пространствах. Однако представлению о внеклеточной локализации натрия в мышечной ткани противоречат многочисленные анализы минерального состава мышц и омывающих их жидкостей. Так, распределение натрия между мышцами и средой существенно отличается от распределения ионов хлора. В плазме крови человека отношение Na/Cl = 1.37,

Таблица 24

**Концентрация калия и натрия (ммоль на 1 кг ткани) в портняжных мышцах лягушки, погруженных в раствор Рингера без калия (по: Steinbach, 1940a)**

| Продолжительность эксперимента, ч | Калий | Натрий |
|---|---|---|
| 0 | 84.6 | 23.9 |
| 2 | 71.0 | 28 |
| 17 | 34.5 | 65 |
| 24 | 27.3 | 70 |
| 27 | 28.7 | — |

а в мышцах — 1.76. В плазме и мышцах лягушки это отношение соответственно равно 1.47 и 2.14 (Fenn et al., 1935b). Как отмечает Фенн (Fenn, 1936), превышение концентрации натрия над хлором в мышцах непонятно, если допустить, что хлор и натрий находятся только в межклеточных пространствах. Фенн с соавторами (Fenn et al., 1935b) для мышц лягушки нашел межклеточное пространство по натрию равным от 24.5 до 36 %, а по хлору — от 14.5 до 31 %.

О проникновении натрия в мышечные волокна говорят также опыты Стейнбаха (Steinbach, 1940a, 1940b, 1953). При погружении мышц лягушки в раствор Рингера без калия он наблюдал постепенный выход этого катиона из мышц и поступление в них почти эквивалентного количества натрия (табл. 24).

В табл. 25, составленной Ходчкиным по данным многих авторов, показана скорость проникновения ионов натрия, калия и

Таблица 25

**Потоки ионов (пмоль на 1 см$^2$ поверхности волокна в 1 с) в волокнах изолированных покоящихся мышц лягушки (по: Hodgkin, 1951)**

| Ион | Концентрация ионов, ммоль/л | | Потоки ионов | | Препарат | Литературный источник |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | в среде | в мышечном волокне * | внутрь волокна | из волокна в среду | | |
| Натрий | 110 | 22 | 13 | 16 | Портняжная мышца | Harris, Burn, 1949 |
| Калий | 6.0 | 125 | 5 | 7 | Тот же | Тот же |
| | 2.5 | 125 | 10 | 10 | Брюшная мышца | Keynes, 1949 |
| Хлор | 2.5 | 110 | 5 | 6 | Длинный отводящий мускул четвертого пальца | Keynes, 1951b |
| | 5 | 125 | 6 | 8 | Тот же | Тот же |
| | 115 | 6 | — | 11 | Портняжная мышца | Levi, Ussing, 1948 |

Примечание. * — концентрация приводится на 1 л клеточной воды.

хлора в мышечные волокна изолированных скелетных мышц лягушки, находящихся в покоящемся состоянии. Эти данные в основном получены с помощью радиоактивных изотопов. При расчете принято во внимание, что 82 % объема мышечного волокна занимает вода, а диаметр волокна равен 80 мкм.

Кейнес (Keynes, 1954) при помощи метода радиоактивных индикаторов изучал обмен калия и натрия изолированных мышц лягушки (портняжные, брюшные и длинные отводящие мышцы четвертого пальца) на калий и натрий рингеровского раствора. В нормальном растворе Рингера (концентрация калия 2.5 ммоль/л) калий из окружающей среды поступает в мышцу пальца со скоростью 4.1 пмоль на 1 см$^2$ поверхности мышечного волокна в 1 с, перемещение калия из мышцы в среду совершается с несколько большей скоростью — 4.9 пмоль/(см$^2$ · с). Если концентрацию калия в среде увеличить в 2 раза, то и скорость обмена калия увеличивается в 2 раза. Поток калия в портняжную мышцу, находящуюся в нормальном рингеровском растворе, составляет 10 пмоль/(см$^2$· с), а поток натрия из мышечных волокон — 5.4 пмоль/(см$^2$· с). Кейнес эту величину рассчитал по данным Леви и Уссинга (Levi, Ussing, 1948) — 13 пмоль/(см$^2$· с), по данным Харриса и Бэрна (Harris, Burn, 1949; Harris, 1950) — около 10 пмоль/(см$^2$· с). Кейнес (Keynes, 1954) показал также, что скорость обмена натрия мышечных волокон на натрий раствора Рингера повышается примерно в 2.5 раза с повышением концентрации калия в растворе от нуля до 10 ммоль/л.

В другой работе (Keynes, Swan, 1959a) поток натрия в волокне портняжной мышцы лягушки при инкубации их в нормальном растворе Рингера был определен равным 4.2 пмоль/(см$^2$· с). Замена натрия литием или холином приводит к уменьшению потока натрия из мышечных волокон примерно на 50 % по сравнению с нормальным рингеровским раствором. При изменении концентрации натрия в среде, как установили эти авторы, поток натрия из мышечных волокон не остается постоянным. Замена во внешнем солевом растворе части ионов натрия на ионы лития с добавлением до изотонии декстрозы ведет к возрастанию выхода из мышц ионов натрия примерно в 3.5 раза (Keynes, 1965).

По опытам Джонсона (Johnson, 1955), поток натрия из волокон портняжной мышцы лягушки в раствор Рингера равен 15 пмоль/(см$^2$· с). Близкая величина потока натрия для этой мышцы была определена мною (Трошин, 1957); обмен калия волокон портняжной мышцы лягушки на калий раствора Рингера совершается со скоростью 16.4 пмоль/(см$^2$· с) (рис. 27).

В работе Ходчкина и Горовиц (Hodgkin, Horowicz, 1959) исследована скорость движения натрия и калия внутрь и наружу изолированных мышечных волокон в покоящемся и активном состоянии. При помощи активационного анализа было найдено, что изолированные мышечные волокна (m. semitendinosus)

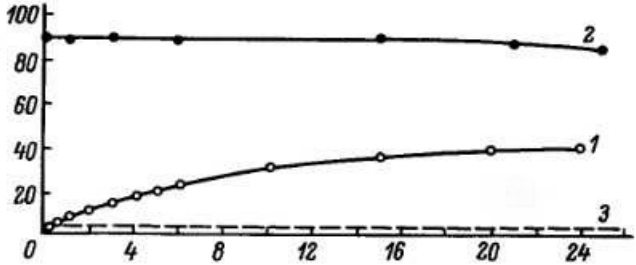



Рис. 27. Замещение калия мышц на меченый калий раствора Рингера (по: Трошин, 1960).

*1* — концентрация калия, замещенного в мышце меченым калием среды, *2* — концентрация калия в мышцах, определяемая химическим путем, *3* — концентрация калия в межклеточных пространствах; температура 18—20 °С. *По оси абсцисс* — длительность пребывания мышц в растворе, часы; *по оси ординат* — концентрация калия, ммоль на 1 кг сырой ткани.

лягушки (*Rana temporaria*) в конце опыта имели концентрацию калия, равную 137 ммоль на 1 л внутриклеточной воды, а натрия — 26 ммоль/л. Однако в только что изолированных волокнах концентрация калия была равна 139 ммоль/л. Средняя величина потока натрия внутрь волокна составила 3.5, а калия — 5.4 пмоль/(см$^2$ • с); поток ионов натрия в обратном направлении равен примерно 3.5, а калия — 8.8 пмоль/(см · с). На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что выход радиоактивных калия и натрия из мышечного волокна в нерадиоактивную среду совершается по простому экспоненциальному закону и что для свободной диффузии этих ионов имеется лишь один барьер — плазматическая мембрана волокна. Эти выводы не согласовывались с данными других авторов (Harris, 1950, 1952, 1953, 1957; Carey, Conway, 1954; Conway, Carey, 1955; Трошин, 1957, 1960; Edwards, Harris, 1957; Harris, Sjodin, 1959, и др.).

Гаррис (Harris, 1965) различными методами измерил скорость выхода ионов натрия из портняжных мышц лягушки в разные по составу среды. Поток натрия наружу в литиевую или холиновую среду возрастает, если в среде присутствуют ионы калия. Только очень небольшая часть энергии дыхания расходуется на активное движение ионов натрия. Кейнес (Keynes, 1965) нашел, что при замене в среде ионов натрия на ионы лития поток ионов натрия наружу из мышц лягушки возрастает в 3.5 раза. Обработка мышц уабаином снижает поток ионов натрия наружу. Если $H_2O$ в растворе заменить на $D_2O$, то поток ионов натрия наружу сильно понижается.

А. А. Веренинов с соавторами (1980) нашел, что в бескалиевой среде замещение ионов натрия на ионы магния снижает скорость выхода ионов натрия из мышц лягушки в 1.5—3 раза сильнее, чем при замещении натрия холином, и на 15—20 % меньше, чем при замещении трисонием. Скорость выхода ионов натрия в магниевую среду, не содержащую ионов калия и натрия,

в 60 раз выше скорости пассивной утечки, измеренной по скорости выхода из мышц $^{22}Na$. $10^{-4}$ М раствор уабаина снижает скорость выхода ионов натрия из мышц в магниевую среду на 40 %. Это указывает на возможность функционирования натриевого насоса при отсутствии ионов калия и натрия в среде. А. А. Веренинов и И. И. Марахова (1981) с помощью пламенно-эмиссионного анализа измеряли скорость выхода ионов натрия и калия в магниевые, холиновые и трисониевые среды, не содержащие катионов щелочных металлов. Показано, что в этих условиях константа выхода из мышц ионов калия снижается примерно на два порядка при увеличении внутриклеточной концентрации натрия с 10 до 60—130 мкмоль на 1 г сухой массы мышц. Под влиянием уабаина ($10^{-4}$ М) выходной поток калия резко возрастает, если внутриклеточная концентрация натрия высокая; в мышцах с низким содержанием натрия уабаин не изменяет выход калия.

Как уже было отмечено выше, согласно старой (классической) мембранной теории ионы лития, так же как и ионы натрия, не могут проникать в покоящиеся клетки ввиду большой степени их сольватации. Однако это положение оказалось неправильным: и натрий, и литий проникают в клетки. Полная или частичная замена ионов натрия литием в растворе Рингера, куда помещаются изолированные мышцы лягушки, ведет к тому, что ионы лития входят в мышечные волокна в обмен на ионы натрия (Briner et al., 1959; Keynes, Swan, 1959b; Simon et al., 1959; Трошин, 1960; Muller, Simon, 1960). Показано, что ионы лития проникают в волокна портняжной мышцы лягушки со значительно меньшей скоростью, чем ионы натрия (1—2 пмоль/(см$^2$× ×с), по: Keynes, Swan, 1959b), и что литий не способен полностью вытеснить ионы натрия из волокон этих мышц (рис. 28).

В противоположность ионам лития ионы рубидия и цезия при добавлении их к раствору Рингера или замене ими в этом растворе ионов калия проникают в мышечные волокна и вытесняют из них ионы калия (Lubin, Schneider, 1957; Briner et al., 1959; Muller, Simon, 1960).

Любин и Шнейдер (Lubin, Schneider, 1957) показали, что ионы рубидия и цезия могут почти полностью вытеснить калий из волокон портняжной мышцы лягушки. Этот процесс совершается, однако, очень медленно, причем концентрация натрия в мышечных волокнах существенно не изменяется. Было показано также, что скорость проникновения ионов цезия внутрь мышечного волокна (и выхода из него наружу) меньше скорости проникновения ионов рубидия и значительно меньше скорости ионов калия. То же самое было найдено в работах других авторов (Mullins, 1959a, и др.). В табл. 26 представлены материалы, характеризующие проницаемость мышечных волокон для ионов калия, рубидия и цезия. Ионы рубидия и цезия ведут себя как ионы калия, но активный транспорт их из среды в мы-

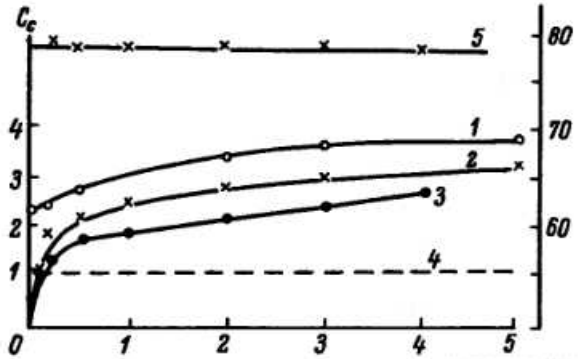



Рис. 28. Замещение натрия портняжных мышц лягушки на радиоактивный натрий и литий рингеровского раствора (по: Трошин, 1957а).

*1* — общее количество натрия в мышцах, *2* — количество натрия, замещенного в мышце радиоактивным натрием среды, *3* — концентрация лития в мышцах, *4* — концентрация натрия и лития в межклеточных пространствах, *5* — количество воды в мышцах. *По оси абсцисс* — длительность пребывания мышц в растворе, часы; *по оси ординат*: *слева* — концентрация натрия и лития в мышцах, мэкв на 1 кг сырой ткани, *справа* — количество воды в мышцах, % от сырой массы ткани.

шечные волокна выражен более отчетливо (Bolingbroke et al., 1961; Sjodin, 1961, 1982; Adrian, Slayman, 1966; Beauge, Sjodin, 1968).

Проницаемость волокон скелетных мышц млекопитающих для ионов щелочных металлов (натрия, калия и рубидия) принци-

Таблица 26

**Поток ионов калия, рубидия и цезия в волокна изолированных мышц лягушки при комнатной температуре (по: Sjodin, 1959)**

| Ион | Концентрация ионов в растворе Рингера, ммоль/л | Поток ионов внутрь мышечных волокон | |
|---|---|---|---|
| | | ммоль/(г · ч) * | пмоль/(см² · с) ** |
| Калий | 2.0 | 5.9 | 3.1 |
| | 2.5 | 7.3 | 3.8 |
| | 4.0 | 11.3 | 5.9 |
| | 5.0 | 13.9 | 7.2 |
| | 8.0 | 19.7 | 10.2 |
| | 10.0 | 22.0 | 11.8 |
| | 15.0 | 30.0 | 15.6 |
| | 20.0 | 39.0 | 20.3 |
| | 40.0 | 61.1 | 31.8 |
| Рубидий | 0.6 | 0.877 | 0.5 |
| | 2.5 | 3.6 | 1.9 |
| | 10.0 | 8.0 | 4.2 |
| | 100.0 | 16.0 | 8.3 |
| Цезий | 0.6 | 0.229 | 0.1 |
| | 12.5 | 4.3 | 2.2 |
| | 113.0 | 10.9 | 5.7 |

Примечание. * — на 1 г свежей массы мышечных волокон за 1 ч; ** — на 1 см² поверхности мышечного волокна за 1 с.

Таблица 27

**Распределение калия, натрия (ммоль/кг) и воды в диафрагме и крови крыс (по: Greese, 1954)**

| Объект исследования | Удельная масса ткани | Вода, г/кг | Натрий | Калий |
|---|---|---|---|---|
| Диафрагма (in vivo) | — | 770±17 (20) | 42.0±5 (20) | 86.2±6 (35) |
| Диафрагма в растворе Кребса | 1.055 | 786±10 (20) | 70.0±11 (20) | 80.0±6 (20) |
| Кровь | 1.053 | 813±8 (10) | 79.4±7 (6) | 41.5±2 (6) |
| Плазма крови | 1.022 | 928±7 (6) | 138±8 (10) | 4.6±0.2 (7) |

Примечание. В скобках — число экспериментов. Данные приводятся на 1 кг свежей ткани.

пиально не отличается от проницаемости для этих катионов мышечных волокон скелетных мышц амфибий. К такому выводу можно прийти на основании работ ряда авторов (McLennan, 1955; Conn, Wood, 1957; Menozzi et al., 1959; Zierler, 1960). Следует отметить, что обмен внутриклеточных ионов калия и натрия на те же ионы среды совершается со значительно большей скоростью, чем это наблюдается у холоднокровных животных (табл. 27 и 28).

Интересно, что изолированные мышцы теплокровных животных, погруженные в растворы Рингера или Кребса, больше, чем мышцы холоднокровных, теряют калия и поглощают натрия. Грис (Greese, 1954) утверждает, что обмен калия и натрия диафрагмы крыс на те же ионы раствора Кребса совершается по простому экспоненциальному закону. Однако этому противоречат более поздние данные ряда авторов (McLennan, 1955; Conn, Wood. 1957; Menozzi et al., 1959).

Цирлер (Zierler, 1960) показал на m. extensor digitorum longus самцов крыс, что поток калия наружу при 37 °С составляет

Таблица 28

**Показатели обмена калия и натрия диафрагмы крыс на радиоактивные ионы калия и натрия раствора Кребса (по: Greese, 1954)**

| Измеряемые показатели | Живые | | Мертвые | |
|---|---|---|---|---|
| | $Na^+$ | $K^+$ | $Na^+$ | $K^+$ |
| Внутриклеточная концентрация, мэкв на 1 кг клеточной воды | 18 | 158 | 60 | 149 |
| Отношение внутриклеточной концентрации к внеклеточной | 0.13 | 34 | 0.41 | 25 |
| Коэффициент диффузии во внутриклеточном пространстве, $\times 10^{-6}$ см²/с | — | — | 4.2 | 5.2 |
| Половинное время обмена, $T_{1/2}$, мин | — | — | 11 | 36 |
| Поток ионов, пмоль/(см² · с) | — | — | 28 | 21 |

Примечание. Внеклеточное пространство, определенное по инулину, равно 26.4 мл на 100 г свежей массы мышцы (среднее из 24 анализов).

36 пмоль/(см$^2$· с) и при 26 °С — 21 пмоль/(см$^2$· с). Инсулин подавляет вход и выход калия мышцы. Так же действуют ионы кальция (Flückiger, Verzar, 1954; Grossweiller et al., 1954a, 1954b, и др.).

Рядом авторов было исследовано содержание минеральных ионов и их обмен в сердечной мышце млекопитающих. Барклай с соавторами (Barclay et al., 1959) показал, что концентрация ионов натрия и хлора в предсердиях крысы значительно выше, чем в желудочках. При перфузии сердца раствором Рингера—Локка сердечная мышца обогащается этими ионами, особенно много ионов натрия и хлора поглощают при этом правый и левый желудочки. В этих условиях мышечные волокна теряют значительное количество калия.

Хэмфри (Humphrey, 1959) показал, что мышечные волокна изолированного сердца кролика теряют калий в бескалиевой среде при 35 °С со скоростью 4.65 мэкв/(кг • мин), а поток ионов калия, меченных радиоактивным калием, в мышцу равен 4.54 мэкв/(кг • мин). При 20 °С эти величины равны соответственно 1.78 и 2.88 мэкв/(кг • мин). Температурный коэффициент для выхода калия из мышцы сердца равен 2.2.

Рейнер и Вайтерел (Rayner, Weatherall, 1959) изучали обмен ионов калия предсердия изолированного сердца кролика на те же ионы среды, меченные радиоактивным калием. Поток ионов калия в волокна несокращающегося левого предсердия составляет 11.4 пмоль/(см$^2$· с), а в обратном направлении — 16.9 пмоль/(см$^2$· с). Потоки ионов калия повышаются как при спонтанном сокращении предсердия, так и при раздражении электрическим током несокращающегося спонтанно предсердия. Такое же действие оказывает ацетилхолин.

Интересные опыты по обмену калия и натрия в сердечной мышце эмбрионов и вылупившихся цыплят провел Клейн (Klein, 1960). Он нашел, что на ранних сроках эмбрионального развития внутриклеточная концентрация натрия очень велика, в дальнейшем она быстро падает. Так, у 2-суточного эмбриона она равна 350—900 ммоль/л, у 3-суточного — 250—575 ммоль/л, а через 3 сут после вылупления уменьшается до 50—75 ммоль/л. Внешняя эмбриональная жидкость содержит натрия 100—130 и калия 5—10 ммоль/л. Подобные концентрации калия и натрия были найдены в жидкости амниона и аллантоиса. Выход калия из желудочка 7-суточного эмбриона, определенный с помощью радиоактивного калия, складывается из двух экспоненциальных компонент. Одна из них быстрая, с половинным временем выхода 2 мин, а другая медленная, с половинным временем выхода 41 мин. На более поздних стадиях эмбрионального развития поток ионов калия внутрь и наружу мышечных волокон падает.

Поток ионов натрия наружу, определенный с помощью радиоактивного натрия, из мышечных волокон желудочка 12-суточного эмбриона характеризуется тремя экспоненциальными компонен-

тами со временем половинного обмена, равным соответственно 3, 12 и 43 мин.

В течение постнатального развития в скелетных мышцах мышей количество воды, натрия и хлора падает, а калия повышается. Это явление было замечено многими авторами (см., например: Luff, Goldspink, 1970).

Проницаемость мышечных волокон холоднокровных и теплокровных животных для ионов щелочноземельных металлов была показана также химическими методами и с помощью радиоактивных изотопов рядом других исследователей (Berwick, 1951; Harris, 1955; Bianchi, Shanes, 1959; Frater et al., 1959; Mullins, 1959a; May, Barnes, 1960, и др.).

Проницаемость мышечных волокон для двухвалентных катионов значительно ниже, чем их проницаемость для одновалентных катионов (Harris, 1955; Bianchi, Shanes, 1959; Mullins, 1959a). В качестве иллюстрации в табл. 29 приводятся данные о проницаемости волокон портняжной мышцы лягушки для ионов щелочных и щелочноземельных металлов. Эти материалы были получены Маллинсом (Mullins, 1959a) с помощью радиоактивных изотопов. Однако следует отметить, что очень сильные различия в скорости проникновения в ряду катионов могут быть преувеличены, так как поток ионов определялся при разных концентрациях их в среде. Выше мы уже приводили данные, говорящие о том, что скорость проникновения ионов в мышечные волокна не стоит в прямой зависимости от концентрации иона в окружающем растворе (Keynes, Swan. 1959a; Sjodin, 1959).

По определению Бианчи и Шэйнса (Bianchi, Shanes, 1959), значительное количество кальция в саркоплазме находится в связанной форме. Поток ионов кальция в мышечные волокна лягушки равен примерно 0.094 пмоль/(см$^2$ • с).

Поток ионов кальция наружу сопряжен с потоком ионов натрия в клетку. Удаление из клетки кальция происходит против значительного электрохимического градиента, тогда как поток

Таблица 29

**Поток катионов в мышечные волокна изолированной портняжной мышцы лягушки (по: Mullins, 1959a)**

| Ион | Внешняя концентрация катиона, $C_o$, ммоль/л | Поток ионов внутрь волокна, $m_i$, ммоль/(кг • ч)* | $m_i/C_o$ | Относительная проницаемость волокна ** |
|---|---|---|---|---|
| Калий | 5 | 9.6 | 1.92 | 1.00 |
| Рубидий | 2.5 | 2.6 | 1.04 | 0.54 |
| Цезий | 2.5 | 0.54 | 0.21 | 0.11 |
| Натрий | 110 | 9.3 | 0.0845 | 0.043 |
| Барий | 0.025 | 0.0004 | 0.016 | 0.008 |
| Кальций | 1.80 | 0.009 | 0.005 | 0.0026 |
| Радий | 0.30 | 0.0015 | 0.005 | 0.0026 |

Примечание. * — данные рассчитаны на 1 кг воды мышечного волокна; ** — проницаемость для ионов калия принята за единицу.

ионов натрия внутрь клетки совершается по градиенту (Blaustein, 1974; Blaustein, Nelson, 1982). Удаление из клетки кальция — энергозависимый процесс: он совершается с помощью кальциевой помпы. Полную сводку литературы о проницаемости мембран возбудимых клеток для ионов кальция представил П. Г. Костюк (1981).

**Проницаемость мышечных волокон для анионов.** Проницаемость мышечных волокон для ионов хлора и других анионов была изучена подробно Бойлем, Конвеем (Boyle, Conway, 1941) и Вильде (Wilde, 1945). Они пришли к выводу, что ионы хлора проникают внутрь мышечного волокна и свободно выходят из него нацело, если погрузить мышцу в раствор, не содержащий этого аниона. По Бойлю и Конвею, мышечные волокна проницаемы не только для $Cl^-$, но и для $OH^-$, $Br^-$, $I^-$ и $NO_3^-$, но непроницаемы для $CH_3COO^-$, $SO_4^{2-}$ и $HPO_4^{2-}$. Проницаемость для ионов хлора волокон скелетных мышц амфибий была изучена также рядом других авторов (Shuck, 1950; Carey, Conway, 1954; Edwards et al., 1957; Simon et al., 1957, 1959; Harris, 1958; Frater et al., 1959; Hodgkin, Horowicz, 1959, и др.).

Проникновение ионов хлора в мышечные волокна диафрагмы крыс было показано в работе Конвея и Фитцджеральда (Conway, Fitzgerald, 1942).

Мною (Трошин, 1953а) изучалось распределение иона хлора между изолированными икроножными мышцами лягушки и средой, содержащей различные концентрации этого иона. Обнаружено, что ионы хлора с большой скоростью проникают в мышечные волокна.

Ходчкин и Горовиц (Hodgkin, Horowicz, 1959) в опытах с одиночными мышечными волокнами лягушки обнаружили, что скорость проникновения в волокна ионов хлора выше, чем ионов калия. К таким же выводам пришел Эдриан (Adrian, 1956).

Харрис (Harris, 1958) изучал проницаемость мышечных волокон лягушки для анионов $Cl^-$, $Br^-$, $NO_3^-$, $I^-$, $ClO_4^-$ и $CNS^-$. Установлено, что ионы хлора могут проникать в мышечные волокна или из них наружу в обмен на другие перечисленные анионы, в обмен на те же ионы хлора (в опытах с радиоактивным хлором) или вместе с катионом (калием, натрием и др.). Скорость выхода ионов хлора из мышц, которые предварительно обогащались этим анионом погружением на 1 ч в 120 мМ KCl, или скорость обмена меченого аниона хлора мышц на анионы хлора раствора Рингера замедляется, если в последнем часть ионов хлора заменена на другие анионы, причем по эффективности замедления выхода ионов хлора получается следующий ряд: $CNS^- = ClO_4^- > I^- > Br^- > NO_3^-$. Этот ряд соответствует лиотропному ряду этих анионов.

Эдвардс с соавторами (Edwards et al., 1957) показал, что замена в солевом растворе ионов хлора на $NO_3^-$, $Br^-$, $I^-$ и $CNS^-$ не оказывает заметного влияния на скорость обмена натрия

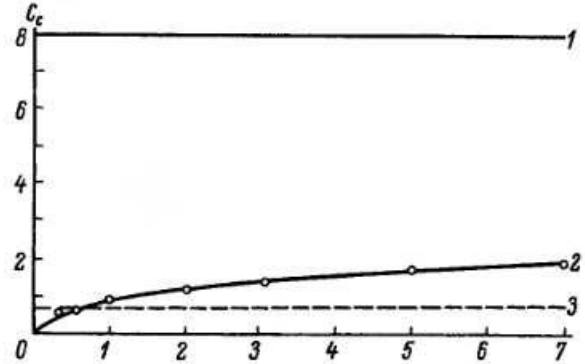



Рис. 29. Замещение минерального фосфора портняжных мышц лягушки на радиоактивный фосфор раствора Рингера (по: Писарева, 1959).

*1* — общая концентрация неорганического фосфора в мышцах, *2* — концентрация замещенного фосфора в мышцах, *3* — концентрация минерального фосфора в межклеточных пространствах; температура 2—4 °С. *По оси абсцисс* — длительность пребывания мышц в растворе, часы; *по оси ординат* — концентрация фосфора, мэкв на 1 кг сырой ткани.

и калия скелетных мышц лягушки на те же катионы среды; $CNS^-$ более ядовит, чем другие анионы, — он угнетает скорость потока калия в мышечные волокна. Симон с соавторами (Simon et al., 1959) показала, что анионы $Br^-$ и $I^-$ легко проникают в волокна скелетных мышц жабы *Bufo marinus* и могут полностью замещать в них анионы хлора, причем эти анионы не вызывают заметной потери калия мышцами. Ряд авторов (Johnson, 1955; Frater et al., 1959; Жинкин, Заварзин, 1960, и др.) показали, что волокна скелетных мышц проницаемы для сульфата. Последний, проникая в мышечные волокна, занимает меньше воды для своего растворения, чем натрий (Simon et al., 1959). Распределение сульфата между мышечными волокнами и средой сходно с распределением ионов лития, магния, иода и ортофосфата (Briner et al., 1958).

Проницаемость мышечных волокон и клеток самых разнообразных органов рыб и других организмов для ионов фосфатов была показана в работах многих авторов, разрабатывавших метод маркировки животных с помощью радиоактивного фосфора и других радиоактивных элементов (см.: Кирпичников и др., 1958). В ряде работ (Briner et al., 1958; Писарева, 1959, 1961) имеются убедительные доказательства проницаемости мышечных волокон амфибий для ортофосфата (рис. 29 и 30). В обзоре Педерсена и Верли (Pedersen, Wehrle, 1982) обсуждаются процессы транспорта фосфатов через клеточные мембраны бактерий, растений и животных, мембраны эритроцитов и сперматозоидов.

Чаудри и Гольд (Chaudry, Gold, 1970) показали, что изолированные мышцы крыс (m. soleus), помещенные в солевой раствор аденозинтрифосфата (ATP), поглощают ATP.

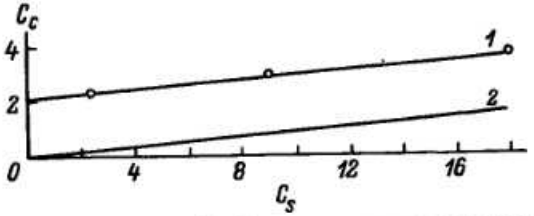



Рис. 30. Зависимость концентрации фосфора в мышечных волокнах ($C_c$) от его концентрации в окружающем растворе ($C_s$) (по: Писарева, 1959).

Концентрация выражена в мг на 100 мл раствора или клеточной воды. 1 — общая концентрация фосфора в мышцах, 2 — концентрация растворенного фосфора в мышцах; температура 2 °С.

Таким образом, утверждение о непроницаемости мышечных волокон для анионов и избирательной проницаемости их для некоторых катионов экспериментально не подтверждается.

**Проницаемость гладких мышечных волокон для ионов.** Мышечные волокна гладких мышц по своему минеральному составу принципиально не отличаются от волокон поперечнополосатых мышц, а различия между концентрациями отдельных ионов в плазме крови и в мышечных волокнах гладких мышц также значительны, как и в случае распределения ионов между поперечнополосатыми мышцами и плазмой (табл. 30).

Различие в минеральном составе гладких мышечных волокон и плазмы крови вряд ли может иметь другую причину и другой механизм, нежели механизм распределения солей между мышечными волокнами поперечнополосатых мышц и плазмой.

Синг и Ачария (Singh, Acharia, 1957) в опытах с мышцей желудка лягушки *Rana tigrina* установили, что эта мышца в гипотоническом растворе (0.112 М) сахарозы в течение суток сохраняет способность к сокращению; это сопровождается потенциалом действия. За это время мышца теряет почти весь свой натрий, но сохраняет более 30 % своего калия.

Проницаемость гладкой мышцы желудка лягушки *Rana pipiens* для неэлектролитов и электролитов детально была исследована в работах Боцлера с соавторами (Bozler, Lavine, 1958;

Таблица 30

**Минеральный состав (мг на 100 г свежей ткани) плазмы, гладких и поперечнополосатых мышц лягушки**

| Ткань | K | Na | Ca | Mg | P | Cl | Сухой остаток, % | Вода, % | Литературный источник |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Поперечнополосатые мышцы | 310 | 55 | 16 | 24 | 186 | 44 | 18.3 | 81.7 | Katz, 1896 |
| Гладкие мышцы | 320 | 75 | 4 | 13 | 135 | 120 | 18.0 | 82.0 | Meigs, Ryan, 1912 |
| Плазма крови | 9.8 | 238.7 | 8.0 | 7.3 | 9.6 | 262.7 | 4.0 | 96.0 | Fenn, 1936 |

Bozler et al., 1958; Bozler, 1959). Было найдено (Bozler et al., 1958), что содержание воды в этой мышце равно 80.4 %, а «инулиновое» пространство — 27.8 %. Концентрация минеральных ионов в мышце после выдерживания ее до равновесия в растворе Рингера составляла (мэкв на 1 кг внутриклеточной воды): хлор — 14, натрий — 66, калий — 129. Мышцы в чистой воде увеличивают свой объем в 2 раза; при этом они за 2 ч теряют почти весь натрий и хлор и до 80 % калия. Мышцы, помещенные в раствор 2 мМ $CaCl_2$, набухают меньше, меньше теряют калия и натрия. В этих условиях мышца может сохранять до 80 % калия, хотя сильно повышается ее проницаемость и для электролитов, и для инулина.

Мышцы, предварительно нагруженные радиоактивным калием, теряют его в нерадиоактивном растворе Рингера в две фазы: 4 % внутриклеточного радиоактивного калия выходит из мышц очень быстро, а остальной $^{42}K$ теряется мышечными волокнами медленно (Bozler et al., 1958). В 0.22 М растворе сахарозы при 25 °С из мышцы желудка хлор выходит нацело за 20 мин, а натрий — за 1 ч, тогда как в этих условиях за 15—20 мин из мышцы выходит 15—20 % калия, а за последующие 40—45 мин его концентрация в мышце не изменяется (Bozler, Lavine, 1958).

На основании полученных данных Боцлер с соавторами пришел к выводу, что регуляция проницаемости и осмотических процессов этих мышц осуществляется не только клеточными мембранами, но и протоплазмой клеток в целом. Вода, находящаяся в структурах протоплазмы, не в равной мере доступна для растворения разных веществ; аккумуляция калия осуществляется мышцами благодаря специфической адсорбции клеточными коллоидами подобно тому, как это имеет место в ионообменных смолах.

Борн и Бюльбринг (Born, Bülbring, 1956) при помощи радиоактивного калия изучали на полосках толстой кишки морской свинки в различных экспериментальных условиях обмен калия ткани на калий окружающего солевого раствора. Они нашли, что полупериод обмена калия препаратов кишки с меченым калием среды $T_{1/2} = 55$ мин. Сокращение мышц кишки сопряжено с повышением скорости выхода меченого калия из мышц и с уменьшением поступления его в ткань. Такой же эффект наблюдается при введении в раствор гистамина и ацетилхолина. Адреналин не оказывал заметного влияния на этот процесс.

В аналогичных опытах на том же объекте Гурвиц (Hurvitz, 1959) показал, что пилокарпин в очень небольших концентрациях также повышает скорость выхода $^{42}K$ в нерадиоактивный раствор из мышц и понижает скорость его входа в мышцы. Кокаин снимает эффект пилокарпина.

Гудфорд и Германсен (Goodford, Hermansen, 1960) изучали динамику обмена натрия и калия на полосах мышц изолированной тонкой кишки морской свинки. Они нашли, что после инкубации кусочков кишки в растворе Кребса концентрация

натрия в ткани 100 и калия — 68 ммоль на 1 кг сырой массы, воды было около 80 %; «инулиновое» пространство равно 33 %. Полученные величины не меняются в течение 6 ч инкубации. Удельная радиоактивность натрия в полосках кишки при инкубации их в радиоактивном растворе Кребса растет очень быстро ($T_{1/2}$=1 мин). Процесс обмена калия ткани на радиоактивный калий среды состоит из быстрой и медленной компонент ($T_{1/2}$ равно соответственно 50 мин и 8 ч).

Гудфорд (Goodford, 1968) нашел, что концентрация кальция в гладких мышцах тонкого кишечника морской свинки составляет около 3.0 ммоль на 1 кг свежей массы ткани. Содержание кальция в ткани возрастает, если NaCl в среде заменить на изотоническую сахарозу. То же самое происходит при удалении из среды ионов магния.

Интересные данные приводятся в работе Давкинса и Бора (Dawkins, Bohr, 1960). Они нашли, что кусочки изолированной аорты крысы при инкубации в растворе Кребса за первые 2 мин теряют много калия и поглощают много натрия. Однако после этого срока наблюдается обратный процесс: натрий выходит из ткани, а калий поступает в нее, так что за 1.5 ч концентрация калия и натрия в кусочках аорты приближается к исходному уровню. То же самое наблюдается при инкубации кусочков аорты в плазме крови крыс. Этого эффекта нет при перфузии крыс раствором Кребса.

## ПРОНИЦАЕМОСТЬ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН ДЛЯ ИОНОВ

Отдельные нервные волокна в отношении их проницаемости для солей ведут себя так же, как мышечные волокна. С точки зрения старой (классической) мембранной теории, они непроницаемы для анионов, но проницаемы для некоторых катионов.

Дальнейшие исследования многих авторов показали, что ионы натрия и хлора проникают не только в тканевое пространство нерва, но и внутрь нервных волокон и постоянно присутствуют в них, но в меньших концентрациях, чем в окружающей нерв жидкости. Так, например, Шэнс (Shanes, 1954a) показал, что нервные волокна седалищного нерва жабы *Bufo marinus* проницаемы для ионов натрия и хлора; обнаружена проницаемость нервных волокон того же животного для калия и натрия (Shaw, Simon, 1955a, 1955b). Для ионов натрия и калия, как показали Макленнан и Харрис (McLennan, Harris, 1954), проницаемы волокна седалищного нерва кролика, причем эти исследователи нашли, что при 0 °C концентрация натрия в нерве повышается; при 18 °C весь натрий нерва обменивается на $^{24}$Na рингеровского раствора, тогда как калий нерва обменивается лишь на 36 %, однако в фосфатном (калиевом) растворе Рингера весь калий

нерва обменивается за 1 ч. Авторы предполагают, что часть калия в нерве находится в связанном состоянии.

В работах ряда авторов (Euler et al., 1946; Graude, Richter, 1949; Harreveld, 1950, 1951; Mullins, Grenell, 1952; Krnjevic, 1954, 1955; Mullins, 1954; Shanes, 1954a, 1954b; Danty, Krnjevic, 1955; Shanes, Berman, 1955a, 1955b, 1956; Niedetzky, 1959, и др.) также была детально изучена проницаемость волокон миелинизированных нервов для ионов калия, натрия, хлора и др. Эулер с соавторами (Euler et al., 1946) нашел, что радиоактивные ионы калия, натрия, брома и ортофосфата, введенные в кровь кошки, проникают в нервные волокна (как и в клетки других тканей), причем раздражение нерва ведет к повышению проницаемости волокон для этих ионов. Однако Недецкий (Niedetzky, 1959) связывает этот эффект с повреждением нерва при непосредственном раздражении его электрическим током. Маллинс (Mullins, 1954), изучавший включение меченого ортофосфата в седалищный нерв лягушки *Rana pipiens* в различных условиях опыта, также не нашел усиления поглощения радиоактивного фосфора при стимуляции нерва.

Особенно убедительны опыты, проведенные с отдельными гигантскими нервными волокнами некоторых головоногих моллюсков. Диаметр этих волокон достигает 0.3—1.0 мм, что позволяет производить химический анализ самой аксоплазмы, извлекаемой из нервного волокна пипеткой. В результате анализа аксоплазмы и плазмы крови кальмара было показано, что в аксоплазме концентрация калия в 20 раз больше, чем в плазме крови (табл. 31). Аксоплазма этого нерва содержит значительное количество ионов натрия и хлора, однако $Na^+$ в аксоплазме прибли-

Таблица 31

**Концентрации ряда веществ (ммоль на 1 кг воды ткани) и содержание воды (г/кг) в аксоплазме свежеизолированных гигантских аксонов, в плазме крови кальмара и в морской воде (по: Hodgkin, 1958)**

| Вещество | Аксоплазма | Плазма крови | Морская вода |
|---|---|---|---|
| Вода | 865 | 870 | 966 |
| Калий | 400 | 20 | 10 |
| Натрий | 50 | 440 | 460 |
| Хлор | 40 | 560 | 540 |
| Кальций | 0.4 | 10 | 10 |
| Магний | 10 | 54 | 53 |
| Изетионовая кислота | 270 | — | — |
| Аспарагиновая кислота | 75 | — | — |
| Глутаминовая кислота | 12 | — | — |
| Янтарная и фумаровая кислоты | 17 | — | — |
| Ортофосфат | 2.5—9 | — | — |
| Аденозинтрифосфат | 0.7—1.7 | — | — |
| Аргининфосфат | 1.8—5.7 | — | — |

зительно в 8 раз, а $Cl^-$ — в 14 раз меньше, чем в плазме крови. Примерно такое же соотношение концентраций ионов наблюдается между аксоплазмой и морской водой.

При инкубации изолированных нервов или нервных волокон в растворе Рингера и в морской воде при различных условиях всегда наблюдается поглощение нервными волокнами ионов натрия и хлора и отдача ими в среду ионов калия (Arnett, Wilde, 1941; Fenn, Gerschman, 1950; Harreveld, 1951; Hodgkin, Huxley, 1953; Harreveld, Russel, 1954; Abbott et al., 1958, и др.). Так, Ходчкин и Хаксли (Hodgkin, Huxley, 1953) установили, что изолированное гигантское нервное волокно каракатицы *Sepia officinalis*, погруженное в морскую воду, теряет свой калий (в первые часы опыта) со скоростью 55 пмоль/(см$^2$ · с). Бекер и Виллис (Baker, Willis, 1969) обнаружили, что поток ионов натрия наружу из аксонов *Loligo forbesi* возрастает, если внешние ионы натрия заменить на ионы лития. Ионы стронция могут замещать ионы кальция при активации потока натрия наружу. Скорость потока ионов натрия наружу не изменяется при удалении внешнего кальция. В другой работе на том же объекте (Baker, Willis, 1969) нашли, что от 50 до 90 % потока ионов натрия наружу ингибируется уабаином. В бескалиевой морской воде поток ионов натрия наружу уменьшается. Ионы цезия и рубидия могут заменить наружные ионы калия в активации потока ионов натрия наружу.

Повышение концентрации калия в морской воде увеличивает константу скорости потери ионов натрия, а уабаин ее снижает. То же самое получается при замене ионов натрия на ионы лития (Sjodin, Beauge, 1969).

Кейнес с соавторами (Keynes et al., 1971) нашел, что мембраны нерва кролика, краба и омара связывают соответственно 0.064, 0.053 и 0.036 пмоль тетродотоксина на 1 мг свежей массы нерва. На 1 мм$^2$ мембраны нерва мест, которыми связывается натрий, у кролика 75, у краба 49 и у омара 36.

Таблица 32

**Относительная проницаемость одновалентных катионов ($P_{ion}$) в натриевых каналах нерва (по: Hille, 1976)**

| Перехват нерва лягушки | | Гигантский аксон кальмара | |
|---|---|---|---|
| ион | $P_{ion}/P_{Na}$ | ион | $P_{ion}/P_{Na}$ |
| Натрий | 1.000 | Гидразин | 1.400 |
| Гидроксиламин | 0.940 | Литий | 1.100 |
| Литий | 0.930 | Натрий | 1.000 |
| Гидразин | 0.540 | Гидроксиламин | 0.500 |
| Таллий | 0.330 | Гуанидин | 0.32 |
| Аммоний | 0.160 | Калий | 0.04 |
| Формамид | 0.140 | Аминогуанидин | 0.04 |
| Гуанидин | 0.130 | Цезий | 0.01 |
| Гидразингуанидин | 0.120 | Метиламин | 0.001 |
| Калий | 0.086 | Рубидий | 0.001 |
| Аминогуанидин | 0.060 | Фенилгидразин | 0.001 |
| Метиламин | 0.007 | | |

Роайс (Rojas, 1981) установил, что коэффициент проницаемости ($P$) для одновалентных катионов, как правило, уменьшается в ряду: $P_K > P_{Na} > P_{Rb} > P_{Li} > P_{Cs}$. Этот автор показал, что мембраны перехвата Ранвье нервного волокна лягушки проницаемы для катионов цезия, рубидия, кальция и магния.

В табл. 32, взятой из работы Хилле (Hille, 1976), приведены относительные величины скорости проникновения ($P$) разных веществ через мембраны перехвата Ранвье; $P$ для ионов натрия принят за единицу. Сжодин (Sjodin, 1966) в опытах с этими аксонами измерял поток наружу ионов радиоактивных калия и цезия в покое и при раздражении. Поток ионов калия наружу в 9 раз выше, чем поток наружу ионов цезия. Выход ионов калия из волокон снижается в присутствии цезия.

Средняя константа скорости убыли $^{45}Ca^{2+}$ из аксона кальмара в среду равна $1.8 \times 10^{-3}$ мин$^{-1}$, что соответствует потоку наружу 0.2 пмоль/(см$^2$ • с). Поток ионов кальция наружу уменьшается, если внешний кальций заменить на магний или внешний натрий на литий, холин или декстрозу, $D$-глюкозу, виноградный сахар (см. Костюк, 1981).

## ПРОНИЦАЕМОСТЬ НЕРВНЫХ, ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ И ДРУГИХ КЛЕТОК ЖИВОТНЫХ ДЛЯ ИОНОВ

Проницаемость эпителиальных, нервных, соединительнотканных и других клеток многоклеточных организмов для минеральных веществ изучена гораздо хуже, чем проницаемость форменных элементов крови, мышечных и нервных волокон. Объясняется это главным образом методическими трудностями, связанными с морфологической сложностью строения тех органов, в состав которых эти клетки входят. Все же и те немногочисленные материалы, которые имеются в литературе по данному вопросу, не оставляют никакого сомнения в том, что между проницаемостью форменных элементов крови, а также мышечных и нервных волокон и проницаемостью любых других клеток многоклеточных нет никакого принципиального различия. Все минеральные ионы, содержащиеся в эпителиальных, нервных, соединительнотканных, половых и других клетках, непрерывно обмениваются на те же ионы омывающих эти клетки жидкостей, причем этот обмен имеет место как в покоящемся, так и в деятельном состоянии.

Маммери с соавторами (Mummery et al., 1982) показал, что при экспоненциальном росте и в клеточном цикле нейробластомы поступление $Na^+$ в клетки совершается по однокомпонентной системе со скоростью 9.54 нмоль/мин на $10^6$ клеток, а в обратном направлении — со скоростью 11.33 нмоль/мин. Максимальная скорость поступления $Na^+$ в клетки наблюдается во время деления клеток.

Так, Хевеши и Эулер (Hevesy, Euler, 1942) вводили больным саркомой крысам подкожно радиоактивный фосфат и через 2 ч

после этого в различных органах животного обнаружили следующее содержание $^{32}P$.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Мозг | 1.0 | Селезенка | 12.0 |
| Мышцы | 1.9 | Саркома | 15.0 |
| Семенники | 2.4 | Печень | 26.0 |

Штрейхер (Streicher, 1956) и Н. А. Вержбинская (1957) привели большой экспериментальный материал, который показывает, что поступление ортофосфата из кровяного русла в клетки мозга лимитируется скоростью включения фосфора в фосфорорганические соединения клеток мозга, а не диффузионным барьером, отделяющим мозг от крови.

Поступление меченого ортофосфата из крови в мозг было исследовано на крысах в норме и при глубокой гипотермии, т. е. при 18—20 °С (Владимиров и др., 1956, 1959). Имеется много исследований минерального состава и метаболического механизма его регулирования, проведенных на срезах почки разных животных (Conway, et al., 1946; Robinson, 1950, 1952; Krebs et al., 1951; Leaf et al., 1954; Cort, Kleinzeller, 1956, 1957, 1958; Leaf, 1956; Whittam, 1956, 1960; Kleinzeller, Cort, 1957a, 1957b, 1960; Boatman, et al., 1960; Kleinzeller, 1960, 1961; Mounib, Evans, 1960; Foulker, Miller, 1961). В этих работах, как и в опытах с другими органами и тканями, было показано, что инкубация срезов в солевом растворе и нарушение нормального течения клеточного метаболизма (снижение температуры, исключение из среды субстратов ферментативных реакций, действие ингибиторов обмена) приводят к потере клетками калия, обогащению их ионами натрия, хлора и водой. Процесс этот обратим. Приведенные в этих работах данные убедительно говорят о том, что определенный минеральный состав клеток поддерживается благодаря энергии метаболических процессов. В табл. 33 и 34, составленных Харрисом (Harris, 1960) по данным ряда авторов, показаны минеральный состав срезов почек и его изменение при инкубации срезов в солевом растворе.

Таблица 33

**Минеральный состав (ммоль/кг) почек некоторых позвоночных (по: Harris, 1960)**

| Объект исследования | Калий | Натрий | Хлор | Вода, г/кг | Литературный источник |
|---|---|---|---|---|---|
| Собака * | 58.3±4.0 | 82.6±5.8 | 67.7±5.3 | 802±5.6 | Eichelberger, Bibler, 1940 |
| Крыса | 71.8 | 62.5 | — | 770 | Aebi, 1953 |
| Кролик | 69.3±6.88 | 68.5±6.5 | 74.8 | 771±1.0 | Mudge, 1951a |
| Морская свинка | 76.4 | 63.4 | — | 782 | Aebi, 1953 |
| Лягушка | 60.0±0.6 | 41.2±0.6 | 30.1±0.8 | 816 | Conway, 1957 |

Примечание. * — кальция — 2.16±0.53, магния — 5.2±0.5. Данные рассчитаны на 1 кг сырой массы ткани.

Таблица 34

**Изменение концентрации калия и натрия (ммоль/кг) в срезах почки при инкубации (по: Harris, 1960)**

| Катионы | Крыса * | Кролик * | Морская свинка * | Морская свинка ** |
|---|---|---|---|---|
| Свежие срезы | | | | |
| Сухой остаток, % | 23 | 22.8 | 21.8 | 22.3±0.2 |
| Калий | 71.8 | 76.8 | 80.1 | 76.4±0.9 |
| Натрий | 62.5 | 73.3 | 61.8 | 63.4±1.9 |
| Калий+натрий | 174.5±3.5 | 194.3±4.1 | 181.5±3.8 | 179.7±2.6 |
| После инкубации в течение 1 ч в солевом растворе | | | | |
| Сухой остаток, % | 20.9 | 25.1 | 24.2 | 20.3±0.3 |
| Калий | 71.1 | 97.9 | 75.6 | 75.3±1.6 |
| Натрий | 133.7 | 110.8 | 98.1 | 90.2±1.8 |
| Калий+натрий | 259.5±3.5 | 279.0±10.8 | 229.2±9.5 | 208.5±3.0 |

Примечание. * — по: Aebi, 1953; ** — по: Whittam, Davies, 1953. Калий и натрий — на 1 кг ткани; калий+натрий — на 1 кг воды срезов.

«Инулиновое» пространство срезов почки крысы и морской свинки при 37 °С равно 21 %, а при 0 °С — 16 % (Conway, Geoghegan, 1955), но по другим данным оно при высоких и низких температурах одинаково — 26 % (Robinson, 1950).

Виттам (Whittam, 1956) изучал процесс обмена ионов хлора между срезами почки морской свинки и солевой средой. Автор установил, что этот процесс включает в себя две экспоненциальные компоненты: быстро обменивающуюся и медленно обменивающуюся фракции ионов хлора. Быстро обменивающаяся фракция (ее период половинного обмена $T_{1/2}$=15с) соответствует концентрации хлора в межклеточных пространствах, определенных с помощью инулина (17 %). Ранее были получены сходные данные для обмена натрия (Whittam, Davies, 1953). Объем и скорость обмена медленной и быстрой фракций ионов хлора в срезах почки изменяется в зависимости от условий опыта (табл. 35).

В ряде работ показано, что обмен внутриклеточных натрия и калия (срезы почки) на соответствующие радиоактивные изотопы среды совершается не по простому экспоненциальному закону: это говорит о наличии каких-то внутриклеточных преград для свободной диффузии калия и натрия в клетку и из клетки (Mudge, 1951, 1951b, 1953; Whittam, Davies, 1953). Мюдж (Mudge, 1953) предполагает наличие внутри клеток химически связанного с белками калия.

По данным Корта и Кляйнцеллера (Cort, Kleinzeller, 1957), концентрация $Na^+$ в клетках срезов почек регулируется активно, а концентрация $Li^+$, $K^+$ и $Rb^+$ пассивно.

Клетки срезов печени при инкубации их в солевом растворе ведут себя в отношении обмена ионов и изменения их концен-

Таблица 35

**Кинетика поступления ионов $^{36}Cl$ в срезы коркового вещества почек морских свинок во время инкубации их при разных условиях в солевых растворах, 37 °С (по: Whittam, 1956)**

| Показатели обмена | Атмосфера | | |
|---|---|---|---|
| | кислород | $O_2$ + 0.2мМ динитрофенола | без кислорода |
| Концентрация $Cl^-$ в срезах, мэкв на 1 кг ткани | 55.7 | 77.7 | 73.5 |
| Размер пространства быстро обменивающейся фракции хлорида, мл на 1 г ткани | 0.27 | 0.51 | 0.27 |
| Внутриклеточная концентрация ионов хлора, $Cl_i^-$ медленно обменивающаяся фракция, ммоль на 1 кг ткани | 31 | 31 | 55 |
| Константа скорости выхода медленно обменивающейся фракции ионов хлора, $K_0$, мин$^{-1}$ | 0.47 | 0.074 | 0.1 |
| $T_{1/2}$ обмена медленно обменивающейся фракции, мин | 1.5 | 9.4 | 3.3 |
| Скорость обмена ионов хлора медленной фракции, $m_0 = K_0\ [Cl]_i^-$ мэкв/(г • мин) | 14 | 2.3 | 11 |

трации в зависимости от условий инкубации так же, как и клетки срезов мозга, почек и других тканей (Flink et al., 1950; Aebi, 1953; Geyer et al., 1955; Bass, Saltman, 1959; Broome, Opie, 1960; McLean, 1960; Burck, 1961, и др.). В табл. 36 приводятся данные из работы Эби (Aebi, 1953) о содержании в срезах печени ряда животных щелочных катионов и воды до и после инкубации в солевой среде. Общее повышение концентрации катионов в срезах после инкубации произошло за счет сильного поглощения срезами ионов натрия из инкубационного солевого раствора. Видно, что для одних органов «хлорное» пространство больше «натриевого», а для других — наоборот. Величины межклеточных пространств, полученные с помощью радиоактивных натрия и хлора, указывают на то, что для заполнения этих пространств изотопами Cl и Na, во всех органах, за исключением центральной нервной системы, требуется всего несколько минут. Это говорит о том, что хлор и натрий с большой скоростью обмениваются

Таблица 36

**Количество натрия, калия (ммоль на 1 кг сырой массы ткани) и воды в свежих срезах печени животных и после их инкубации в солевых растворах в течение 1 ч при температуре тела (по: Aebi, 1953)**

| Животные | Свежие срезы | | | | После инкубации | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | вода, % | $K^+$ | $Na^+$ | всего положительных зарядов | вода, % | всего положительных зарядов |
| Крыса | 69.3 | 95.2 | 27.2 | 176.5 | 74.8 | 216.2 |
| Морская свинка | 71.2 | 89.6 | 32.5 | 171.5 | 75.6 | 225.5 |
| Кролик | 71.2 | 69.2 | 46.5 | 158.0 | 74.1 | 208.3 |

на те же ионы плазмы, что указывает на высокую проницаемость клеток различных органов для этих ионов.

Неоплодотворенные яйца морского ежа без оболочки и с оболочкой проницаемы для радиоактивного кальция, который обменивается на стабильный кальций яиц (Hsiao, Boroughs, 1958).

Кальман (Kalman, 1959) в опытах с неоплодотворенными яйцами форели показал, что вода и ионы натрия яиц обмениваются на меченые воду и натрий окружающей среды, однако обмен неполный. Установлена также проницаемость этих яиц для ионов хлора и иода.

Клетки саркомы Рауса интенсивно поглощают из среды ионы натрия и рубидия (Bader et al., 1981). Мембранный транспорт ионов калия и натрия в клетках асцитной опухоли Эрлиха стимулируется гликозидами. Эта стимуляция остается, если внутриклеточные ионы калия и натрия частично заменить на ионы лития или холина. Стимуляция блокируется уабаином и другими ядами (Massari, Azzone, 1970a, 1970b).

## ПРОНИЦАЕМОСТЬ РАСТИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК И МИКРООРГАНИЗМОВ ДЛЯ ИОНОВ

Клейн (Klein, 1959) детально исследовал обмен ионов калия и натрия почвенной амебы *Acanthamoeba* sp. на те же ионы среды. Амебы выращивались на искусственной питательной среде. В амебах, их цистах и митохондриях определена концентрация калия и натрия, а также содержание воды (табл. 37). Характерно, что в цистах и митохондриях натрия больше, чем калия, тогда как в вегетативных клетках, как и в клетках многоклеточных, больше калия.

Процесс обмена натрия амеб на $^{24}Na$ может состоять из быстрой экспоненты с периодом половинного обмена $T_{1/2}=5$ мин и медленной, у которой $T_{1/2}=45—49$ мин. Установлено, что в зависимости от концентрации калия в среде только 33—50 % внутриклеточного калия обменивается на $^{42}K$ среды. Абсолютная величина потока ионов калия внутрь амебы составляет 1.84 пмоль/(см$^2$· с), а в обратном направлении — 4.7 пмоль/(см$^2$· с). Обмен калия амеб проходит в два этапа: быстрая компонента длится 5—10 мин. В быструю фазу обменивается 9 % клеточного калия. В среде с небольшой концентрацией калия этот калий выходит со скоростью

Таблица 37

**Количество воды, натрия и калия (ммоль на 1 л воды клеток) в вегетативных клетках, цистах и митохондриях амебы *Acanthamoeba* sp. (по: Klein, 1959)**

| Объект исследования | Вода, % | $Na^+$ | $K^+$ | $K^+/Na^+$ |
|---|---|---|---|---|
| Вегетативные клетки | 80.4 | 32.4 | 57.5 | 1.74 |
| Цисты | 90.3 | 9.9 | 5.7 | 0.59 |
| Митохондрии | 69.2 | 28.9 | 25.1 | 0.87 |

Таблица 38

**Замещение калия и натрия в протоплазме нитчатки другими катионами (по: Mullins, Brooks, 1939)**

| Вытесняющий катион | Величина константы замещения $K$ для вытеснения | |
|---|---|---|
| | калия | натрия |
| Литий | 0.12 | 0.33 |
| Натрий | 0.16 | 0.26 |
| Калий | 0.83 | 0.23 |
| Рубидий | 2.00 | 0.20 |
| Цезий | — | 0.19 |
| Вода | 0.05 | 0.05 |

50—150 ммоль/(л· ч); в течение следующих 5 ч выход калия совершается со скоростью около 1.5 ммоль/(л· ч). Добавление калия к среде уменьшает поток ионов калия в клетки и из клеток, а также скорость потери калия амебами. Митохондрии этих амеб занимают 20—40 % объема клетки; они сосредоточивают в себе около 14 % клеточного натрия и 26 % калия.

Маллинс и Брукс (Mullins, Brooks, 1939) на растительных клетках установили, что быстрота выхода катиона из клетки зависит от катиона, содержащегося в среде. Это можно видеть по величине временнóй константы $K$ (табл. 38).

По данным Брукса (Brooks, 1937), катионы и анионы, образующиеся в процессе обмена веществ в клетке, могут адсорбционно вытесняться катионами и анионами среды, которые благодаря этому накапливаются в протоплазме и клеточном соке. Это явление Брукс изображает следующей схемой.

Опыты с радиоактивными изотопами рубидия дали такие же результаты, как и опыты с меченым калием, с той только разницей, что быстрота вытеснения рубидия из клетки другими катионами была больше, чем для калия. Из табл. 38 следует, что выход радиоизотопов калия и натрия является наименьшим в дистиллированной воде.

По способности вытеснять калий из клетки щелочные катионы располагаются в ряд Гофмейстера, тогда как те же катионы вытесняют из протоплазмы натрий в обратном порядке. Выход радиоактивного фосфора из клетки является минимальным также в чистой воде и большим в растворах фторида, хлорида, иодида и бромида. Выход фосфата из клетки совершается быстрее в среде, содержащей фторид, чем в среде, содержащей иодид.

Макробби и Денти (Macrobbie, Dainty, 1959) в опытах с водорослью *Nitollopsis obtusa* нашли, что поток ионов калия из оболочки в цитоплазму равен 4 пмоль/(см$^2$· с), а из цитоплазмы в вакуоль — 0.25 пмоль/(см$^2$· с). Диамонд и Соломон (Diamond, Solomon, 1959) изучали обмен внутриклеточного калия пресноводной водоросли *Nitella axillaris* на калий окружающей среды с помощью радиоактивного калия. Эти клетки поддерживают внутриклеточную концентрацию калия на уровне около 0.13 моль/л, что примерно в 2000 раз больше, чем в окружающей среде. Измеряя изменение во времени удельной радиоактивности целых клеток, а также изолированных целлюлозных оболочек, цитоплазмы и вакуолярного сока, эти авторы могли установить, что процесс обмена клеточного калия на калий среды включает в себя три компоненты, соответствующие скорости обмена калия: оболочек и среды, цитоплазмы (включая хлоропласты) и оболочек, цитоплазмы и вакуоли. Полупериод $T_{1/2}$ обмена калия оболочек равен 23 с, калия цитоплазмы — 5 ч и калия вакуоли — 40 сут. В целлюлозной оболочке сосредоточено около 0.1 %, в цитоплазме — 1.6 % и в вакуоле 98 % всего клеточного калия. Поток ионов калия составляет: из среды в клеточную оболочку 50, из оболочки в цитоплазму 0.47 и из цитоплазмы в вакуоль — 0.72 пмоль/(см$^2$ • с).

Клетки красной морской водоросли *Porphyra perforata* подобно многим животным клеткам содержат калий в высокой концентрации и в относительно низкой натрий и хлор по сравнению с концентрацией этих ионов в морской воде. Такое распределение ионов поддерживается клеточным метаболизмом. При содержании водоросли в морской воде без калия клетки теряют этот ион и поглощают натрий. Водоросли теряют калий и натрий при содержании их в растворе сахарозы, причем натрий выходит быстрее калия. Обедненные калием клетки могут накапливать ионы рубидия, если водоросли поместить в морскую воду, в которой калий заменен рубидием (Eppley, 1958а, 1958в).

Опубликовано огромное количество работ, в которых всесторонне изучался в разных условиях минеральный обмен микроорганизмов, особенно дрожжевых клеток (см. обзоры: Hinshelwood, 1946; Conway, 1954, 1955; Rothstein, 1954a, 1954b, 1955, 1959, 1960; Mitchell, Moyle, 1956; Mitchell, 1957, 1959; Harris, 1960; Konings et al., 1981).

Микроорганизмы, как и другие животные и растительные клетки, в качестве основного катиона содержат калий, а аниона — различные фосфорные соединения. Ротштейн (Rothstein, 1955) приводит следующие данные, характеризующие ионный состав пекар-

ских дрожжей (ммоль на 1 кг сырой массы клеток): $K^+$ — 170, $Mg^{2+}$ — 20, $Ca^{2+}$ — 3, $Mn^{2+}$ — 0.2, $HCO_3^-$ — 50, общий фосфор — 120, кислотноэкстрагируемый фосфор — 40, ортофосфат — 15, сукцинат — 7, растворимые в эфире кислоты — 15. Ряд авторов полагают, что основная масса двухвалентных катионов присутствует в клетках в связанном состоянии с фосфатными группами нуклеиновых кислот и неорганическими полифосфатами. С другой стороны, ионы калия находятся в свободном состоянии и их электрические заряды сбалансированы $HCO_3^-$, анионами органических кислот, ортофосфатом и фосфорными эфирами. Этот вывод о свободном калии сделан на основании плазмолитических опытов с микроорганизмами, указывающих на высокое осмотическое давление содержимого этих клеток (около 11—20 атмосфер; лит. см.: Mitchell, Moyle, 1956; Rothstein, 1959, 1960).

Гилл (Hill, 1932) и Колландер (Collander, 1956), используя изменение интенсивности свечения люминесцирующих морских бактерий как показатель степени их плазмолиза, пришли к выводу, что эти организмы ведут себя подобно осмометрам и что они непроницаемы для сахарозы и следующих испытанных солей: NaCl, $NaNO_3$, KCl, LiCl, $MgSO_4$, NaBr, KI, $NaHCO_3$, $KH_2PO_4$, $Na_2SO_4$, $MgCl_2$, $CaCl_2$, $Ca(NO_3)_2$, $K_2SO_4$ и $SrCl_2$.

Многие исследователи пришли к выводу о непроницаемости микробных клеток для электролитов также и на основании данных, полученных при изучении распределения солей между микроорганизмами и средой. Эти опыты в ряде случаев показывают, что концентрация ионов, проникающих в клетку, значительно ниже их концентрации в окружающей среде. На основании подобного рода факторов делается вывод, что электролиты проникают только в клеточную оболочку и не проходят через клеточную (протоплазматическую) мембрану внутрь клетки.

Однако экспериментальные данные, на которых основан этот вывод, отличаются крайней противоречивостью. Так, Пайн (Paine, 1911) при изучении проницаемости дрожжевых клеток для хлорида натрия, сульфата аммония и арсената натрия нашел, что в условиях равновесия концентрация указанных солей в клетках всегда в 5—6 раз ниже, чем в окружающей среде. По данным Митчелла и Мейля (Mitchell, Moyle, 1956), в клетках *Escherichia coli* лишь 10—12 % объема доступны для проникновения фосфата, тогда как по материалам Макдональда и Джерхарда (MacDonald, Gerhardt, 1958), эти клетки имеют доступный для проникновения сульфата объем 35 %.

Ротштейн (Rothstein, 1955, 1959, 1960), анализируя данные большого числа авторов, пришел к выводу, что дрожжи и другие микроорганизмы не проницаемы путем свободной диффузии для анионов (фосфат, хлорид, сульфат, пируват, цитрат, сукцинат) и для двухвалентных катионов ($Mg^{2+}$, $Ca^{2+}$, $Mn^{2+}$, $Sr^{2+}$, $UO_2^{2+}$), но обладают этой способностью, хотя лишь в малой степени, для одновалентных катионов. Проникновение анионов и катионов в эти клетки рассматривается как процесс обменной диффузии с участи-

ем мембранных переносчиков. Эту точку зрения разделяют и некоторые другие авторы (Mitchell, 1953, 1957, 1959; Mitchell, Moyle, 1956).

Во время ферментации микроорганизмами сахаров в присутствии в среде солей калия имеет место значительная аккумуляция этого катиона и выход из клеток в среду эквивалентного количества водородных ионов. Это явление было показано в опытах с дрожжами (Pulver, Verzar, 1940; Conway et al., 1950; Rothstein, Bruce, 1958a, и др.) и бактериями (Hinshelwood, 1946; Eddy, Hinshelwood, 1950; Roberts, Roberts, 1950). При сбраживании сахара в присутствии хлористого калия дрожжи накапливают до 0.3 моль калия на 1 кг сырой массы клеток, а pH среды при этом иногда снижается до 1.4. Концентрация калия в клетках может быть в тысячи раз выше, чем в среде (Pulver, Verzar, 1940; Rothstein, Bruce, 1958a, 1958b, и др.), так что поступление калия внутрь клетки и выход из нее водородных ионов совершается против значительного концентрационного градиента (если считать, что ионы калия и водорода в клетках находятся в свободном виде). Эти клетки, помимо калия, фосфата и других катионов и анионов, при определенных условиях могут аккумулировать аммоний (Conway, Breun, 1945) и утилизировать минеральный сульфат (Kleinzeller et al., 1959; Kotyk, 1959). Хельмер с соавторами (Helmer et al., 1982) обнаружил, что бактерии (*Escherichia coli, Salmonella, Ctophylocoecus aurens*) аккумулируют большое количество калия, который находится в клетках в активном состоянии.

Аккумулированный дрожжевыми клетками калий медленно утрачивается при промывке их бескалиевым раствором. При 25 °C дрожжи теряют в бескалиевой среде 8—10 ммоль калия на 1 кг клеток за 1 ч. Понижение температуры приводит к значительному уменьшению скорости потери калия (Rothstein, Bruce, 1958a, 1958b).

Такие ионы, как рубидий, натрий и литий, также поступают в дрожжевые клетки в обмен на водородные ионы, но с меньшей скоростью, чем последние обмениваются на катионы калия (Conway, Duggan, 1958). Показано, что неорганические катионы и многие органические ионы (основные аминокислоты, этиламин) могут конкурировать в процессе обмена катионов клетки и среды, причем интенсивность конкуренции убывает в ряду: K>Rb>Cs>Na>>Li=Mg. Интересно, что такой ряд конкурирующих катионов получается и в опытах на покоящихся (не в состоянии брожения) клетках (Conway, Beary, 1958).

Небродящие дрожжевые клетки длительно сохраняют постоянной высокую концентрацию калия при условии, что его содержание в среде равно $5\times10^{-5}$ моль/л. В этих условиях потоки ионов калия в клетку и из нее равны. Если концентрация калия в среде ниже этой величины, то поток ионов калия в клетки меньше, чем в обратном направлении, и в этом случае содержание калия в клетках падает; когда в среде калия больше, чем $5\times10^{-5}$ моль/л — имеет место обратный процесс. Ротштейн и Брук (Rothstein, Bruce,

1958а) показали, что скорость поглощения калия пекарскими дрожжами изменяется в зависимости от концентрации калия в среде согласно правилу Михаэлиса—Ментен. То же самое нашли Конвей и Дугган (Conway, Duggan, 1958) для скорости поглощения бродящими клетками калия, рубидия, натрия и магния. Эти авторы установили, что максимальная скорость поглощения будет наибольшей у калия и наименьшей у магния ($K^+ > Rb^+ > Na^+ > Mg^{2+}$). Повышение в среде концентрации водородных ионов ведет к потере клетками калия, и поток его ионов из клеток превышает поток в обратном направлении (Rothstein, Bruce, 1958а).

Конвей с сотрудниками (Conway, Hingerty, 1953; Conway, Moor, 1954; Conway et al., 1954) показал, что пекарские дрожжи в бескалиевой среде с высоким содержанием ионов натрия могут в больших количествах накапливать натрий в обмен на водородные ионы, образующиеся в клетках в процессе ферментации глюкозы. Так, при концентрации нитрата натрия в среде 0.2 моль/л в присутствии 5 % глюкозы дрожжи накапливают до 140 мэкв/кг натрия, а концентрация в них калия падает со 140 до 8 мэкв/кг. При промывке таких клеток водопроводной водой они теряют за 2 ч до 30 % натрия, а за 4 ч — до 40 %. В этом случае выход натрия из клеток совершается вместе с эквивалентным количеством анионов (бикарбонат, сукцинат и др.; Conway, Moor, 1954).

Проницаемость микроорганизмов для двухвалентных катионов изучалась в работах ряда авторов (Schmidt et al., 1949; Rothstein, Hayes, 1956; Conway, Beary, 1958; Jennings et al., 1958; Rothstein et al., 1958; Rothstein, 1960; Netter, Sachs, 1961, и др.). По этим данным, небродящие дрожжевые клетки совершенно непроницаемы для двухвалентных катионов. Они могут адсорбироваться на поверхности клеток. Этот процесс обратим и достигает полного насыщения за несколько минут. Адсорбционная способность катионов убывает в ряду: $UO_2^{2+} > Sr^{2+} > Ca^{2+} > Mn^{2+} > Mg^{2+}$ (Rothstein, Heyes, 1956).

Однако бродящие клетки в присутствии калия и ортофосфата поглощают двухвалентные катионы в больших количествах наряду с калием и фосфатом. В этом случае скорость поступления катионов в клетки убывает в обратном порядке: $Mg^{2+} > Mn^{2+} > Ca^{2+} > Sr^{2+} > UO_2^{2+}$ (Rothstein et al., 1958). По мнению Ротштейна с соавторами (Jennings et al., 1958; Rothstein, 1960), поступление двухвалентных катионов в клетки осуществляется мембранными переносчиками, которые синтезируются во время ферментации сахаров в присутствии в среде фосфата и калия. Арсенат подавляет поглощение клетками и фосфора, и двухвалентных катионов ($Mn^{2+}$). По данным Ротштейна, перенос в клетку двухвалентных катионов осуществляется специфическими переносчиками, но по мнению Конвея и его сотрудников (Conway, Beary, 1956, 1958; Conway, Duggan, 1958), ионы магния переносятся в дрожжевые клетки теми же переносчиками, которые осуществляют транспорт калия.

Большое количество работ посвящено изучению проницаемости микроорганизмов для фосфата. Результаты этих работ подробно обсуждаются в обзорных статьях и книгах ряда авторов (Hinshelwood, 1946; Kamen, Spiegelman, 1948; Mitchell, 1954a, 1957; Rothstein, 1954a, 1954b, 1955, 1956, 1959, 1960, 1961; Mitchell, Moyle, 1956; Harris, 1960). Я приведу здесь лишь некоторые экспериментальные данные.

Показано, что покоящиеся клетки бактерий и дрожжей поглощают минеральный фосфор из окружающей среды и теряют его при промывке очень медленно и в небольших количествах. Они также медленно обменивают внутриклеточный фосфор на радиоактивный фосфор среды (Goodman, Rothstein, 1957).

Быстрое поглощение внешнего фосфата клетками микроорганизмов происходит лишь тогда, когда в среде присутствует специфический субстрат, который они сбраживают, а также катионы калия, магния и некоторые другие, которые при этом процессе также поглощаются клетками в больших количествах. Так, в опытах с бактериями (Hotchkiss, 1943; Mitchell, 1953) и дрожжами (Goodman, Rothstein, 1957) было показано, что поглощение клетками фосфата с наибольшей скоростью идет при наличии в среде глюкозы. Если же глюкоза замещается другим субстратом, который также сбраживается клетками (лактат, ацетат, пируват и др.), то поглощение фосфата не происходит совсем или, в некоторых случаях, резко снижается. Поглощение фосфата угнетается некоторыми ядами, подавляющими гликолиз (Rothstein, 1960). Все это говорит о том, что поглощение фосфата микроорганизмами — специфический процесс, связанный с гликолитическим циклом. В опытах с дрожжами и бактериями было показано, что параллельно с поглощением фосфата наблюдается и поглощение катионов калия, рубидия, цезия, магния, марганца, кальция, а в специальных условиях — натрия и лития (Eddy et al., 1951; Rothstein, 1959, 1960).

Скорость поглощения минерального фосфора бактериями (Mitchell, 1953, 1954a; Mitchell, Moyle, 1956) и дрожжами (Goodman, Rothstein, 1957) изменяется в зависимости от концентрации фосфата в среде по адсорбционному типу (согласно правилу Михаэлиса—Ментен), так же как это наблюдается при адсорбции клетками калия, марганца и других катионов, о чем речь шла выше. Так, максимальная скорость адсорбции фосфата пекарскими дрожжами около 160 ммоль на 1 кг дрожжей за 1 ч при pH 4.0 и внешней концентрации калия 20 мэкв/л (Goodman, Rothstein, 1957).

Механизм проникновения аниона фосфорной кислоты в клетки микроорганизмов, как и в другие животные и растительные клетки, до сих пор еще не выяснен. В литературе обсуждаются два возможных пути проникновения этого аниона в клетки микроорганизмов: благодаря простой диффузии через клеточную поверхность с последующим включением фосфора в фосфорорганические соединения или в результате эстерификации минерального фосфора

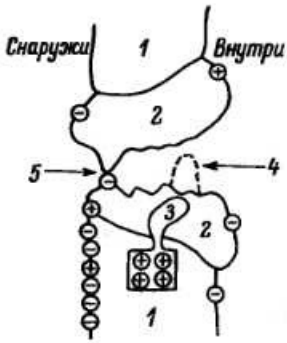



Рис. 31. Схема строения ионного канала (по: Hille, 1981a).

*1* — жидкая липидная мембрана, *2* — белковая молекула, *3* — «сенсор», *4* — «ворота», *5* — «селективный фильтр».

в клеточной мембране и транспорта его в клетку с помощью мембранных переносчиков при участии сложного ферментативного механизма (Kamen, Spiegelman, 1948; Mitchell, 1954a, 1954b, 1957; Rothstein, 1955, 1956, 1959, 1960).

Подробное описание механизмов транспорта ионов через клеточную мембрану дано в монографии Сжодина (Sjodin, 1982), в этой книге приводится обширная литература по данному вопросу. Транспорт ионов в митохондриях описан в статьях Мейера и Ван-Дама (Meijer, Dam van, 1981). В настоящее время успешно разрабатывается проблема натриевых и калиевых каналов в мембранах таких возбудимых систем, как нервные и мышечные волокна (Hille, 1976; Hall, 1981). Установлено, что мышечные и нервные волокна имеют специфические мембранные каналы, по которым происходит обмен ионов натрия среды с внутриклеточным натрием — натриевые каналы; имеются и другие каналы, по которым происходит обмен внутриклеточного калия на ионы калия среды — калиевые каналы (Hille, 1981a, 1981b). Предполагается наличие специфических каналов в мембранах волокон для обмена кальция. Хилле (Hille, 1981b) приводит схему строения ионного канала мембраны со специальным устройством для регуляции тока ионов через этот канал. Это устройство получило название «ворота», так как оно закрывает или открывает ионные каналы (рис. 31). Свойства таких пор с «воротами» описаны в статьях Армстронга (Armstrong, 1981), Алмерса (Almers, 1981), А. В. Лонского с соавторами (1983).

В работах Ю. А. Овчинникова (1970, 1974; Овчинников и др., 1974) обсуждаются химические и физико-химические процессы, обеспечивающие транспорт ионов через клеточные мембраны. Существуют мембраноактивные комплексы, называемые ионофорами, которые делают мембраны, как искусственные, так и биомембраны, проницаемыми либо для одного типа ионов, либо для широкого их класса. К таким соединениям относятся грамицидин, валиномицин, различные энниатины. Большинство ионофоров образуют комплексы с ионами щелочных металлов, причем связывание иона сопровождается изменением конформации молекулы ионофора.

Глава VII

# МЕХАНИЗМЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ МЕЖДУ КЛЕТКОЙ И СРЕДОЙ

## МЕМБРАННАЯ ТЕОРИЯ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ МЕЖДУ КЛЕТКОЙ И СРЕДОЙ

В начале предыдущей главы были приведены данные, указывающие на то, что живые клетки содержат в высокой концентрации калий, минеральный фосфор и некоторые другие ионы при их низкой концентрации в окружающей среде, тогда как для ионов натрия и хлора имеет место обратное соотношение. По современным представлениям такое неравновесное распределение ионов обусловлено комплексом механизмов.

**Доннановская мембранная модель неравномерного распределения минеральных ионов.** Широкое распространение среди исследователей получила модель Бойля—Конвея (Boyle, Conway, 1941). Согласно этой модели, распределение ионов между покоящимися мышечными волокнами и средой определяется доннановским равновесием. Авторы исходят из следующих положений: 1) осмотическое давление внутри клетки равно осмотическому давлению среды; 2) в клетках присутствуют в большом количестве недиффузибельные вещества, не способные проходить через плазматическую мембрану (протеины, эфиры фосфорной кислоты и др.); 3) через поры мембраны могут свободно проходить лишь те катионы и анионы, радиус которых (вместе с гидратной оболочкой) не больше радиуса иона калия (H, Rb, Cs, $NH_4$, K, OH, Br, I, Cl, $NO_3$), и не могут проходить ионы с бо́льшим радиусом (Na, Li, Ca, Mg, $CH_3COO$, $SO_4$, $HPO_4$ и др.); 4) количество отрицательных зарядов, которые несут недиффузибельные вещества, должно быть сбалансировано за счет катионов, способных проникать в клетку.

На основании этих положений были выведены следующие фундаментальные уравнения мембранной теории (Boyle, Conway, 1941; Conway, 1957, 1960a, 1960b).

Для осмотического равновесия:

$$\eta/V = C - (b_1 + d_1), \qquad (1)$$

где $\eta$ — молярная (осмолярная) концентрация недиффузибельных веществ в клетке; $C$ — внешняя молярная (осмолярная) концентрация; $b_1$ — концентрация диффузибельных (проникающих через клеточную мембрану) катионов и $d_1$ — анионов (для при-

мера взяты одновалентные диффузибельные анионы и катионы); $V$ — объем клеточной воды, принятый за единицу.

Для электронейтральности внутри клетки:

$$\varepsilon/V = b_1 - d_1, \tag{2}$$

где $\varepsilon$ — электрические отрицательные заряды, которые несут на себе недиффузибельные вещества клетки.

В состоянии равновесия, когда поток ионов внутрь клетки равен потоку из клетки в среду:

$$b_1 d_1 = bd, \tag{3}$$

где $b_1$ — диффузибельные катионы и $d_1$ — анионы в клетке; $b$ и $d$ — те же катионы и анионы в среде.

Из этих уравнений следует, что, например, для изолированной портняжной мышцы лягушки (где $\eta$ практически то же, что и $\varepsilon$) (Conway, 1957), концентрация в мышечных волокнах калия будет определяться формулой

$$[K]_i = C/2 - (\eta - \varepsilon)/2V, \tag{4}$$

концентрация ионов хлора формулой

$$[Cl]_i = 2[K]_o[Cl]_o, \tag{5}$$

а общая концентрация проникающих в клетку анионов

$$d_i = C/2 - (\eta + \varepsilon)/2V. \tag{6}$$

Количество воды в клетке $V$ будет определяться уравнением

$$V = (\eta + \varepsilon)/2[Na]_o. \tag{7}$$

Из уравнения (3) следует, что пассивно проникающие катионы и анионы, присутствующие в среде (плазма крови, раствор Рингера и др.), должны распределиться в условиях стационарного равновесия в обратных отношениях, например:

$$[K]_i/[K]_o = [H]_i/[H]_o = [Cl]_o/[Cl]_i. \tag{8}$$

Авторами этой теории показано, что при концентрации хлористого калия в среде выше 10 мэкв на 1 моль воды калий поступает вместе с ионом хлора в мышечные волокна.

**Активный транспорт ионов.** Понятно, что уравнение (4) будет справедливо в том случае, если ионы натрия абсолютно не проникают через клеточную мембрану, точно так же уравнения (5) и (6) могут быть действительными, если другие анионы среды ($HCO_3^-$, ортофосфат) не способны проникать в клетку. Однако после известной работы Хеппеля (Heppel, 1939), данные которого, как мы видели, были подтверждены многочисленными исследованиями других авторов, стало очевидным, что ионы натрия обладают способностью проникать в самые разнообразные клетки, в том числе в мышечные и нервные волокна, и тем не менее распределены не так, как ионы калия, и уравнение (8) не выполняется.

Выход из затруднительного положения вскоре предложил Дин (Dean, 1941). По представлениям этого автора, ионы натрия пассивно, по градиенту концентрации, поступают в клетку, но затем активно удаляются (откачиваются) из клетки с помощью специального мембранного механизма, получившего название «натриевый насос». Этот насос совершает работу, обеспечивая движение ионов натрия из клетки в среду против концентрационного градиента. Энергия для работы натриевого насоса поставляется клеточными реакциями обмена веществ.

Идея о натриевом насосе вскоре была широко привлечена для объяснения фактов, полученных в опытах с мышцами (Conway, Hingerty, 1948; Conway, 1957, 1960a, 1960b; Carey et al., 1959; Ussing, 1960; Conway, Mullaney, 1961; Conway et al., 1961; Steinbach, 1961; Sjodin, 1982, и др.), с нервами и мышцами (см. обзоры: Hodgkin, 1951, 1958), со срезами почек млекопитающих (Mudge, 1951a, 1951b; Conway, Geoghegan, 1955; Cort, Kleinzeller, 1957, 1958; Kleinzeller, Cort, 1957a, 1957b, 1960; Kleinzeller, 1960, 1961), с дрожжевыми клетками (Conway et al., 1954), с эритроцитами (Maizels, 1961). Уссинг (Ussing, 1960) рассмотрел большое количество фактов с целью выяснить приложимость гипотезы натриевого насоса к клеткам различных растений.

Поскольку в результате работы насоса создаются такие же условия, как если бы ионы натрия не проникали в клетку, возможно применение теории Бойля—Конвея для объяснения асимметричного распределения минеральных ионов между клеткой и средой.

В многочисленных работах высказывались предположения о том, как работает натриевый насос. Конвей (Conway, 1955, 1957, 1960a, 1960b) одним из первых выдвинул гипотезу окислительно-восстановительного механизма выведения ионов натрия из клетки против концентрационного градиента. По представлениям этого автора, металлические ионы окислительно-восстановительной (цитохромной) системы, которая переносит электроны к кислороду, действуют как переносчики и как источники энергии для активного транспорта ионов натрия из клетки. Один компонент этой системы действует как донор электронов, а другой — как акцептор. Донор электронов и является по существу переносчиком натрия из клетки в среду: на внутренней стороне мембраны к нему прикрепляется ион натрия, донор на внешней стороне мембраны отдает электрон второму компоненту окислительно-восстановительной системы, в силу чего ион натрия освобождается в окружающую среду. Активное выведение натрия из клетки приводит к тому, что ионы калия накапливаются в ней в соответствии с доннановским принципом.

В кембриджской группе физиологов, руководимой Ходчкиным, для объяснения асимметричного распределения минеральных ионов между клеткой и средой также привлекается теория Бойля—Конвея с добавлением гипотезы о натриевом насосе (Hodgkin, 1951, 1958).

Ходчкин (Hodgkin, 1958) привел большое количество фактов, которые указывают на то, что в определенных условиях опыта на каждый выведенный из клетки ион натрия приходится один ион калия, поступающий в клетку, и что многие факторы, например, некоторые ингибиторы обмена, подавляющие удаление натрия из клетки, прекращают и аккумуляцию в клетках калия. Часто в этих условиях имеет место передвижение ионов калия и натрия по градиенту концентрации в эквивалентных количествах: натрия — в клетку, а калия — из клетки в среду. Это явление было обнаружено в опытах с мышцами (Steinbach, 1952; Desmedt, 1953; Keynes, 1954; Edward, Harris, 1957), эритроцитами (Harris, Maizels, 1951; Shaw, 1955; Glynn, 1956) и лейкоцитами (Wilson, Manery, 1948, 1949; Hempling, 1953, 1954, и др.).

Подобного рода наблюдения дали основание предположить, что удаление из клетки натрия и поглощение калия — сопряженный процесс и что он, возможно, осуществляется одними и теми же мембранными переносчиками. Возможная физико-химическая основа такой системы обсуждалась рядом авторов (Harris, 1954; Hodgkin, Keynes, 1954; Shaw, 1955; Glynn, 1956; Davies, Keines, 1961).

Дальнейший прогресс в изучении распределения и движения ионов произошел благодаря установлению роли АТФ в активном транспорте: была показана корреляция между содержанием АТФ в клетках и степенью ионной асимметрии (Gardos, 1954, 1964; Straub, 1954; Whittam, 1958; Hoffman, 1960, 1962; Post et al., 1960; Garrahan, Glynn, 1967, и др.). Эти данные, полученные в основном на эритроцитах, были подтверждены в работах, выполненных на гигантских аксонах головоногих моллюсков (Caldwell, 1960; Caldwell, Keynes, 1960; Caldwell et al., 1960). В цитированных работах было четко показано, что именно АТФ является источником энергии для работы натриевого насоса.

Другим важным шагом для исследования закономерностей работы системы активного транспорта натрия было обнаружение ингибирующего действия некоторых кардиоактивных стероидов, и прежде всего уабаина, на натриевый насос (Schatzmann, 1953; Glynn, 1955; Harris, Prankerd, 1955; Joyce, Weatherall, 1955; Kahn, Acheson, 1955; Solomon et al., 1956; Dunham, Glynn, 1961). Таким образом, еще до выяснения молекулярного механизма действия насоса исследователи знали источник энергии и ингибиторы активного транспорта.

Решение проблемы активного транспорта вступило в качественно новый этап выделения $Na^+$—$K^+$-АТФазы из мембран нервов краба (Skou, 1962). С этого момента механизмы распределения и транспорта ионов через мембраны не рассматриваются вне анализа ферментативных систем. Исследованию структуры, работы и свойств $Na^+$—$K^+$-АТФазы за последние 20 лет посвящено множество оригинальных работ и обзоров (см., например: Post et al., 1960; Dunham, Glynn, 1961; Sen, Post, 1964; Whittam, Ager, 1965; Dydynska, Harris, 1966; Garrahan, Glynn, 1967; Mul-

lins, Brinley, 1969; Robinson, 1970; Lindenmayer et al., 1974; Glynn, Karlish, 1975, 1982; Sjodin, 1982; Schwartz, Collins, 1982).

По современным представлениям, $Na^+$—$K^+$-АТФаза представляет собой белковый комплекс, пронизывающий плазматическую мембрану и поэтому доступный для взаимодействия с лигандами как с внешней, так и с внутренней стороны клеточной мембраны. Белковый комплекс состоит из двух субъединиц: большей, с молекулярной массой 84 000—139 000 и меньшей (гликопротеид), с молекулярной массой 35 000—58 000 (Dahl, Hokin, 1974; Jørgensen, 1974). Как правило, на одну большую субъединицу приходится две малые, однако это соотношение может меняться от объекта к объекту.

Работу насоса можно разделить на следующие стадии: связывание ионов натрия и АТФ на внутренней стороне мембраны, фосфорилирование фермента, выброс натрия в среду и связывание на внешней стороне ионов калия; этот последний процесс приводит к дефосфорилированию АТФазы и поступлению ионов калия в клетку (Lieb, Stein, 1974). Транспортная система возвращается в исходное состояние.

Обычно при работе $Na^+$—$K^+$-АТФазы происходит неэквивалентный обмен: три выведенных из клетки иона натрия замещаются двумя ионами калия. Этот процесс сопровождается гидролизом одной молекулы АТФ.

Неравновесное стационарное распределение проникающих в клетку ионов, если следовать концепции активного транспорта, можно объяснить двумя путями. Первый путь заключается в том, что ионная асимметрия осуществляется за счет непрерывной работы насоса, который перекачивает ионы против электрохимического градиента, компенсируя тем самым пассивный транспорт ионов. Второй путь предполагает наличие в мембране механизма эквивалентного обмена ионами; тогда активный транспорт нужен для создания неравновесного распределения ионов как вначале, так и после его нарушения в результате каких-то процессов (возбуждения?). Обе схемы подробно рассмотрены в монографии А. А. Веренинова (1978).

Активный транспорт ионов натрия был обнаружен практически у всех исследованных объектов. Это послужило стимулом для поиска подобных механизмов асимметричного распределения ионов как между клеткой и средой, так и между клеточными компартментами. Так, было обнаружено и подробно исследовано распределение ионов кальция в мышечном волокне в процессе сокращения—расслабления. Освобождение ионов кальция из цистерн саркоплазматического ретикулума приводит к инициации и регуляции мышечного сокращения; за этим актом следует аккумуляция ионов кальция, осуществляемая с помощью насосов, находящихся в мембранах ретикулума (Ebashi, Ebashi, 1962; Ebashi, Lipmann, 1962; Hasselbach, 1964; Weber et al., 1966; Makinose, 1973; McLennan, Reithmeier, 1982; Yamamoto, Tonomura, 1982, и др.). Кальциевый насос саркоплазматического рети-

кулума работает за счет энергии расщепления АТФ; при этом на 1 моль $Ca^{2+}$ расходуется 1 моль АТФ.

Кальциевый насос в мембранах саркоплазматического ретикулума представляет собой специфическую транспортную систему, необходимую для запуска и регуляции мышечного сокращения. Однако более поздние исследования показали, что активный транспорт кальция через плазматические мембраны обнаруживается у самых различных клеток — сердечной мышцы, печени (Rossum van, 1970), клеток L (Lamb, Lindsay, 1971), а также у нервов (Beauge et al., 1981). Наиболее подробно работа кальциевого насоса исследована на эритроцитах (Schatzmann, 1975, 1982; Sarkadi, Tosteson, 1979; Sarkadi, 1980; Vincenzi, Hinds, 1981, и др.). Системы активного транспорта кальция в мышечных волокнах подробно рассмотрены в монографии О. В. Есырева (1983).

Транспортная система эритроцитов способна выводить из клетки в среду (против градиента) два иона кальция при гидролизе одной молекулы АТФ в присутствии ионов магния. $Ca^{2+}$-АТФаза представляет собой белок с молекулярной массой 130 000—150 000; доля этого белка составляет 0.1 % всех мембранных белков (Rega, Garrahan, 1975). Сродство внутриклеточного кальция к АТФазе увеличивается, если белок связан с активатором калмодулином, в избытке присутствующим в цитозоле (Vincenzi, Larsen, 1980). Калмодулин — кальций-связывающий белок, молекулярная масса 16 700 (Jarrett, Penniston, 1978).

Кальциевый насос и Ca—Ca-обмен — не единственные возможности для движения ионов кальция через мембрану. Райтер и Зайтц (Reuter, Seitz, 1968) обнаружили, что вход $Ca^{2+}$ в клетку зависит от градиента концентрации натрия и предположили, что происходит сопряженный обмен двух ионов Na на один ион Ca. Стехиометрия обмена подвергалась сомнению (Baker et al., 1969; Blaustein, Hodgkin, 1969; Mullins, 1976, 1979); неясно также, участвует ли в этом процессе АТФ, однако тот факт, что транспорт $Ca^{2+}$ зависит от градиента ионов натрия, позволяет предположить наличие транспортера, который захватывает на внешней стороне мембраны ионы натрия и обменивает их на ион кальция.

До сих пор речь шла об активном транспорте катионов. Проблема распределения анионов между клеткой и средой, хотя и находится в стадии интенсивного изучения, от разрешения еще далека. Но в одном частном, но важном случае — транспорт ионов хлора между эритроцитами и средой — достигнут несомненно большой прогресс.

В 70-е годы были получены данные, свидетельствующие о том, что транспорт анионов в эритроцитах представляет собой не простой диффузионный процесс, а строго сопряженный обмен, осуществляемый с помощью специальных переносчиков (см. обзор: Knauf, 1979). «Полоса 3» (белок, получаемый при разделении мембранных белков с помощью гель-электрофореза) оказалась тем самым веществом, которое было признано анионным транспорте-

ром при обмене хлора (Cabantchik, Rothstein, 1974b). Этот белок состоит из нескольких субъединиц, организованных в структуру, пронизывающую мембрану и образующую водную пору (Cabantchik, Rothstein, 1974b; Lepke, Passow, 1976; Steck et al., 1976; Grinstein et al., 1978; Knauf, 1982; Passow, 1982; Rothstein, 1982). Одна из субъединиц белка способна связывать ионы хлора и в процессе конформационных изменений (характер которых дискутируется) направлять анионы внутрь клетки или в среду.

Количество белка-транспортера в мембране эритроцитов очень велико — он составляет 25—30 % всех белков мембраны. Велика и производительность системы анионного обменного транспорта: нетто-поток ионов хлора составляет лишь $^1/_{10000}$ от обменного потока.

Этот же транспортный механизм способен переносить $HCO_3^-$ и при определенных условиях осуществлять обмен протона на $Cl^-$ и $Cl^-$ на $SO_4^{2-}$ + протон.

## СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПРОТОПЛАЗМЕ СОГЛАСНО СОРБЦИОННОЙ ТЕОРИИ КЛЕТОЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ

В литературе о проницаемости клеток неоднократно высказывалось предположение, что минеральные вещества, входящие в состав протоплазмы, частично там растворены, частично же связаны с белками.

Как мы увидим далее, в пользу такого механизма распределения минеральных веществ между клеткой и средой имеется много фактических данных и косвенных доводов.

**Дефицит минеральных анионов.** Все исследователи, изучавшие электролитный состав растительных и животных клеток, всегда обнаруживали значительный дефицит анионов — преобладание количества катионов над количеством анионов. Так, по исследованиям Крамера и Тисдаля (Kramer, Tisdall, 1922), в эритроцитах человека 17 % от общего количества катионов (в основном калия, которого в клетках 428 мг/100 мл) не компенсировано анионами минеральных кислот. Авторы предполагают, что избыток катионов находится в комбинации с протеинами. Пейдж (Page, 1927) обнаружил, что молярная концентрация катионов в яйцах морского ежа выше, чем анионов, в 6 раз, тогда как в среде (морской воде) эти величины одинаковы (табл. 39). Эти данные говорят о том, что по крайней мере часть катионов связана с клеточными коллоидами.

По подсчетам Ходчкина (Hodgkin, 1951), в аксоплазме головоногих моллюсков избыток минеральных катионов достигает 300 мэкв на 1 кг воды. Автор полагает, что часть этого избытка катионов может быть компенсирована некоторыми свободными аминокислотами, а для другой части должны быть найдены какие-то неизвестные анионы. Примечательно, что позже в аксоплазме головоногих моллюсков действительно была обнаружена

Таблица 39

**Солевой состав неоплодотворенных яиц морского ежа (по: Page, 1927)**

| Ион | Концентрация | | |
|---|---|---|---|
| | мг на 1 млн яиц | моль/л | мэкв/л |
| Кальций | 1.90 | 0.047 | 0.094 |
| Магний | 4.48 | 0.182 | 0.364 |
| Натрий | 1.301 | 0.056 | 0.056 |
| Калий | 2.445 | 0.063 | 0.063 |
| Железо | 0.030 | 0.0005 | 0.0015 |
| Всего катионов | — | 0.348 | 0.5785 |
| Сульфат | 0.00046 | 0.0004 | 0.00008 |
| Хлор | 0.1864 | 0.053 | 0.0053 |
| Фосфор (общий) | 0.9064 | 0.291 | 0.0873 |
| Нитрат | Следы | — | — |
| Всего анионов | — | 0.344 | 0.0927 |
| Дефицит анионов | — | — | 0.4858 |

высокая концентрация (270 ммоль/кг) изотионата, который в значительной мере восполняет этот анионный дефицит (Koechlin, 1955).

**Связанные и растворенные минеральные вещества в протоплазме.** Многие исследователи пытались при помощи химических и физико-химических методов установить количество связанных с белками протоплазмы ионов калия, так как этот катион в большинстве случаев преобладает над всеми другими катионами.

Во многих сводках, в которых обсуждается вопрос о способности белков связывать ионы щелочных металлов, указывается, что чистые белки в растворе не могут избирательно связывать калий или натрий (Klotz, 1952, 1953; Ling, 1952; Carr, 1955; Robinson, 1960, и др.). Конечно, из этих данных вовсе не следует, что и протоплазма не обладает этим свойством. Харрис и Стейнбах (Harris, Steinbach, 1956) показали, что часть натрия связана с соединительной тканью мышц. Осажденные тени эритроцитов не обладают избирательной способностью связывать калий или натрий (Hisashi, 1959); не имеют этого свойства также растворы ряда нуклеотидов (Tosteson, 1957). По данным Фенна (Fenn, 1957), глицеринизированные мышцы не связывают калия больше, чем натрия; наоборот, в этих мышцах обнаруживается небольшое количество прочно связанного натрия.

В серии работ Е. А. Шапиро с соавторами (Шапиро и др., 1980б, 1982; Гринфельд и др. 1982, 1983) изучалось связывание щелочных катионов глицеринизированными мышечными волокнами лягушки. Клеточные мембраны в таких волокнах разрушены, что делает вход и выход ионов свободным и на тонких полосках

ткани достаточно быстрым. Исследование проводилось при реципрокных концентрациях хлоридов натрия и калия в растворах с ионной силой $\mu = const = 0.13$. В этих условиях удалось обнаружить связывание $Na^+$ и $K^+$ глицеринизированными мышечными волокнами, а затем и изолированным актомиозином. При этом сорбция одного из катионов, находящегося в малой концентрации в среде (0.6—10 ммоль/л), регистрировалась на фоне большой концентрации другого катиона (110—120 ммоль/л). Предел связывания для $Na^+$ на глицеринизированных волокнах — 0.5 ммоль на 1 кг сырой массы, а для $K^+$ — 0.3 ммоль/кг.

При внешних концентрациях $Na^+$ и $K^+$ меньше 0.6 ммоль/л обнаруживается постоянная прочно связанная фракция катионов, составляющая 0.05 ммоль на 1 кг сырой массы волокон для $Na^+$ и 0.03 ммоль/кг — для $K^+$.

На основании полученных данных был сделан вывод о специфичности мест сорбции $Na^+$ и $K^+$ в глицеринизированных мышечных волокнах. Субстратом, связывающим эти катионы, по-видимому, могут быть как сократительные белки волокон моделей, в том числе миозиновая АТФаза, так и АТФаза мембран.

Многие исследователи, анализируя данные о кинетике поступления и выхода калия, натрия, хлора и других ионов мышц, допускали, что значительная часть мышечного калия связана (Ernst, 1928, 1958; Steinbach, 1940a, 1940b, 1944, 1947; Dubuisson, 1942; Насонов, Александров, 1943; Wilde, 1945; Трошин, 1953a; Насонов, 1959).

По данным Маллинса с соавторами (Mullins et al., 1941), только 20 % калия эритроцитов лягушки обменивается на $^{42}K$ плазмы. Примерно такие же результаты получаются в опытах с крысами и собаками. В эритроцитах быка, кролика и морской свинки обменивается около 40 % калия, тогда как в эритроцитах кошки почти весь калий обменивается за первые 5 ч на калий плазмы.

Данные множества работ, выполненных на отдельных клетках или изолированных тканях, указывают на то, что весь клеточный калий обменивается на меченый калий среды (Harris, Burn, 1949; Sheppard, Martin, 1949, 1951; Keynes, Lewis, 1951; Harris, McLennan, 1953; Трошин, 1960). Однако в ряде работ отмечается, что одна часть клеточного калия обменивается с большой скоростью, а другая — с малой. Это говорит о том, что калий в протоплазме не представляет собой одну гомогенную фракцию.

Такие же данные были получены в лаборатории Харриса при изучении скорости замещения клеточного калия на радиоактивный калий среды в опытах с изолированными мышцами лягушки (Harris, 1952, 1953), клетками симпатических ганглиев и нервами теплокровных (Harris, McLennan, 1953; McLennan, 1953a, 1953b, 1956; McLennan, Harris, 1954), седалищным нервом лягушки (Harris, Nicholls, 1956) и мышцами крыс (McLennan, 1955, 1956). Было установлено наличие в клетках минимум трех фракций калия, из которых одна фракция (до 50 % клеточного калия)

обменивается с очень малой скоростью или совсем не обменивается. Предполагалось, что этот калий связан с белком и не ионизирован (Harris, 1953).

Позже, однако, этому явлению было дано иное объяснение. По мнению Харриса, в клетке имеются два пространства: 1) внешнее (вблизи клеточной поверхности, которое может включать и ретикулум), в котором адсорбируются обменивающиеся ионы, в нем в основном сосредоточен клеточный натрий; 2) внутреннее, в котором аккумулируются ионы калия. Процесс обмена ионов калия клетки на те же ионы среды (или другие ионы) определяется обменом адсорбированных ионов во внешней области клетки с наружными ионами, обменом ионов внешнего пространства с ионами внутреннего района и диффузией ионов во внутренней области (области калия). Процесс обмена ионов во внешней области клетки, которая обладает ионообменными свойствами, протекает медленно (Edwards, Harris, 1957; Edwards et al., 1957; Harris, 1957, 1958, 1960; Harris, Prankerd, 1957; Harris, Sjodin, 1959, 1961; Bolingbroke et al., 1961; Cosmos, Harris, 1961).

В системах с несколькими пространствами обмен клеточного калия на калий среды включает в себя ряд экспоненциальных компонент, а не одну, как это должно было бы быть, если бы препятствием для обмена ионов служила только клеточная мембрана (Трошин, 1960, 1961; Simon, 1961).

В нашей лаборатории (Трошин, Писарева, 1958; Трошин, 1960) изучалась кинетика обмена калия портняжных мышц лягушки на меченый калий раствора Рингера. Параллельно с определением величины замещения калия мышц на калий среды за определенный промежуток времени велось определение общей концентрации калия в мышцах с помощью пламенного спектрофотометра (см. рис. 27). Полученные данные говорят о том, что обмен калия мышц сначала совершается быстро, а потом медленно.

Анализ кривой замещения калия мышц на меченый калий среды показывает, что она включает в себя минимум три экспоненциальные компоненты и может быть удовлетворительно описана следующим уравнением:

$$[K]_m = Ae^{-at} + Be^{-bt} + Ce^{-ct},$$

где $[K]_m$ — незамещенный калий мышц за время $t$; $A$, $B$, $C$ — начальные концентрации трех фракций мышечного калия; $a$, $b$, $c$ — их временные константы обмена. В табл. 40 и 41 представлены постоянные величины этого уравнения для ионов калия и натрия. Видно, что самая «быстрая» фракция мышечного калия — фракция $A$ — обменивается действительно очень быстро по сравнению с фракцией $B$ и особенно $C$. Калий фракции $A$ сосредоточен не только в межклеточных пространствах: значительно больше половины его принадлежит мышечным волокнам. Таким образом, калий мышечных волокон не представляет собой гомогенную фракцию и не может весь беспрепятственно перемешиваться

Таблица 40

**Константы обмена калия портняжной мышцы лягушки в растворе Рингера, температура 18—20 °С (по: Трошин, 1960)**

| Фракции калия мышц | Начальная концентрация незамещенного калия в мышцах (при $t=0$) | | Временна́я константа, $ч^{-1}$ |
|---|---|---|---|
| | % к общему содержанию калия | мкэкв/100 мл | |
| *A*, быстрая | 3.1 | 0.2 | $a=4.401$ |
| *B*, средняя | 15.6 | 1.3 | $b=2.243$ |
| *C*, медленная | 81.3 | 7.2 | $c=0.020$ |

с проникающим в волокно калием среды. Для натрия обнаружены также три фракции, обменивающиеся с разными скоростями (Трошин, 1957а).

Этот вопрос изучался Харрисом и Стейнбахом (Harris, Steinbach, 1956), которые инкубировали скелетные мышцы лягушки в растворе, содержащем радиоактивные ионы натрия или калия, а затем выщелачивали эти элементы из мышц последовательными порциями дистиллированной воды или раствора сахарозы. Оказалось, что удельная активность первой порции натрия и калия, извлеченных из мышцы, была значительно выше, чем в последующих и в остатке натрия и калия в мышцах. Аналогичные данные для калия были получены и в лаборатории Эрнста (Ernst, Hajbal, 1959) в опытах с мышцами.

Экспериментальные данные З. А. Сорокиной (1964) о количестве ионов калия и натрия, переходящих из мышц в раствор в ацетоновых вытяжках, а также о распределении радиоактивных калия, натрия и хлора между мышцами и раствором Рингера показали, что количество легко обменивающегося калия портняжных мышц лягушки составляет всего 29 %, а натрия — 82 %, ионы хлора уже за 40 мин обмениваются на 100 %. Сорокина полагает, что медленно обменивающаяся часть калия и натрия мышц адсорбирована белковыми и другими крупными анионами мышцы (Костюк и др., 1959; Сорокина, 1964, 1978; Ling, Cope, 1969; Cope, Damadian, 1970, 1974; Damadian, Cope, 1973, 1974).

В опытах с другими объектами многие авторы также нашли, что значительная часть внутриклеточного калия не обменивается

Таблица 41

**Константы обмена натрия портняжной мышцы лягушки в растворе Рингера, температура 18—20 °С (по: Трошин, 1957а)**

| Фракция натрия мышц | Начальная концентрация незамещенного натрия в мышцах (при $t=0$) | | Временна́я константа, $ч^{-1}$ |
|---|---|---|---|
| | % от общего содержания калия | мкэкв/100 мл | |
| *A*, быстрая | 30 | 1.05 | $a=23.8$ |
| *B*, средняя | 50 | 1.75 | $b=3.89$ |
| *C*, медленная | 20 | 0.70 | $c=0.032$ |

вовсе или обменивается с очень малой скоростью на радиоактивный калий среды. Такие данные были получены в опытах с микроорганизмами (Cowie et al., 1949; Eddy, Hinshelwood, 1950), почвенными амебами *Acanthamoeba* sp. и их цистами (Klein, 1959), неоплодотворенными яйцами морских животных (Chambers et al., 1948), эритроцитами (Solomon, Gold, 1955; Tosteson, Robertson, 1956, и др.), срезами коркового вещества почек кролика (Mudge, 1953), одиночными гигантскими волокнами кальмара (Rothenberg, 1948, 1950), изолированным сердцем (Klein, 1960). Меноцци с соавторами (Menozzi et al., 1959) показал, что ионы рубидия, проникая в мышечные волокна диафрагмы крыс, вытесняют соответствующее количество калия, адсорбированного в саркоплазме, и связываются теми же местами, на которых был адсорбирован калий.

Эдельман (Edelmann, 1981) пришел к выводу, что калий в мышечных волокнах адсорбирован на клеточных коллоидах (связан). Rb и Cs ведут себя так же, как K («cellular potassium is bound to macromolecules», p. 946).

Однако А. А. Веренинов и Т. А. Виноградова (1969; Веренинов, 1978) в экспериментах с меченым калием нашли, что весь калий мышечных волокон лягушки обменивается с одной и той же скоростью, т. е. находится в клетках в гомогенной форме.

При исследовании состояния натрия в клетках многими авторами было показано, что небольшое его количество находится в протоплазме в прочно связанном виде, бóльшая же часть этого катиона свободна. Связанный натрий клеток не выходит в среду, лишенную ионов натрия. Это убедительно показано в опытах с мышцами (Fenn et al., 1935b; Tobias, 1950; Carey, Conway, 1954; Conway, Carey, 1955; Harris, Steinbach, 1956). Рядом авторов было установлено также, что связанный натрий мышечных волокон, эритроцитов и яйцеклеток не обменивается совсем или обменивается очень медленно на радиоактивный натрий среды (Cohn, Cohn, 1939; Hahn, Hevesy, 1941; Manery, Bale, 1941; Abelson, Duryee, 1949; Solomon, 1952; Harris, Prankerd, 1953; Love, Burch, 1953; Carey, Conway, 1954; McLennan, Harris, 1954; Conway, Carey, 1955; Gold, Solomon, 1955; Solomon, Gold, 1955; Harris, Steinbach, 1956; Трошин, 1957a; Трошин, Писарева, 1958; Klein, 1960, и др.). По данным этих авторов, от 5 до 20 % клеточного натрия связано и не обменивается.

Методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР) Коуп (Cope, 1965) установил, что около 70 % внутриклеточного натрия мышц лягушки *Rana catesbiana* связаны с макромолекулами протоплазмы. Из общей концентрации натрия мышц (28.5 ммоль/л) 72 % не регистрируется методом ЯМР (связанный натрий). Этим методом показано (Cope, 1967a, 1967b, 1970a, 1970b), что часть натрия в мышцах, почках и мозге крыс связана с макромолекулами цитоплазмы и не обменивается. Установлено также, что растворимость разных веществ в воде клеток и геле актомиозина понижена. В другой работе (Cope, 1976b) показано, что 60—80 %

внутриклеточного натрия связано с белками, а вода протоплазмы особым образом организована и обладает низкой растворимостью для ионов натрия. Натрий в свежем миелинизированном нерве кролика при 25 °С содержится в двух фракциях. С помощью ЯМР обнаружено 44 % свободного натрия (растворенного в «организованной» воде) и 56 % связанного с макромолекулами ткани и неионизированного (Cope, 1970a, 1970b). Коуп в работах 1976—1977 гг. (Cope, 1976a, 1976b, 1977a, 1977b, 1977d) доказывает наличие в клетках структурированной воды и связанных ионизированных натрия и калия. Клетки ведут себя как ионообменники (Cope, 1977a, 19777b, 1977c, 1977d).

На представленном ранее рис. 28 (Трошин, 1957а, 1961) показано изменение концентрации натрия в портняжных мышцах лягушки во время их пребывания в растворе Рингера и замещение мышечного натрия на радиоактивный натрий среды. По ходу кривых видно, что основная масса натрия мышц меньше чем за 1 ч замещается на меченый натрий рингеровского раствора, тогда как около 1 мэкв/100 мл натрия замещается медленно. Это количество натрия мышц не замещается и ионами лития, если в среде вместо натрия присутствует литий. Как и в случае обмена калия мышц, кривая обмена натрия может быть разложена минимум на три экспоненциальные компоненты. Соответствующие данные анализа кривой замещения мышечного натрия на натрий среды представлены в табл. 42. Наиболее быстро обменивающаяся фракция натрия составляет около 30 % общего натрия мышц. Вероятно, что этот натрий сосредоточен в межклеточных пространствах. В этом случае межклеточное пространство мышцы должно составлять 9.5 % от ее общего объема.

Ряд исследователей объясняет наличие в процессе обмена клеточных калия и натрия на соответствующие катионы среды нескольких экспонент тем, что опыты, как правило, велись на популяции клеток или на множественных органах. В этом случае

Таблица 42

**Концентрация обменивающихся ионов натрия портняжных мышц лягушки при различных концентрациях этого катиона в среде, температура 18—20 °С (по: Трошин, 1957а)**

| Число опытов | Концентрация катиона в среде, мэкв/100 мл | $Q$ | Концентрация свободного натрия | |
|---|---|---|---|---|
| | | | в мышце, мэкв на 100 г свежей ткани | в мышечных волокнах, мэкв на 100 г внутриклеточной воды |
| 4 | 11.11 | 0.31 | 3.44 | 3.33 |
| 9 | 8.33 | 0.31 | 2.58 | 2.49 |
| 5 | 5.56 | 0.32 | 1.78 | 1.74 |
| 5 | 2.78 | 0.33 | 0.92 | 0.91 |
| 5 | 1.39 | 0.35 | 0.49 | 0.50 |

Примечание. $Q$ равно отношению числа импульсов за 1 мин от 1 г свежих мышц к числу импульсов за 1 мин от 1 мл среды.

мы имеем дело с клетками или волокнами, которые могут отличаться друг от друга по своим размерам, состоянию клеточной мембраны и по другим показателям (Sheppard et al., 1951; Carey, Conway, 1954; Garoutte, Aird, 1956; Conway, 1957; Hodgkin, 1958; Hodgkin, Horowicz, 1959; Maizels, Remington, 1959; Glynn, 1961).

Этот вопрос был подвергнут экспериментальной проверке Ходчкиным и Горовицем (Hodgkin, Horowicz, 1959) в опытах с одиночными изолированными волокнами мышцы m. semitendinosus лягушки. Сначала мышечные волокна небольшой срок выдерживались в рингеровском растворе, содержащем радиоактивные ионы калия или натрия. Далее было обнаружено, что потеря этих ионов волокном в нерадиоактивный раствор Рингера совершается по экспоненциальному закону, что характерно для системы с одним барьером (клеточная мембрана), препятствующим свободному перемешиванию ионов клетки с соответствующими ионами среды.

Вряд ли возможно судить по выходу введенного предварительно в клетку меченого калия или натрия о состоянии всего калия или натрия клетки, так как в этом случае свободно вошедший в клетку меченый ион свободно и выйдет из клетки в обмен на внешний ион, если он за время нахождения в волокне не успел еще заменить связанный катион. И действительно, работа Линга (Ling, 1981), выполненная также на отдельных мышечных волокнах лягушки в несколько измененной методике, показала, что процесс обмена калия волокон на калий среды не подчиняется простому экспоненциальному закону.

Часто в качестве доказательства того, что весь калий и натрий в клетках находится в свободной форме, приводят данные по измерению подвижности и коэффициентов диффузии этих ионов в нервных и мышечных волокнах. Так, Ходчкин и Кейнес (Hodgkin, Keynes, 1953) локально вводили в гигантское нервное волокно каракатицы радиоактивные натрий и калий и создавали по длине волокна небольшой электрический градиент. Они обнаружили, что подвижность этих лабильных ионов в волокне была такая же, как в обычном водном растворе. Аналогичную работу с таким же результатом выполнил Харрис (Harris, 1954) на мышечных волокнах лягушки. Измеренные коэффициенты диффузии натрия и калия в нервном волокне оказались такими же, как в водном растворе (Hodgkin, Keynes, 1953, 1956; Caldwell, Keynes, 1960).

Однако в работе Линга (Ling, 1962) было показано, что коэффициент диффузии цезия в мышечных волокнах лягушки во много раз ниже, чем в водном растворе. Ряд авторов исследовали активность ионов калия и натрия в протоплазме с помощью внутриклеточных стеклянных электродов, чувствительных или к калию, или к натрию, и пытались определить, сколько калия и натрия иммобилизовано в клетках (Hinke, 1959, 1969, 1970; Лев, Бужинский, 1961; Лев, 1964; Hinke, Gayton, 1971; Hinke et al., 1973; Лев, Армстронг, 1975). Однако уже давно было показано.

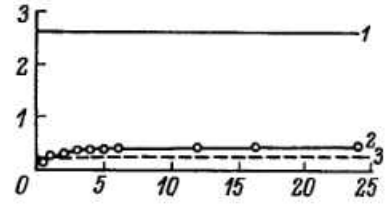



Рис. 32. Замещение кальция мышц на кальций рингеровского раствора (по: Драницкая, см. Трошин, 1961).

*1* — общее количество кальция в мышце, *2* — количество кальция, замещенного в мышце на радиоактивный кальций среды, *3* — количество кальция в межклеточном пространстве; температура 18—20 °С. *По оси абсцисс* — время, часы; *по оси ординат* — количество кальция в мышцах, мэкв на 1 кг сырой массы ткани.

что с точки зрения физической химии таким способом это принципиально нельзя сделать (Guggenheim, 1929, 1941; Harned, Owen, 1952; Moelwyn-Hughes, 1962; Веренинов, 1978).

Многими исследователями различными методами, в том числе и с помощью радиоактивных изотопов, было показано, что значительное количество кальция в мышцах (Weise, 1934; Dubuisson, 1942; Berwick, 1951; Weimar, 1953; Harris, 1955; Bianchi, Shanes, 1958, 1959, 1960; Frater et al., 1959; Shanes, Bianchi, 1959, 1960; Cosmos, Harris, 1961, и др.), нервных волокнах (Chambers, Kao, 1950, 1952; Keynes, Lewis, 1956; Hodgkin, Keynes, 1957), эритроцитах (Bolingbroke, Maizels, 1959), яйцах морских животных (Mazia, 1940; Gross, 1954) и в других животных клетках (Heilbrunn, 1957) находится в связанном состоянии. По данным Харриса (Harris, 1955), в мышечных волокнах свободного (ионизированного) кальция, обменивающегося на $^{45}Ca$, всего 10—20 %, а в нервных волокнах и того меньше (Keynes, Lewis, 1956; Hodgkin, Keynes, 1957). В нашей лаборатории М. А. Драницкая (см. по: Трошин, 1961) нашла, что всего около 10 % кальция изолированных мышц лягушки обменивается на радиоактивный кальций раствора Рингера (рис. 32).

В настоящее время убедительно показано, что концентрация свободного (ионизированного) кальция в мышечных и нервных волокнах во много раз ниже, чем в окружающей среде (Keynes, Lewis, 1956; Hodgkin, Keynes, 1957). С другой стороны, известно, что ионы кальция, так же как и другие ионы щелочноземельных металлов, проникают в мышечные и нервные волокна (Flückiger, Keynes, 1955; Harris, 1955, 1957; Bianchi, Shanes, 1959; Frater et al., 1959; Mullins, 1959a, 1959b; Shanes, Bianchi, 1959; Cosmos, Harris, 1961) и что скорость его проникновения при раздражении мышц и нервов значительно повышается (Flückiger, Keynes, 1955; Hodgkin, Keynes, 1957; Bianchi, Shanes, 1959; Shanes, Bianchi, 1959, 1960; Shanes, 1960; Winegrad, 1960; Можаева, Наумов, 1970; Можаев и др., 1970; Eilam, Szydel, 1981; Hasselbach, 1981).

Бюргер (Burger, 1981) нашел, что бо́льшая часть кальция в мышечных волокнах связана с белком. Таким путем и осуществляется аккумуляция этого катиона в клетках. Наличие свободных ионов Са в нейронах улитки обнаруживается с помощью ион-селективных микроэлектродов (Alvarez-Leefmans

et al., 1981). Ионы кальция проникают в клетки срезов печени крыс. При помещении срезов в нормальные солевые растворы ионы кальция и натрия выходят из клеток, а ионы калия поступают в них. Уменьшение в среде концентрации ионов кальция и магния резко повышает поглощение клетками иона натрия.

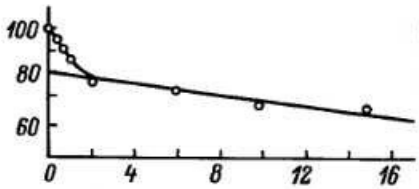
Значительная часть магния, так же как и кальция, находится в протоплазме в связанной форме (Dubuisson, 1942; Frater et al., 1959; May, Barnes, 1960). В лаборатории Мирского (Nao et al., 1961) в опытах с изолированными ядрами тимуса было показано, что в ядрах содержится 0.024 % кальция и 0.115 % магния. Значительная часть (до 64 %) магния связана с нуклеиновыми кислотами (через фосфатную группу этих кислот) и нуклеотидами.

Как известно, концентрация так называемого неорганического фосфора в мышечных волокнах во много раз больше, чем в плазме крови (Fenn, 1936; Пантелеева, 1953; Ling, 1955; Conway, 1957; Писарева, 1959), а в эритроцитах она примерно в 2 раза ниже, чем в плазме крови (Weir, Hastings, 1939; Hahn, Hevesy, 1942; Hevesy, 1942). В нашей лаборатории Л. Н. Писарева (1958, 1959, 1961) показала, что из 40 мг/100 мл неорганического фосфора только 2 мг/100 мл обменивается на радиоактивный ортофосфат раствора Рингера при торможении включения меченого фосфата в фосфорорганические соединения мышцы (температура 2 °С, действие азида натрия и 2,4-динитрофенола). Она полагает, что одна часть неорганического фосфора в клетках, определяемого химическим путем, адсорбционно связана с белками, а другая принадлежит каким-то лабильным фосфорорганическим соединениям, распадающимся при экстрагировании фосфора из клеток. На такую возможность происхождения минерального фосфора ранее указывали многие исследователи (Кометиани, 1948а, 1948б; Kamen, Spiegelman, 1948; Cannan, Levy, 1950; Elliot, Hevesy, 1950; Brooks, Chambers, 1954; Chambers, White, 1954, и др.). По данным Бринера с соавторами (Briner et al., 1958; Simon, 1959; Cheesman, Whitehead, 1969), бóльшая часть минерального фосфора находится в мышцах в адсорбированном виде.

На рис. 33 показано изменение концентрации калия в портняжных мышцах лягушки во время их пребывания в растворе Рингера без калия. Прямая на этом рисунке представляет собой медленную экспоненциальную компоненту процесса потери калия мышцей. Начальная концентрация этой медленной фракции калия равна 68 ммоль/кг, или около 80 % всего калия мышцы.

Аналогичным образом ведет себя кальций тканей, погруженных в растворы без этого катиона. Об этом говорят многие литературные источники и следующие данные моих опытов.

Отпрепарированные икроножные мышцы лягушки погружались в рингеровский раствор, не содержащий ионов кальция. Количество этого раствора было равно массе мышц. Через определенные промежутки времени определялось количество кальция, перешедшего из мышц в окружающую среду. Опыты ставились при



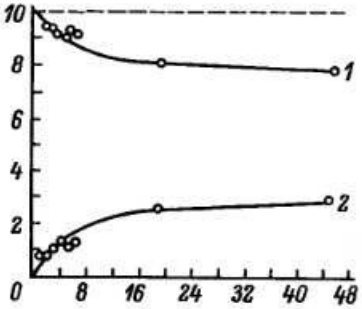




Рис. 33. Снижение концентрации калия в портняжных мышцах лягушки во время их пребывания в растворе Рингера без калия (по: Трошин, 1960).

Температура 18—20 °С. *По оси абсцисс* — время, часы; *по оси ординат* — концентрация калия в мышцах, % от исходной.

Рис. 34. Убыль кальция в икроножных мышцах лягушки во время их пребывания в растворе Рингера без кальция (по: Трошин, 1956).

*1* — убыль кальция в мышцах, *2* — увеличение концентрации кальция в растворе Рингера. *По оси абсцисс* — время, часы; *по оси ординат* — концентрация, мг на 100 мл раствора или клеточной воды.

температуре 15—20 °С. Эти данные приведены на рис. 34. Кривая *1* показывает убыль кальция в мышцах, а кривая *2* увеличение его в среде.

По ходу кривых видно, что мышцы за первые 5 ч теряют около 1.25 мг/100 мл кальция при общем его количестве в ткани 10 мг/100 мл. Дальнейшая убыль кальция в мышцах совершается очень медленно: за следующие 40 ч мышцы теряют еще примерно 1.2 мг/100 мл. Через 24 ч после пребывания мышц в растворе они содержат около 8 мг/100 мл кальция. Это количество находится в равновесии с ионами кальция в среде, содержащей 2.5 мг/100 мл кальция. Такое соотношение концентраций в мышцах и среде остается и в следующие 20 ч.

Таким образом, мышцы для кальция проницаемы. Можно было бы ожидать, что с течением времени концентрации его в мышцах и в среде будут одинаковые, однако на самом деле этого нет. Отсюда следует, что только небольшая часть кальция способна покидать мышцу, а другая, бóльшая его часть, прочно связана коллоидами мышечной ткани и не способна к диффузии.

**Перераспределение ионов между клеткой и средой при возбуждении.** Со времени Овертона считается, что при возбуждении имеет место перераспределение минеральных ионов между клетками и средой. Он придавал исключительно большое значение обмену внутриклеточного калия на ионы натрия среды в процессе возбуждения. Сущность этого явления и его роль в физиологических процессах обсуждались с различных точек зрения многими исследователями (Overton, 1902b; Fenn, 1936, 1940; Насонов, Александров, 1943; Hodgkin, 1951, 1958; Katz, 1956; Ungar, 1957; Shanes, 1958, 1960; Насонов, 1959).

Для теории клеточной проницаемости материалы, касающиеся перераспределения ионов при возбуждении, имеют, как мы увидим далее, очень важное значение.

В экспериментах с мышцами теплокровных и холоднокровных животных рядом авторов было показано, что при возбуждении происходит не только повышение скорости обмена внутриклеточных калия и натрия на те же меченые катионы среды, но и потеря мышечными волокнами калия и поглощение ими ионов натрия (Born, Bülbring, 1956; Krnjevic, Miledi, 1958; Hurwitz, 1959; Ungar, Romano, 1959). Этот эффект был продемонстрирован также в опытах с одиночными мышечными волокнами лягушки (Воронова, 1959). По данным Ходчкина и Горовца (Hodgkin, Horowicz, 1959), мышечное волокно поглощает 16.6 пмоль/(см$^2$ × × импульс) натрия и теряет 9.6 пмоль/(см$^2$ • импульс) калия. Крис с соавторами (Creese, et al., 1958) нашли, что мышечные волокна диафрагмы крыс теряют 10 пмоль/(см$^2$ • импульс) калия.

По наблюдениям Кована (Cowan, 1934), изолированные нервы крабов *Cancer pagurus* и *Maja squinado* теряют в морскую воду небольшое количество калия. Потеря калия увеличивается при раздражении нерва электрическим током. Выход калия из нервных проводников во время их физиологической активности наблюдали также Юнг (Young, 1938), Арнетт, Вильде (Arnett, Wilde, 1941), Ходчкин, Хаксли (Hodgkin, Huxley, 1947, 1953), Эбботт с соавторами (Abbott et al., 1958), Шэйнс (Shanes, 1950, 1951) и другие исследователи.

Непосредственным доказательством того, что при возбуждении имеет место выход калия из клетки и поступление в клетку (а не в межклеточное пространство) натрия, могут служить материалы, полученные многими авторами в опытах с одиночными гигантскими нервными волокнами некоторых головоногих моллюсков, а также на нервных волокнах других животных.

Наглядное представление об этом дает табл. 43, составленная по материалам работы Кейнеса (Keynes, 1951b). Этот исследователь с помощью радиоактивных изотопов изучал скорость поступления в покоящиеся изолированные гигантские нервные волокна каракатицы и выход из них в окружающую среду калия и натрия, а также потерю калия и поглощение натрия нервом при раздражении его электрическим током.

При раздражении нерва электрическим током с частотой

Таблица 43

**Обмен калия и натрия одиночного нервного волокна *Sepia officinalis* на те же ионы среды, диаметр волокна 200 мкм (по: Keynes, 1951b)**

| Катион | Скорость движения катионов в покое, пмоль/(см$^2$ • с) | | Потеря и поглощение катионов при возбуждении, пмоль/(см$^2$ • импульс) | |
|---|---|---|---|---|
| | в волокно | наружу | потеря | поглощение |
| Калий | 16.7 | 58.4 | 4.3 | — |
| Натрий | 61.0 | 33.0 | — | 3.7 |

Таблица 44

**Обмен калия на натрий во время электрической активности одиночных нервных волокон (пмоль на 1 см² поверхности волокна за 1 импульс) (по: Hodgkin, 1951)**

| Объект исследования | Потеря калия | Поглощение натрия | Литературный источник |
|---|---|---|---|
| *Carcinus maenas* | 1.7 | — | Hodgkin, Huxley, 1947 |
| | 2.5 | — | Keynes, 1951a |
| *Sepia officinalis* | 3.4 | — | Weidmann, 1951 |
| | 3.6 | 3.8 | Keynes, Lewis, 1951 |
| *Loligo focbesi* | 3.0 | 3.5 | Тот же |
| *L. pealii* | — | 4.5 | Rothenberg, 1950 |
| | — | 4.4 | Grundfest, Nachmansohn, 1950 |

100 Гц перемещение калия внутрь волокна по сравнению с нормой увеличивается в 3.3 раза, а наружу — в 9.1 раза. В тех же условиях перемещение натрия наружу увеличивается в 22 раза, а в волокно — в 18 раз. В итоге, как это показано в табл. 43, с каждым импульсом нерв теряет 4.3 пмоль калия и поглощает 3.7 пмоль натрия.

Аналогичные данные были получены многими авторами. В табл. 44, составленной Ходчкиным (Hodgkin, 1951) приведены скорости обмена внутриклеточного калия на натрий среды при раздражении отдельных нервных волокон разных животных электрическим током.

При облучении ультрафиолетовыми лучами отдельных мышечных волокон лягушки Ашкеназ (Ashkenaz, 1938) установил, что в них освобождается из связанного состояния кальций и приобретает способность диффундировать в окружающую среду. По наблюдениям Вудварда (Woodward, 1949), при раздражении портняжных мышц лягушки электрическим током обмен внутриклеточного кальция на радиоактивный кальций рингеровского раствора повышается. Позже этот эффект ряд авторов наблюдали также на мышцах (Heilbrunn, Wiercinski, 1947; Bianchi, Shanes, 1959; Mullins, Moor, 1960a; Shanes, 1960; Shanes, Bianchi, 1960; Winegrad, 1960; Bianchi, 1961) и на нервных волокнах беспозвоночных (Flückiger, Keynes, 1955; Keynes, Lewis, 1956; Shanes, 1958).

Подобного рода перераспределение электролитов между клетками и омывающими их равновесными жидкостями (выход калия и фосфата, поглощение натрия и хлора и других ионов) наблюдается не только при возбуждении, но также и при действии различного рода повреждающих агентов, а также при разнообразных патологических состояниях организма (Fenn, 1936; Насонов, Александров, 1943; Любович, 1947; Зиновьева, 1948; Ungar, 1957; Насонов, 1959; Трошин, 1960; Озерский, 1969; Сорокина 1978). В последних случаях наблюдается, так же как и при возбуждении, обратимость нарушения в распределении минеральных веществ при устранении повреждающего фактора.

Таким образом, приведенные литературные данные убеди-

тельно говорят о том, что при возбуждении имеет место перераспределение минеральных ионов: выход из клетки калия, фосфатов, магния, кальция и поглощение из среды натрия и хлора. С переходом протоплазмы из возбужденного состояния в покоящееся происходит движение ионов в обратном направлении.

Следует, однако, отметить, что по наблюдениям Эрнста и его сотрудников при физиологическом возбуждении имеет место переход внутриклеточного калия из связанного состояния в свободное, но чистой потери калия и поглощения натрия не происходит. Обмен клеточного калия на натрий среды наблюдается лишь при повреждении клеток. Они считают, что это справедливо и для других ионов (Ernst, 1958; Niedetzky, 1959; Tigyi, 1959a, 1959b, 1959c; см. также: Mullins, 1954).

Однако если придерживаться старой (классической) мембранной теории проницаемости, то становится совершенно непонятно, в силу каких причин происходит передвижение ионов после возбуждения клеток в обратном направлении — против концентрационного градиента.

Об этих затруднениях в объяснении распределения ионов между клетками и средой писал в своей сводке Фенн (Fenn, 1936). По ходу изложения фактических данных об электролитах мышц он часто отмечал, что они стоят в противоречии со старой мембранной концепцией и высказывал пожелание выработать другую, более совершенную теорию. Фенн заканчивает статью следующими словами: «Итак, в согласии с теорией мышца в нормальных условиях должна быть непроницаема для электролитов. Изменение в содержании электролитов должно рассматриваться как функциональное изменение в проницаемости мембраны. Эта теория имеет преимущество в большой гибкости, но она содержит очень много темных мест и служит по существу лишь ширмой, за которую мы прячем свое невежество» (с. 482).

Само собой разумеется, что возвращение к норме распределения ионов после пережитого клеткой возбуждения может совершаться лишь с затратой определенного количества энергии, которую клетка может черпать только из обмена веществ. За счет этой энергии и происходит передвижение ионов в сторону их большей концентрации.

Процесс перехода протоплазмы из одного состояния в другое (покой—возбуждение—покой), который сопровождается изменением состояния минеральных веществ в клетке и их перераспределением, возможен лишь при участии реакций внутриклеточного метаболизма. Он требует определенных биохимических превращений веществ, дающих энергию и материал для этого процесса. С другой стороны, сами минеральные вещества в этих биохимических и физико-химических реакциях принимают, очевидно, непосредственное и очень важное участие. На роль ионов в переходе протоплазмы из одного состояния в другое обращали внимание лишь немногие исследователи (Насонов, Александров, 1940, 1943, 1945; Коштоянц, 1947, 1951; Szent-Gyorgyi, 1947; Heilbrunn,

1952, 1957; Насонов, 1959). Так, Д. Н. Насонов и В. Я. Александров (1943) писали об этом следующее: «Освобождение веществ во время возбуждения в мембранном представлении есть лишь какое-то побочное явление, связанное с ненужной и непонятной растратой материалов, покидающих пределы клетки; в нашем же понимании это освобождение приобретает глубокий смысл, как своего рода пусковой механизм, регулирующий правильное протекание необходимых в данный момент химических превращений. С мембранной точки зрения, в момент возбуждения мы имеем лишь выпускание растворенных в протоплазме веществ наружу, с нашей же точки зрения речь идет о переводе их в активное состояние» (с. 597).

Гейльбрун (Heilbrunn, 1952, 1957) развил широко известную «коагуляционную» теорию раздражения и возбуждения. По его представлениям, при действии на клетку раздражающего или повреждающего агента в поверхностном слое протоплазмы освобождается из связанного состояния кальций, который, проникая внутрь клетки, вызывает свертывание протоплазмы. Этот процесс, как он думает, сходен с процессом свертывания крови. О роли освобождающегося кальция при возбуждении много интересных сведений представлено и в работах других исследователей (Детлаф, 1957, 1968; Детлаф, Турпаев, 1957). Основательная критика коагуляционной теории возбуждения и повреждения протоплазмы дана в книгах Д. Н. Насонова и В. Я. Александрова (1940; Насонов, 1959).

Таким образом, проблема состояния минеральных ионов в протоплазме приобретает новое и глубокое содержание, поскольку распределение минеральных веществ между клеткой и средой определяется состоянием протоплазмы в период покоя и в период ее деятельности и теми биохимическими процессами, которые лежат в основе физиологической активности клетки.

## РОЛЬ ФАКТОРОВ СОРБЦИИ В МЕХАНИЗМЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ МЕЖДУ КЛЕТКАМИ И СРЕДОЙ

Многие исследователи, обсуждая вопросы проницаемости клеток, пришли к выводу, что в основе поступления в клетку неэлектролитов и электролитов, а также распределения этих веществ между клетками и средой лежит один общий механизм (Насонов, Александров, 1937, 1940, 1943; Александров, 1939; Насонов, 1939, 1959; Сабинин, 1940). Так, Д. А. Сабинин (1940), имея в виду закономерности проницаемости клеток для неэлектролитов и электролитов, писал, что «проблема поступления вещества в клетку может рассматриваться с одной общей точки зрения» (с. 82).

Поскольку в процессе поступления в клетку неэлектролитов (спирты, сахара, мочевина, креатинин и др.), ряда органических кислот (аскорбиновая, пировиноградная, мочевая и др.), амфо-

терных электролитов (аминокислоты) и крупномолекулярных органических электролитов (витальные красители) основную роль, как мы видели, играют факторы сорбции (растворимость веществ в протоплазме, адсорбционное и химическое взаимодействие их с коллоидами цитоплазмы), постольку естественно допустить, что эти же факторы должны иметь существенное значение и в процессе поступления в клетку минеральных веществ, а также в механизме асимметричного распределения их между клетками и средой.

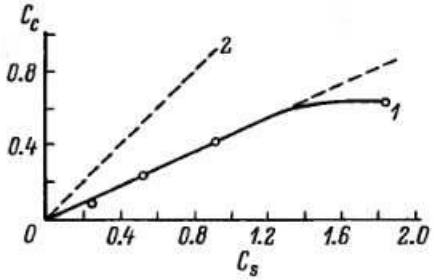
Разберем подробно значение каждого в отдельности фактора сорбции в процессе распределения минеральных ионов между клетками и средой. Этому вопросу была посвящена одна из моих работ (Трошин, 1948), в которой изучалось распределение иона хлора между дрожжевыми клетками (*Saccharomyces ellipsoideus*) и окружающим их раствором.

На рис. 35 кривой *1* изображена зависимость концентрации иона хлора в дрожжах ($C_c$) от концентрации его в окружающей равновесной жидкости ($C_s$) в условиях диффузионного равновесия. Прямая *2* отражала бы равенство концентраций хлора в дрожжах и в среде, если бы хлор в протоплазме растворялся так же, как и в воде окружающей среды и не адсорбировался коллоидами цитоплазмы. Кривая распределения иона хлора (кривая *1*), полученная экспериментально, исходит из начала координат, идет на значительном расстоянии ниже штриховой прямой и указывает на прямолинейную зависимость $C_c$ от $C_s$. Она соответствует формуле, которой подчиняется распределение сахаров и других веществ: $C_c = KC_s + A$.

Эта формула, отражающая зависимость содержания неэлектролитов в клетке от их концентрации в среде, должна быть несколько дополнена в случае приложения ее к явлению распределения ионов. Из физической химии известно, что величина коэффициента распределения ($K$) катиона или аниона соли между двумя фазами определяется не только растворимостью в них одного иона, но и растворимостью его партнера, с которым он был связан электростатически.

Количество адсорбированного иона ($A$) будет определяться не формулой Лангмюра, которая справедлива для адсорбции неэлектролитов (для неполярной адсорбции), а формулой, введенной Е. Н. Гапоном (Гапон, Гапон, 1948; Никольский, 1948). Формула Гапона отражает процесс полярной (обменной) адсорбции. В этом случае количество адсорбированного иона будет равно количеству вытесненного иона, ранее адсорбированного коллоидами цитоплазмы.

Кроме того, проникающие в клетку ионы, во всяком случае некоторые из них, могут связываться коллоидами цитоплазмы химически. Следовательно, если обозначить количество связанного благодаря обменной адсорбции иона в клетке через $A_a$, а количество химически связанного иона через $A_x$, то общее



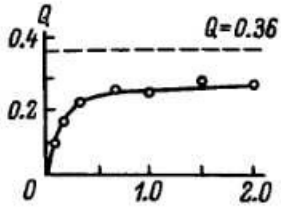




Рис. 35. Зависимость концентрации ионов хлора в дрожжах ($C_c$) от его концентрации в среде ($C_s$) (по: Трошин, 1948а).

Концентрации выражены в мэкв на 100 мл раствора или внутриклеточной воды. *1* — экспериментальная кривая, *2* — биссектриса.

Рис. 36. Распределение радиоактивного натрия между портняжными мышцами лягушки и рингеровским раствором в зависимости от времени их пребывания в растворе (по: Трошин, 1957а).

*Штриховая линия* — отношение концентрации всего натрия в мышце к концентрации его в растворе. *По оси абсцисс* — время, часы; *по оси ординат* — *Q*, отношение концентрации радиоактивного натрия в мышцах к его концентрации в растворе.

содержание связанного иона в протоплазме будет $A = A_а + A_х$, а предельное количество связанного иона — $A_\infty = A_{а\infty} + A_{х\infty}$.

Таким образом, формула, отражающая процесс сорбции минеральных ионов живым веществом, может быть написана так: $C_c = KC_s + A_а + A_х$; и в случае предельных адсорбции и химического связывания: $C_c = KC_s + A_{а\infty} + A_{х\infty}$, или $C_c = KC_s + A$ и $C_c = KC_s + A_\infty$, где $C_c$ — концентрация иона в клетке, а $C_s$ — в среде. Две последние формулы аналогичны тем, которые отражают сорбцию клетками неэлектролитов.

На рис. 35 видно, что растворимость иона хлора в протоплазме дрожжей более чем в 2 раза (на 55 %) меньше, чем в воде окружающего раствора ($K = 0.45$), и что он не связывается коллоидами протоплазмы; хлор присутствует в дрожжах только в растворенном состоянии ($A = 0$).

Отклонение от прямолинейной зависимости при высоких концентрациях этого иона в среде вызвано, вероятно, тем, что клетки в этих условиях теряют много воды. Это явление можно объяснить так же, как и в описанных выше случаях распределения лактозы между дрожжами и средой: при дегидратации протоплазмы из нее уходит «непрочно связанная вода», ввиду чего растворимость веществ в оставшейся воде протоплазмы понижается (Трошин, 1956).

Эти расчеты полностью подтверждаются данными, полученными мною при изучении распределения радиоактивного натрия между портняжными мышцами лягушки и рингеровским раствором (Трошин, 1957а).

Таблица 45

**Распределение натрия между портняжными мышцами лягушки и раствором Рингера при различной концентрации в нем хлористого натрия, 18—20 °С**

| Число опытов | Концентрация NaCl в окружающем растворе, мэкв/100 мл | $Q$ | Концентрация свободного натрия в мышцах, мэкв | |
|---|---|---|---|---|
| | | | на 100 г сырой массы ткани | на 100 г воды мышечных волокон |
| 4 | 11.11 | 0.31 | 3.44 | 3.33 |
| 9 | 8.33 | 0.31 | 2.58 | 2.49 |
| 5 | 5.56 | 0.32 | 1.78 | 1.74 |
| 5 | 2.78 | 0.33 | 0.92 | 0.91 |
| 5 | 1.39 | 0.35 | 0.49 | 0.50 |

В табл. 45 представлены отношения ($Q$) концентрации $^{24}Na$ в мышцах к его концентрации в среде, содержащей 11.11, 8.33, 5.56, 2.78 или 1.39 мэкв/100 мл натрия с примесью $^{24}Na$. Недостающее до изотонии количество натрия было замещено сахарозой. Продолжительность пребывания мышц в этих растворах равнялась 3 ч, за это время во всех растворах наступало полное диффузионное равновесие (рис. 36). Показано, что $Q$ мало изменяется при изменении концентрации хлористого натрия в среде.

Таким образом, химические анализы содержимого мышц и среды на присутствие в них натрия и изучение распределения $^{24}Na$ между мышцами и рингеровским раствором говорит о следующем.

1. Ион натрия безусловно проникает в мышечные волокна и выходит из них наружу. Это проникновение натрия имеет место и тогда, когда в итоге нет изменения концентрации этого катиона и в мышцах, и в среде.

2. Основная часть мышечного натрия представляет собой растворенную, способную к диффузии фракцию. Концентрация такого натрия в воде мышечных волокон около 30 % от наружной.

3. Около 20 % мышечного натрия представляет собой связанную фракцию катиона. Это количество натрия не способно к диффузии.

Ниже мы приводим данные о том, что ионы лития не могут полностью вытеснить из мышцы натрий. В состоянии диффузионного равновесия концентрация лития в мышечном волокне остается ниже, чем была до этого концентрация в нем свободного натрия (Трошин, 1961). Мы далее определяли с помощью пламенного спектрофотометра равновесную концентрацию ионов лития в мышечных волокнах. Изолированные портняжные мышцы лягушки погружались до установления диффузионного равновесия (на 3 ч) в рингеровский раствор, в котором определенное количество натрия замещалось на литий (см. рис. 28). Ионы лития распределяются между мышцей и средой так же, как ионы хлора и свободный натрий: ионы лития не связываются коллои-

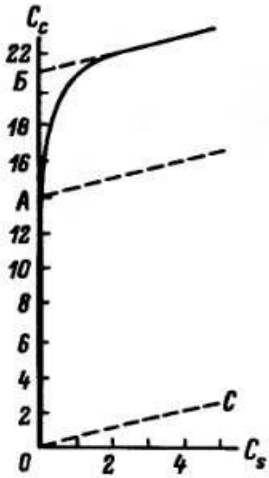



Рис. 37. Зависимость концентрации калия в мышечных волокнах голотурии от концентрации его в морской воде (по: Steinbach, 1940b).

0*А* — прочно связанный калий, *АБ* — лабильно связанный калий, 0*С* — растворенный калий. *По оси абсцисс* — концентрация калия в среде, $C_s$, ммоль на 100 мл воды раствора; *по оси ординат* — концентрация калия в мышечных волокнах, $C_c$, ммоль на 100 мл внутриклеточной воды.

дами мышцы. Однако коэффициент распределения *K* для лития ниже, чем для натрия.

Из анализа данных Стейнбаха (Steinbach, 1940b) следует, что мышца на 100 мл внутриклеточной воды содержит «предельно адсорбированного калия» ($A_{a\infty}$) — 4.4 мэкв, «химически связанного» ($A_{x\infty}$) — 7.5 мэкв и растворенного (*C*) — 45 % от наружной равновесной концентрации этого иона. При $C_s$= =2.5 мэкв/100 мл количество растворенного калия в мышечных волокнах равно приблизительно 1.13 мэкв/100 мл. По материалам Стейнбаха произведен расчет концентрации калия на внутриклеточную воду, принимая во внимание, что межклеточное пространство ретракторов равно 17.8 %. В таком пересчете эти данные представлены на рис. 37. По ходу кривой распределения калия хорошо видно, что он присутствует в мышечном волокне в трех различных состояниях, как и в случае мышц лягушки: 1) калий, прочно связанный коллоидами протоплазмы (0*А*), 14.0 мэкв/100 мл, этот калий не покидает мышцы в бескалиевой среде; 2) калий, лабильно связанный коллоидами (*АБ*), предельное количество такого калия, которое может связать мышца ($A_{a\infty}$), 6.9 мэкв/100 мл, этот калий покидает мышцу в бескалиевой среде; 3) калий, растворенный в саркоплазме (0*С*), содержание последней фракции калия в мышце изменяется прямо пропорционально изменению концентрации его во внешнем растворе, с коэффициентом распределения *K*=0.48.

Тостесон (Tosteson, 1959) исследовал распределение и скорость обмена радиоактивных галогенов в эритроцитах человека и быка. Полученные им данные представлены в табл. 46. Эти данные говорят о том, что галогены в эритроцитах с большой скоростью обмениваются на галогены среды.

Распределение фосфора между клетками и омывающими их жидкостями в общем напоминает распределение калия и некоторых других катионов. Это убедительно было показано в работах Бринера с соавторами (Briner et al., 1958) и Л. Н. Писаревой (1959, 1961). Так, Писарева погружала изолированные портняжные мышцы лягушки на 8 ч в охлажденные до 2 °С солевые растворы, содержащие различные концентрации минерального фосфора с примесью радиоактивного фосфора. Концентрация

Таблица 46

**Равновесное распределение и скорость обмена радиоактивных галоидов в эритроцитах (по: Tosteson, 1959)**

| Объект исследования | Изотоп | Отношение концентрации изотопов в клетках к их концентрации в среде по фракциям | | | Временная константа замещения медленной фракции |
|---|---|---|---|---|---|
| | | быстрая | медленная | общая | |
| Человек | $^{36}Cl$ | 0.00 | 0.54 | 0.54 | 3.1 |
| | $^{82}Br$ | 0.08 | 0.55 | 0.63 | 0.6 |
| | $^{131}I$ | 0.12 | 1.09 | 1.21 | 0.07 |
| Бык | $^{36}Cl$ | 0.06 | 0.52 | 0.59 | 3.1 |
| | $^{82}Br$ | 0.16 | 0.47 | 0.63 | 0.6 |
| | $^{18}F$ | 0.05 | 0.45 | 0.50 | 0.3 |
| | $^{131}I$ | 0.16 | 0.90 | 1.06 | 0.06 |

замещенного фосфора мышц рассчитывалась на внутриклеточную воду. Определялась зависимость концентрации замещенного фосфора мышц ($C_c$) от концентрации ортофосфата в равновесной окружающей среде, $C_s$ (см. рис. 30, кривая *1*). Она соответствует формуле: $C_c = KC_s + A$. Константа $A$ в данном случае равна 2.2 мг/100 мл. Это и есть то предельное количество связанного фосфора мышц, которое может в этих условиях опыта замещаться на меченый фосфор среды. Коэффициент распределения (растворимости) $K$ равен 0.08, т. е. независимо от концентрации в среде его концентрация в воде мышечного волокна в условиях диффузионного равновесия на 92 % ниже, чем в окружающем растворе.

Таким образом, есть основания полагать, что концентрация свободного неорганического фосфора в протоплазме клеток ниже его концентрации в окружающей клетку среде (в плазме крови). Пониженная концентрация ортофосфата в клетке обусловлена, видимо, пониженной растворимостью ионов в протоплазме по сравнению с растворимостью их в среде, подобно тому, как это имеет место для ионов калия, натрия, лития, хлора и многих неэлектролитов. Бóльшая же часть фосфора, присутствующего в клетке, входит в состав фосфорорганических соединений и может быть связана адсорбционно или химически с клеточными белками.

Факты и выводы, приведенные в этом разделе главы, могут быть подкреплены данными других исследователей, и в первую очередь теми, которые приводят в своих работах Симон, Шоу и их сотрудники, изучавшие механизм распределения ионов между портняжными мышцами жабы *Bufo marinus* и растворами различных солей (Shaw, Simon, 1955a, 1955b; Simon et al., 1957, 1959; Briner et al., 1958; Frater et al., 1959; Simon, 1959, 1961; Tasker et al., 1959).

Из обзора данных, представленных в этой главе, видно, что проблема селективного накопления калия в клетках стоит как перед мембранной, так и перед сорбционной теориями клеточной проницаемости. Для обеих теорий решение проблемы упирается в отыскание различий во взаимодействии катионов (особенно между катионами натрия и калия) с ионизированными группами макромолекул, входящих в состав цитоплазмы, а также в определение свойств клеточной мембраны.

Линг (Ling, 1952, 1981) выдвинул гипотезу фиксированных зарядов, которая была призвана объяснить причины избирательной аккумуляции в клетках калия перед натрием. Согласно этой гипотезе, молекулы белков цитоплазмы образуют трехмерную сеть, содержащую фиксированные заряды, представленные концевыми группами аминокислотных остатков. В этой системе имеет место высокая плотность зарядов, фиксированных в пространстве. Гипотеза Линга исходила также из того, что ассоциация между противоположно заряженными ионами возрастает, если один из видов ионов фиксирован в этой трехмерной решетке.

По гипотезе Линга, селективная аккумуляция катиона зависит от различия между электростатической энергией фиксированного отрицательного заряда и взаимодействующего с ним катиона. Энергия электростатической связи противоположно заряженных ионов определялась средней диэлектрической константой гидратных оболочек взаимодействующих ионов и «дистанцией наибольшего сближения» между фиксированным анионом и компенсирующим катионом. Если наибольшее сближение определяется радиусом гидратированного иона, то, следовательно, ионы калия как менее гидратированные будут обладать бóльшей способностью к аккумуляции, чем ионы натрия.

Вскоре Лингу пришлось существенно видоизменить свою гипотезу. Дело в том, что интенсивность адсорбции в ряду ионов щелочных металлов часто следует в другом порядке, нежели в лиотропном ряду Гофмейстера, где часто наблюдаются нарушения в последовательности расположения катионов вплоть до полного обращения ряда (Höber, 1945).

Эта перестановка в ряду катионов объяснялась различной степенью дегидратации катионов в процессе адсорбции (Wiegner, Jenny, 1927; Jenny, 1932, 1936). На основании подобного рода фактов Маллинс (Mullins, 1956, 1959a, 1959b) внес уточнения в теорию строения пористой цитоплазматической мембраны для объяснения некоторых особенностей в скоростях проникновения в клетку катионов. Бунгенбург де Ионг (Bungenberg de Jong, 1949a, 1949b) впервые отметил, что вариации поляризованности аниона определяют изменения в последовательности расположения катионов лиотропного ряда. Так, сульфатные коллоиды фиксируют катионы в порядке $K > Na > Li$, а фосфатные — в обратном порядке: $Li > Na > K$.

Наиболее полную теорию этого явления разработал Эйзенман с сотрудниками (Eisenman et al., 1957; Rudin, Eisenman, 1959; Eisenman, 1961). Было показано, что порядок селективности в ряду катионов определяется силой анионного поля, с которым катионы взаимодействуют, и что с возрастанием силы отрицательного электростатического поля должен прежде всего десольватироваться тот катион, который наименее сильно гидратирован.

Эйзенман (Eisenman, 1961) заканчивает свою статью указанием на то, что все системы, имеющие очень высокую силу анионного поля ($r$ — меньше 0.13 нм; $r$ — радиус иона — величина, обратная силе поля иона), отличаются высокой избирательностью к водородному иону в отношении обмена ионов и потенциала. Системы с более низкой силой поля (с большей величиной $r$) являются селективными для катионов щелочных металлов, в ряду которых порядок будет управляться вариациями силы анионного поля так, что система с очень низкой силой поля будет избирательна по калию, а с промежуточной силой — по натрию. Далее автор отмечает важную роль карбоксильных и фосфатных групп клеточных макромолекул в регуляции проницаемости клеток для катионов и полярных молекул. Эти группы имеют разную силу анионных полей и могут обеспечить избирательную адсорбцию катионов и полярных молекул.

Учитывая, что вариации силы анионного поля управляют особым порядком в селективности катионов, Линг (Ling, 1957, 1960, 1981) выдвинул новую гипотезу под названием «гипотеза индуцированных зарядов» (Fixed charge—induction hypothesis). В новой модели для расчета энергии адсорбции различных катионов были учтены все известные физические силы (Кулона, Ван-дер-Ваальса и др.), определяющие взаимодействие ионов и молекул воды. Было принято во внимание, что сила поля какого-либо аниона не всегда остается величиной постоянной. Она, определяемая как «эффективный заряд аниона» (обозначаемая Лингом как величина «с» и измеряемая в единицах длины: — сÅ), может изменяться в ответ на изменения в протеиновой молекуле на некотором расстоянии от рассматриваемой ионизированной группы (эффект индукции). Такие изменения величины «с» могут произойти благодаря появлению новых ионизированных групп в белковой молекуле благодаря адсорбции или химической связи с белком гормонов, витаминов, АТФ и других активных веществ и по многим другим причинам. В результате этих изменений эффективности анионного заряда (например карбоксильной группы) его адсорбционное сродство к калию может перемениться на избирательное сродство к натрию и наоборот.

Выдвинутая Лингом гипотеза призвана объяснить такие явления, как адсорбционная избирательность ионообменных смол, аккумуляция клетками калия, повышение проницаемости клеток для ионов натрия при возбуждении и т. д.

Против первого варианта гипотезы фиксированных зарядов Конвей (Conway, 1957) выдвинул ряд возражений. Он, в частности, подсчитал, что если исходить из гипотезы Линга, то в протоплазме окажется всего 5—6 % воды, недоступной для растворения ионов натрия и хлора (вода с низкой диэлектрической постоянной сольватных оболочек ионизированных групп). В остальную воду (94 %) ионы натрия и хлора, если нет особого барьера или насоса, как это полагает Линг, будут проникать беспрепятственно; таким образом, с позиций Линга нельзя объяснить очень низкую концентрацию в протоплазме ионов натрия и хлора по сравнению с их высокой концентрацией в среде.

Проблему распределения солей между клетками и средой интенсивно разрабатывала группа австралийских физиологов (Simon et al., 1957). На основании собственных исследований и литературных данных они пришли к выводу, что теория селективной проницаемости клеточной мембраны должна быть заменена теорией селективной адсорбции ионов макромолекулами протоплазмы (Shaw, Simon, 1955b). Позже они видвинули теорию трех фаз для объяснения распределения ионов между мышцей и средой (Simon et al., 1957, 1959; Briner et al., 1958, 1959; Frater et al., 1959; Simon, 1959, 1961; Tasker et al., 1959).

Одна из фаз — внеклеточное пространство мышцы, а две другие фазы принадлежат мышечным волокнам: это «свободная фаза» и «организованная фаза» клетки. Свободная фаза занимает около $^1/_3$ общего объема клетки. Проникающие в клетку ионы свободно растворяются в этой фазе и их концентрация в ней в состоянии равновесия равна наружной концентрации.

Те ионы, которые аккумулируются клеткой (калий, магний, кальций, неорганический фосфат и др.), избирательно адсорбируются ультраструктурой организованной фазы. Эта фаза недоступна для других ионов (ионы натрия, хлора, лития, сульфата, брома и др.) или они исключаются из этой фазы с помощью механизмов активного транспорта, подобных тем, наличие которых постулируется в цитоплазматической мембране. К организованной фазе относятся разные морфологические образования: сократительный, аппарат, митохондрии, клеточные ядра и ряд других (Simon, 1959).

Одним из очевидных недостатков теории трех фаз является то, что клеточные ядра и митохондрии не обладают свойствами организованной фазы. Так, в лаборатории Мирского было показано, что концентрация натрия в кариоплазме во много раз выше, чем в цитоплазме (Allfrey, Mirsky, 1960; Allfrey et al., 1961). Об этом же говорят данные и других исследователей (Abelson, Duryee, 1949).

Митохондрии, которые также относятся к организованной фазе, содержат значительное количество натрия и других ионов, которые не должны попадать в эту фазу (Harris, 1960). Сво-

бодная внутриклеточная фаза оказывается также в какой-то мере организованной: ее объем для разных ионов, исключаемых из организованной фазы, разный (Simon, 1959; Simon et al., 1959). Следовательно, остается еще неясным, что в клетке можно отнести к организованной фазе, а что к свободной фазе.

Ввиду того что отдельные компоненты, выделенные из клетки (белки, нуклеиновые кислоты и др.), сами по себе не обладают заметной избирательной адсорбцией (сродством) по отношению к калию или натрию, ряд авторов привлекли в качестве модели для объяснения механизма аккумуляции калия в клетках ионообменные смолы, некоторые из которых действительно обладают высокой избирательностью к ионам калия (Эпштейн, 1950; Курелла, 1960, 1961). Считается, что протоплазма представляет собой высокоорганизованный полиэлектролитный гель, обладающий свойствами ионообменной смолы с высокой избирательностью по калию (Cope, 1977c; Ling, 1981).

Рядом исследователей установлено, что ионы, захваченные полиэлектролитной фазой ионита, находятся в общем в электрохимически активном состоянии, т. е. они обладают такими же свойствами, какими обладают ионы в водном растворе (Katchalsky, 1954; Rice, Harris, 1956; Woermann et al., 1956).

В таком виде многие авторы представляют себе строение и физико-химические свойства протоплазмы, обеспечивающие селективную адсорбцию калия клетками.

Следует, однако, отметить, что электрохимическая активность аккумулированных клеткой ионов калия может колебаться в очень широких пределах, вплоть до полной потери активности хотя бы частью аккумулированных ионов. Это может зависеть от многих особенностей тех активных мест полиэлектролита, на которых ионы калия адсорбируются. Опыты со многими полиэлектролитами, в том числе и с растворами белков, убеждают нас в такой возможности (Volkenstein, 1947; Bungenberg de Jong, 1949a, 1949b; Ungar, Romano, 1959; Ungar, 1959a, 1959b, 1961). Но и эта наиболее «прочная связь» калия должна рассматриваться как временная: в процессе клеточного метаболизма она может нарушаться и создаваться вновь, так что и этот связанный калий клетки может обмениваться на калий среды, а при определенных условиях и на другие катионы (Эпштейн, 1950; Трошин, 1953a, 1960, 1961б; Simon, 1959, 1961).

Из рассмотренных в этом разделе материалов следует, что есть достаточные основания искать причины избирательной аккумуляции калия клетками в закономерностях адсорбции ионов полиэлектролитными структурами протоплазмы в целом. Кроме того, необходимо принять в расчет, что вода протоплазмы находится, вероятно, в качественно ином состоянии по сравнению с водой окружающей среды. Доказательством этого

может служить то, что разные вещества растворяются в протоплазме по-разному и значительно хуже, чем в обычной воде.

Подобные или близкие к ним взгляды на свойства протоплазмы и состояние воды в ней в научной литературе приводились неоднократно (Насонов, Александров, 1943; Szent-Gyorgyi, 1947; Трошин, 1953а, 1953б, 1960, 1961а; Derwichian, 1955; Baird et al., 1957; Bozler, Lavine, 1958; Bozler et al., 1958; Segal, 1958; Bozler, 1959, 1961a, 1961b; Ungar, 1959b; Тумерман, 1960; Никольский, 1966; Сырников, 1966; Сидорова, Халоимов, 1968; Гамалей, Каулин, 1972а, 1972б, 1973; Халоимов, 1974; Гамалей и др., 1977; Cope, 1977c, 1977d; Ling, 1981).

Глава VIII

# ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ПРОНИЦАЕМОСТЬ КЛЕТОК

## СВЯЗЬ МЕЖДУ ОБМЕНОМ ВЕЩЕСТВ И ПРОНИЦАЕМОСТЬЮ КЛЕТОК

Со времен Пфеффера и вплоть до недавнего времени мембранная теория, ставившая поступление веществ в клетку в зависимость от их способности проходить через клеточную мембрану, рассматривала последнюю как орган, регулирующий обмен веществ. И в самом деле, если углеводы, аминокислоты и многие другие необходимые для жизни вещества не способны проходить через клеточную мембрану, как это утверждала классическая мембранная теория, то за отсутствием субстрата не могут осуществляться и соответствующие ферментативные реакции и эти вещества не могут быть использованы клеткой до тех пор, пока проницаемость мембраны не будет каким-либо образом изменена. Влияние обмена веществ на клеточную проницаемость признается в той мере, в какой внутриклеточные ферментативные реакции могут привести к изменению свойств мембраны, и постольку, поскольку в результате этих реакций образуются вещества, подлежащие удалению из клетки и способные обмениваться на другие, находящиеся в окружающей среде.

С точки зрения современной мембранной теории проницаемость клетки для ряда веществ рассматривается как активный процесс в том смысле, что поступление веществ в клетку и их выход из нее наружу, а также аккумуляция их в клетке контролируются энзимами, локализованными в мембране, и что поступление веществ в клетку и асимметричное распределение их между клетками и средой мыслятся как активные процессы, протекающие с затратой определенного количества энергии обмена веществ (Krogh, 1946; Wilbrandt, 1947, 1956; Kamen, Spiegelman, 1948; Rosenberg, 1948; Sacks, 1948; Ussing, 1949, 1953; Brown, 1952; Rosenberg, Wilbrandt, 1952; Rothstein, 1954a, 1954b, 1954c, 1959, 1961; Le Fevre, 1955; Mitchell, 1961; Morgan et al., 1961; Park, 1961; Quastel, 1961; Randle, 1961, и др.).

Согласно одной из концепций новой мембранной теории, проникновение в клетку веществ в большинстве случаев протекает по схеме: вещество *a*, растворенное в среде, в клеточной мембране превращается в вещество *b* и в такой форме поступает в клетку; в клетке это вещество снова превращается в вещество *a* (Ussing, 1949). Например, сахара, глицерин и анион фосфорной кислоты прежде чем попасть в клетку сначала включаются в мембране

в состав фосфорных эфиров (гексозофосфатов, глицерофосфатов и др.), которые способны проникать в клетку и, проникнув в нее, принимают дальнейшее участие в клеточном метаболизме.

Розенберг и Вильбранд (Rosenberg, Wilbrandt, 1952) указывают, что необходимо полностью отбросить прежнее представление о клеточной мембране как о пассивном образовании, а надо смотреть на нее как на часть клетки, управляющую при помощи ферментов процессом клеточной проницаемости. Такую же точку зрения по этому вопросу высказал Камен (Kamen, 1949). Он отмечает, что клеточная проницаемость не просто управляется законами диффузии, но на нее влияет главным образом метаболизм клетки, накопление в которой любого минерального вещества, как полагает этот автор, не вызвано каким-либо физико-химическим эффектом избирательной проницаемости, а является результатом специфических химических процессов в самой клетке, управляемых действием ферментов.

Очевидно, что такое представление о клеточной проницаемости является по существу развитием идей Овертона (Overton, 1895) об «аденоидной деятельности» клеток и высказанного Гебером еще в 1905 г. (Höber, 1905) понятия о «физиологической» или «активной» проницаемости в противоположность чисто «физической» проницаемости клеток. К «физиологической проницаемости» Гебер (Höber, 1945), как известно, относит все те случаи, когда проникновение вещества в клетку или из нее совершается против градиента концентрации и когда распределение его между клеткой и средой не может быть объяснено доннановским равновесием или химическим и адсорбционным связыванием его коллоидами цитоплазмы.

В ряде случаев скорость поступления веществ в клетку и их распределение между клеткой и средой непосредственно зависят от скорости обмена веществ: чем быстрее совершаются ферментативные реакции, в результате которых поступающие извне вещества превращаются в другие химические соединения, идущие на построение и обновление клеточных структур или используемые как источник энергии, тем больше будет и проницаемость клетки для этих веществ. Но это может иметь место только в том случае, если в окружающей среде имеется довольно высокая концентрация субстрата ферментативных реакций. В противном случае в клетке действует механизм, который обеспечивает накопление веществ из окружающей среды, благодаря чему работа ферментов может осуществляться на оптимально высоком уровне. Это может быть обеспечено адсорбционным и химическим связыванием веществ клеточными структурами.

Многие исследователи считают, что в клеточной мембране любой клетки существует особый ферментативный механизм активного транспорта, регулирующий клеточную проницаемость и селективный транспорт веществ в клетки. В доказательство приводится деятельность клеток секретирующего и резорбирующего эпителиев, выстилающих просвет почечных канальцев и

многих желез, слизистую желудка и кишечника и т. д. (Rosenberg, Wilbrandt, 1952; Conway, Hingerty, 1953; Widdas, 1954a; La Fevre, 1955; Уголев, 1972; Наточин, 1982, и др.). Такая аргументация мне представляется малоубедительной.

Названные клетки являются высокоспециализированными. Их специальное назначение в организме состоит в том, чтобы избирательно перемещать (перекачивать) те или иные вещества в базальном или апикальном направлении, часто против концентрационного градиента. Хотя секретирующие и резорбирующие клетки, как мы уже видели, ничем принципиально не отличаются от других клеток в смысле их проницаемости, но совершенно ясно, что для осуществления их функций секреции и резорбции должны существовать какие-то механизмы, которые работают за счет энергии обмена веществ. Морфология этих клеток ясно указывает на то, что такой механизм «помпы» находится внутри, а не на поверхности клеток.

Все клетки резорбирующего и секретирующего эпителиев морфологически характеризуются прежде всего полярностью и асимметрией их строения. Митохондрии в этих клетках, как правило, в большей своей массе сосредоточены в базальной или апикальной части. Аппарат Гольджи находится вблизи какого-нибудь одного полюса. Из гистохимии известно, что многие ферментные системы, например фосфатазы, в таких клетках расположены полярно. Эти особенности строения названных клеток несомненно стоят в связи с их специфической функцией.

Механизм передвижения веществ секретирующими и резорбирующими клетками можно представить себе в следующем виде. Примем, что вещество *a* перекачивается клетками в базальном направлении, как это имеет место для глюкозы, ионов натрия и, возможно, для других веществ в почечных канальцах. Вещество *a*, которое поступает в апикальную часть клетки по концентрационному градиенту, превращается здесь в высокомолекулярное или коллоидное комплексное соединение *ab*, где вещество *b* есть акцептор, переносчик вещества *a*. Это соединение *ab* может свободно перемещаться в пределах клетки и в ее базальной части может расщепляться снова на вещества *a* и *b*. Концентрация растворенного (свободного) вещества *a* в базальной части клетки может достигнуть какой угодно большой величины. Это должно зависеть исключительно от работоспособности механизма апикальной части клетки, превращающего вещество *a* в соединение *ab*, так же как и от работоспособности того механизма, который этот комплекс *ab* в базальной части клетки расщепляет на *a* и *b*. В силу этого возникают условия для выхода вещества *a* из клетки в базальном направлении по концентрационному градиенту. Этому будет способствовать и то, что растворимость веществ в протоплазме, как мы видели, ниже, чем в окружающей среде.

Предложенная здесь гипотеза в принципе не нова. Нечто подобное было высказано относительно накопления минеральных

веществ в вакуолях растительных клеток (Brooks, 1937) и относительно механизма деятельности секреторных и резорбирующих клеток (Трошин, 1958б; Насонов, 1959).

## ЗАВИСИМОСТЬ ПОГЛОЩЕНИЯ КЛЕТКОЙ ВЕЩЕСТВ ОТ ТЕМПЕРАТУРЫ

Тесная связь проницаемости клеток с обменом веществ совершенно отчетливо обнаруживается в температурных зависимостях этих процессов. Хорошо известно, что с повышением температуры коэффициент $Q_{10}$ скорости поглощения клеткой веществ из среды увеличивается не в 1.2—1.5 раза, как это следовало бы ожидать, если бы в основе клеточной проницаемости лежал чисто диффузионный перенос.

Ниже приводится $Q_{10}$ скорости проникновения глицерина в эритроциты ряда млекопитающих.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Крыса | 1.0 | Собака | 3.42 |
| Человек | 1.15—1.28 | Свинья | 3.70 |
| Кролик | 1.46 | Бык | 3.77 |
| Морская свинка | 1.63 | | |

Большие величины температурного коэффициента получили А. И. Колотилова, В. А. Энгельгардт (1937) и Райнвейн с соавторами (Reinwein et al., 1957) для поглощения сахаров эритроцитами кролика и человека.

Величина температурного коэффициента проницаемости одних и тех же клеток для ряда веществ варьирует в очень широких пределах. Так, Джекобс с соавторами (Jacobs et al., 1935) определил среднюю величину $Q_{10}$ проницаемости эритроцитов кролика для ряда веществ.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Вода | 1.32 | Этиленгликоль | 1.65 |
| Глицерин | 1.46 | Диэтиленгликоль | 2.69 |
| Тиомочевина | 1.86 | Триэтиленгликоль | 3.55 |

По данным этой работы, температурные коэффициенты проницаемости эритроцитов разных видов млекопитающих для одного какого-либо вещества очень сильно различаются между собой. В работах Кори с соавторами (Cori et al., 1933; Helmreich, Cori, 1957; Kipnis, Cori, 1957, 1959; Kipnis et al., 1959) было показано, что скорость проникновения ряда нефосфорилирующихся гексокиназой пентоз и гексоз в мышечные волокна диафрагмы крысы мало зависит или совсем не зависит от температуры в пределах 17—37 °С, тогда как $Q_{10}$ проницаемости 2-деоксиглюкозы, глюкозы и пентоз при этих условиях в присутствии инсулина приблизительно равен 2, а для утилизации глюкозы — около 2.5. $Q_{10}$ скорости проникновения пентоз и гексоз в пределах температур 0—12 °С непомерно велик. Аналогичные данные приводятся и в ряде других работ (Burger et al., 1959; Krane, Crane, 1959).

Таблица 47

**Влияние температуры на проницаемость клеток для разных веществ**

| Объект исследования | Вещество | Зона температур, °С | $Q_{10}$ | Литературный источник |
|---|---|---|---|---|
| Дрожжевые клетки *Saccharomyces cerevisiae* | Поступление *D*-галактозы | 1—23 | 2.9 | Burger et al., 1959 |
| | Потеря *D*-ксилозы | 1—23 | 2.4 | Тот же |
| Клетки опухоли Эрлиха | Проницаемость для метилглюкозы | 20—30 | 4.0 | Crane et al., 1957 |
| | Проницаемость для рибозы | 20—30 | 3.8 | Тот же |
| Мышечные волокна диафрагмы крыс | Проницаемость для *D*-ксилозы в присутствии инсулина | 27—37 | 1.75 | Kipnis, Cori, 1957 |
| Клетки листьев *Majantemum bifolium, Convallaria majalis, Salvinia natans* | Проницаемость для воды | 22—36 | 1.53 | Seeman, 1950b |
| | Проницаемость для мочевины | 22—36 | 2.25—2.47 | Тот же |

Очень высокие значения температурного коэффициента проницаемости клеток для ряда неэлектролитов (табл. 47) объясняются, видимо, многими причинами, и прежде всего физическими изменениями всей протоплазмы и ее поверхностных слоев (Рубинштейн, 1947). Однако в ряде случаев, когда неэлектролиты утилизируются клетками, на величину $Q_{10}$ несомненно влияют и химические превращения этих веществ в протоплазме.

Г. Е. Владимиров с соавторами (1959) показал, что при сильной гипотермии у крыс (18—20 °С) наблюдается резкое снижение скорости поступления радиоактивного фосфора в мозг из крови и повышение удельной активности неорганического фосфора в крови и мозге. Скорость обновления при этом фосфорорганических соединений в мозге, особенно липидов, резко падает.

Если учесть, что основная масса клеточного фосфора, как мы видели, входит в состав различных фосфорорганических соединений, а на свободный анион фосфата приходится лишь ничтожная часть, то становится ясно, что скорость проникновения этого иона в клетку и обмен его на внутриклеточный фосфат будет почти целиком зависеть от синтеза и обновления тех органических соединений, в состав которых он входит. Поскольку деятельность ферментов, ответственных за синтез и обновление органических соединений фосфора, почти нацело прекращается при температурах, близких к нулевым, и сильно возрастает при повышении температуры, постольку получаются и высокие значения $Q_{10}$ проницаемости клеток для этого аниона.

В ряде случаев имеют место высокие температурные коэффициенты и для обмена калия, натрия и других катионов, а также молекул воды или для потери этих веществ клетками (Humphrey, 1959; Kalman, 1959; Klein, 1959, и др.). Так, при изучении скорости

обмена натрия мышц лягушки на натрий рингеровского раствора без калия и в присутствии 4 мэкв/л калия $Q_{10}=1.9\pm0.1$ (Edwards, Harris, 1957). Очень большие величины кажущейся энергии активации для процессов обмена катионов эритроцитов человека были получены многими авторами (см. табл. 47). В недавней работе Маттезон и Армстронг (Matteson, Armstrong, 1982) показали, что понижение температуры ведет к понижению натриевого тока через мембрану гигантских волокон каракатицы.

## ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ОБМЕНА И ДРУГИХ ФАКТОРОВ НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ КЛЕТОК

По данным Авердунка (Averdunk, 1976), потоки ионов натрия, калия, магния и кальция в мышиные тимоциты и спленоциты повышаются конканавалином А.

По Джонсону и Веберу (Johnson, Weber, 1980), сыворотка стимулирует потоки ионов калия, натрия и связывание уабаина покоящимися фибробластами куриных эмбрионов. Розенгурт (Rozengurt, 1981) нашел, что сыворотка увеличивает поток ионов натрия в покоящиеся клетки культуры 3Т3. Сыворотка стимулирует работу насоса и синтез ДНК (Moolenar et al., 1978) и увеличивает поток ионов водорода из клеток нейробластомы.

Дозье с соавторами (Dozier et al., 1981) исследовал кинетику транспорта в раковые клетки (К-562) человека 3-О-метилглюкозы и неметаболизируемого аналога *D*-глюкозы. Они нашли, что флоретин и флоризин ингибируют транспорт 3-О-метилглюкозы, а *L*-глюкоза не ингибирует этот транспорт совсем.

На клетках асцитной опухоли Эрлиха получены доказательства наличия обмена клеточных ионов калия на ионы калия среды, а также клеточных ионов натрия на ионы натрия среды. В этих опытах использован $^{86}Rb^{+}$ как аналог ионов калия (Tupper, 1975). Л. Н. Писарева и Г. И. Иванова (1967) показали, что 2.4-динитрофенол и некоторые другие фенолы могут накапливаться в мышечных волокнах лягушки в бо́льших концентрациях, чем в окружающей среде и чем необходимо для полного разобщения дыхательного фосфорилирования. Поступление в мышцы динитрофенолов достигает максимума за 30 мин. Скорость поглощения ионов $^{86}Rb$ и связывание уабаина фибробластами саркомы Рауса куриных эмбрионов указывает на то, что изменение этих процессов сопряжено с онкогенной трансформацией клеток (Banerjee et al., 1977).

Мороней с соавторами (Moroney et al., 1978) показал, что простагландины и формоловые эфиры стимулируют вхождение в клетки культуры 3Т3 ионов $^{86}Rb$ и $^{32}P$ и повышают активность $Na^{+}$—$K^{+}$-АТФазы.

Еще Рингер в прошлом веке писал, что для нормальной работы изолированного сердца лягушки в солевом растворе можно заменить ионы калия на ионы рубидия. Ионы рубидия

аккумулируются в мышечных клетках в бо́льших количествах, чем ионы калия. Клеточный рубидий обменивается медленнее клеточного калия: время половинного обмена равно соответственно 120 и 80 мин (Müller, 1965).

Известно, что при хранении крови в пробирке в условиях низких температур из эритроцитов в плазму уходит значительное количество калия. С повышением температуры калий вновь возвращается в клетки и может достичь исходного уровня. Во время поступления калия в клетку и выхода из нее, как правило, имеет место диффузия натрия в обратном направлении. Утрата клетками калия и поглощение ими натрия при охлаждении наблюдается в опытах с эритроцитами человека и разных видов животных (Danowski, 1941; Wilbrandt, 1947; Maizels, 1951, 1954a, 1954b; Ponder, 1951; Sheppard, Martin, 1951; Solomon, 1952; Bernstein, 1953, 1954; Bersin, 1953; Straub, 1954; Hunter et al., 1956, и др.), полиморфноядерными лейкоцитами кролика (Hempling, 1953, 1954; Elsbach, Schwartz, 1959), изолированным хрусталиком глаза кролика (Harris et al., 1953), дрожжами (Conway, Hingerty, 1953), мышцами лягушки и других животных (Steinbach, 1953, 1961; Carey et al., 1959; Cosmos, Harris, 1961), изолированным нервом лягушки (McLennan, Harris, 1954), срезами различных органов и тканей (Mudge, 1951a, 1951b; Whittam, Brener, 1959; Broome, Opie, 1960; McLean, 1960, и др.).

Во всех случаях при хранении изолированных клеток в искусственных средах наличие глюкозы в инкубационной жидкости способствует поддержанию в клетках высокой концентрации калия и низкой — натрия. Даже на холоде добавление глюкозы в состоянии восстановить потерянную эритроцитами способность накапливать калий (Sheppard, Martin, 1948, 1949; Maizels, 1951, 1961; Bernstein, 1954; Harris, 1954, и др.). Аналогичное действие оказывают и некоторые другие гексозы (Maizels, 1951). За счет аэробного гликолиза ядерные эритроциты поддерживают высокую концентрацию калия (Maizels, 1954a, 1954b; Tosteson, 1954; Tosteson, Robertson, 1956).

Рядом авторов было показано, что аноксия ведет к потере клетками калия и к поступлению в них натрия: в опытах с седалищным нервом лягушки (Fenn, Gerschman, 1950), нервом краба (Shanes, 1950), гигантским волокном кальмара (Shanes, Berman, 1955a), срезами коркового вещества почки кроликов, крыс, морских свинок (Mudge, 1951a, 1951b; Aebi, 1953; Whittam, Davies, 1953; Whittam, 1956, 1960, и др.).

Такой же эффект вызывают все яды, подавляющие дыхание и гликолиз: цианид, азид, динитрофенол, иодацетат и некоторые другие (лит. см.: Эпштейн, 1950; Rothstein, 1954a, 1960, 1961; Le Fevre, 1955; Shanes, 1958; Скопичева, 1972). Скорость переноса ионов натрия из гигантского волокна кальмара и каракатицы резко падает в присутствии динитрофенола, азида и цианида (Hodgkin, Keynes, 1955a, 1955b, 1956). Введение в волокно АТФ и аргининфосфата восстанавливает прежнюю скорость переноса

натрия из отравленного волокна наружу (Caldwell, 1960; Caldwell, Keynes, 1960; Caldwell et al., 1960; Keynes, 1961).

Штрауб и Гардош полагают, что ионы калия активно аккумулируются в эритроцитах человека благодаря энергии распада АТФ; последний ресинтезируется в процессе гликолиза (Gardos, 1954, 1961; Straub, 1954; Gardos, Straub, 1957).

Гаррахан и Глинн (Garrahan, Glynn, 1967a) установили, что гидролиз одной молекулы АТФ обеспечивает потерю тенями эритроцитов человека примерно трех ионов натрия. Эти авторы нашли, что поток ионов калия в эритроциты человека сильно падает при повышении концентрации ионов натрия в среде. Эти же исследователи обнаружили, что удаление из внешнего солевого раствора ионов калия снижает поток ионов натрия наружу на $^1/_3$. Уабаин снижает остаточную скорость выхода ионов натрия еще на $^1/_2$. Они показали, что обмен ионов натрия эритроцитов на ионы натрия среды не происходит без АТФ. Ионы калия среды понижают уабаин-зависимый поток натрия наружу.

Сердечные гликозиды (строфантин, уабаин), так же как и многие другие яды, ведут к перераспределению в клетках калия и натрия (Harris, Prankerd, 1955; Edwards, Harris, 1957; Harris, 1957; Post, 1959; Caldwell, 1960; Caldwell, Keynes, 1960; Post et al., 1960). Уабаин подавляет перенос $NH_4^+$ в митохондрии клеток срезов мозга крыс. Предполагается, что $NH_4^+$ поступает в митохондрии благодаря механизму, который осуществляет перенос через мембрану ионов калия (Gonda, Quastel, 1963).

Во всех случаях повреждения клетки распределение электролитов происходит в условиях нарушения основных видов обмена, и в этих условиях клетка не может поддерживать в себе отличающийся от окружающей среды электролитный состав.

При обработке суспензии эритроцитов позвоночных животных и человека гемолитиками (метиловый, этиловый и бутиловый спирты, гванкол, рентгеновские лучи и др.) в дозах, ниже гемолитических, или в течение срока, когда гемолиз еще не наступает, наблюдается повышение скорости замещения внутриклеточного калия на натрий среды (Ponder, 1950, 1951; Parpart, Green, 1951, и др.). После удаления гемолитика из суспензии эритроцитов имеет место движение калия снова в клетку и выход натрия из клетки в среду. Такая обратимость обмена калия на натрий имеет место при наличии в окружающей среде глюкозы. Ультрафиолетовые лучи также ведут к обратимой потере клетками калия (Green, 1956; Sanders, Giese, 1959).

Кови с соавторами (Cowie et al., 1949) также показал, что скорость поглощения калия клетками *Escherichia coli* тем больше, чем больше глюкозы в среде. Скорость поглощения калия другими клетками (дрожжи, простейшие, яйцеклетки лягушки) также увеличивается с повышением концентрации глюкозы в среде. Кови утверждает, что внутри клеток калий связан в виде соли гексозофосфатов.

Следует привести данные о влиянии инсулина на минеральный обмен клеток. При обсуждении проницаемости мышечных волокон для сахаров приводились материалы, говорящие о том, что инсулин сильно повышает проницаемость клеток для ряда сахаров. Отмечалось также, что при наличии в среде глюкозы и инсулина наблюдается повышенный синтез гликогена. Наряду с этим многие авторы наблюдали повышение в клетках концентрации калия и понижение в них концентрации натрия. Такие данные были получены в опытах на изолированных диафрагмах крыс (Flückiger, Vorzär, 1954; Creese et al., 1958b; Creese, Northover, 1961). Инсулин способствует поддержанию высокой концентрации калия в изолированных мышцах крыс и лягушек при содержании их в солевых растворах (Manery et al., 1954; Randle, Smith, 1958a, 1958b; Horowitz, 1959; Smillie, Manery, 1959; Zierler, 1960; Kernan, 1961a). Инсулин повышает скорость переноса ионов натрия из мышечных волокон по сравнению с контрольными мышцами (Kernan, 1961b). В присутствии инсулина в среде имеет место не только более высокая концентрация калия в мышечных волокнах, а также более высокий потенциал покоя (Kernan, 1961a) и более низкая концентрация свободных сульфгидрильных групп мышечных белков. Инсулин повышает скорость транспорта фолиевой кислоты в клетки культуры фибробластов человека (Eilam et al., 1982).

Каплан (Kaplan, 1982) представил описание механизма транспорта катионов и его регуляцию, а также влияние разных факторов (инсулин, $Ca^{2+}$ и др.) на размножение клеток млекопитающих. Поступление глюкозы в мышечные волокна диафрагмы крысы замедляется аноксией и электрической стимуляцией и повышается адреналином и 2,4-динитрофенолом (Ungar, Psychoyos, 1963). Был сделан вывод, что полученные данные лучше объясняются способностью клеточного матрикса связывать сахар, а не какими-либо мембранными механизмами.

Причины повышения концентрации калия в клетках при действии инсулина остаются еще неясными, как неясны и причины повышения проницаемости клеток для ряда сахаров при действии этого гормона. Как известно, проницаемость мышечных волокон для сахаров может быть повышена при действии многих факторов, таких, например, как мышечная работа (Cori et al., 1933; Goldstein et al., 1953; Helmreich, Cori, 1957; Sacks, Smith, 1958; Kipnis et al., 1959; Sacks, 1960). Проницаемость увеличивается под действием многих агентов: аноксии, салицилата натрия, динитрофенола в аэробных условиях, цианида и арсената натрия, голодания (Randle, Smith, 1958, 1958b; Sacks, Smith, 1958; Kipnis et al., 1959; Morgan et al., 1959). Повышенная концентрация ионов магния также увеличивает проницаемость мышечных волокон для сахаров, тогда как ионы кальция ее снижают (Bhattacharya, 1959), подобно тому как это имеет место в присутствии флоретина (Crane et al., 1957; Morgan, Park, 1957; Morgan et al., 1959). С другой стороны, наряду с калием инсулин стимулирует поглощение клет-

ками ортофосфата (Horowitz, 1959), кислорода (Mannery et al., 1954; Smillie, Mannery, 1959) и некоторых аминокислот (Kipnis, Noall, 1958; Manchester, Young, 1960) и выход из клеток альдолазы (Zierler, 1960). В определенных условиях и адреналин повышает аккумуляцию клетками калия (Born, Bülbring, 1956).

Потеря клетками калия и поглощение натрия, хлора и воды наблюдаются при денервации органов (Humoller et al., 1950; Kobinger et al., 1955; Cort, Kleinzeller, 1956; Harris, Nicholls, 1956), мышечной дистрофии (Fenn, Goettsch, 1937; Baker et al., 1958; Young Ho Lee et al., 1959), при кормлении животных пищей с малым содержанием калия (Heppel, 1939; Brokaw, 1953; Schwarts et al., 1953) или не содержащей белков, в результате чего в плазме крови количество белков падает (Hegsted, 1953a, 1953b). Помещение изолированных органов в солевые растворы, содержащие белки, или в плазму крови предохраняет клетки от поглощения ими натрия (Fenn et al., 1935b; Opie, Rothbard, 1950; Carey, Conway, 1954; Creese, 1958b; Creese, Northover, 1961).

Как уже было сказано, Д. Н. Насонов и В. Я. Александров и вслед за ними ряд других исследователей связывают повышение окрашиваемости протоплазмы витальными красителями и некоторые другие явления, происходящие одновременно, с альтерацией (обратимыми денатурационными изменениями) клеточных белков. Д. Н. Насонов и В. Я. Александров (1940) в своей книге приводят обширный экспериментальный материал, добытый многими исследователями, который показывает, что «повышение окрашиваемости живого вещества может произойти не только в результате непосредственного действия того или иного агента на протоплазму извне, но и как следствие нарушения обмена веществ в организме» (с. 87).

Таким образом, изложенные выше экспериментальные данные показывают, что для поддержания определенных физико-химических свойств клеточных коллоидов, которые могут обеспечить ту или иную форму физиологической активности протоплазмы, в том числе и проницаемость клетки, на определенном уровне, необходим непрерывный приток энергии обмена веществ. В связи с этим надо вспомнить, что Д. А. Сабинин (1940), анализируя большое количество фактов, указывающих на роль дыхания в процессе минерального питания растений, пришел к важному выводу, согласно которому «дыхание является процессом, создающим активацию молекул компонентов протоплазмы, образующих соединения с проникающими в клетку веществами» (с. 72).

Такой вывод согласуется со всеми изложенными выше фактами, а также с широко распространенным взглядом на протоплазму как на особую физико-химическую структуру, существующую только благодаря постоянной затрате энергии обмена веществ и способную проявлять благодаря этому физиологическую и биохимическую активность. Эта структура поддерживается активно, по выражению А. Л. Курсанова (1940), «принудительно», в том смысле, что при этом расходуется определенное коли-

чество энергии внутриклеточного метаболизма. Согласно Лепешкину (Lepeschkin, 1937), энергия обмена веществ необходима для осуществления и поддержания связи белков с липидами (для обеспечения «витаидной» структуры протоплазмы). По представлениям Д. Н. Насонова и его сотрудников (Насонов, Александров, 1940; Александров, 1951; Насонов, 1951, и др.), часть энергии обмена веществ расходуется на сохранение белков протоплазмы в нативном состоянии, которые при действии разнообразных раздражителей, в том числе и адекватных, альтерируются (обратимо денатурируются), и для возвращения их в исходное состояние необходима затрата энергии обмена веществ.

По наблюдениям А. И. Опарина (1948), «усиление адсорбции всегда приводит к параллельно идущему ослаблению гидролитического воздействия различных ферментов, и одновременно с этим происходит усиление синтеза полиоз, белков и т. д.» (с. 15). Согласно этой теории, ферменты могут находиться в протоплазме в двух состояниях: в свободном (растворенном) и связанном (адсорбированном на структурных элементах протоплазмы). В растворенном состоянии ферменты гидролитически активны и осуществляют расщепление веществ, а в связанном они теряют эту способность (Курсанов, 1940; Опарин, 1948; Сисакян, 1951).

Связь между обменом веществ и проницаемостью клетки выявляется и в том, что разнообразные факторы внешней среды, так или иначе изменяющие проницаемость клетки, в то же время влияют и на работу клеточных ферментов, изменяют направленность их действия.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одна из основных целей данной книги — обратить внимание на общие закономерности распределения веществ между клеткой и средой.

Как уже отмечалось выше, в отношении механизмов распределения веществ клетки организма можно условно разделить на два вида. Один из них — специализированные клетки, транспортирующие вещества «транзитом» (энтероциты, эпителий почечных канальцев и др.). В этом случае распределение веществ осуществляется особыми механизмами, о чем свидетельствует, в частности, резкое отличие в структуре и функциях апикальной и базальной мембран. Клетки другого вида, которые нас в первую очередь интересуют, не обладают способностью к «транзитному» транспорту; в таком случае мы можем рассматривать механизмы распределения веществ между цитоплазмой и средой.

Работами многих исследователей показано, что самые различные вещества (углеводы, аминокислоты, спирты, электролиты и др.) проникают в протоплазму покоящихся клеток, поэтому вопрос о закономерностях распределения веществ между клеткой и средой давно уже вызывает повышенный интерес.

Содержимое клетки — не однородное образование, не полиэлектролитный гель, в ней существуют органоиды, система цитоскелета и многочисленные клеточные мембраны. Эти последние составные части клетки и ее оболочки играют важную роль в процессе распределения веществ, поскольку на них базируются многие ферментативные системы, существенные как для метаболизма, так и для транспорта веществ. Изучение свойств составных частей содержимого клетки и плазматической мембраны позволяет конкретизировать пути и средства распределения веществ. Хорошей иллюстрацией правильности такого вывода может служить показанный Хастингсом и Скоу (Hastings, Skou, 1980) факт, что $Na^+$—$K^+$-АТФаза связывает ионы калия, т. е. процесс активного транспорта включает в себя элемент сорбционного механизма распределения веществ.

Такого рода соображения показались мне достаточными для того, чтобы, не нарушая общности трактовки проблемы, считать содержимое клетки однородным полиэлектролитным гелем.

По моему мнению, универсальный механизм распределения веществ между клеткой и средой состоит в растворении данного вещества в жидкой цитоплазме и сорбции его на внутриклеточных полиэлектролитах.

Как правило, при низких концентрациях клетка поглощает больший процент вещества от общего количества его в среде, чем при высоких концентрациях. Это явление обусловлено тем, что поступающее в клетку вещество может находиться в ней в связанной (химически или адсорбционно) форме. В результате экспериментальных исследований удалось установить, что в состоянии диффузионного равновесия зависимость концентрации вещества в клетке ($C_c$) от его концентрации в среде ($C_s$) может быть в общем случае выражена следующей формулой:

$$C_c = KC_s\left(1 + \frac{A_\infty}{KC_s + a}\right),$$

где $K$ — постоянная, показывающая, во сколько раз растворимость вещества в одной фазе (в клетке) отличается от его растворимости в другой фазе (в среде); $A_\infty$ и $a$ — константы, характеризующие предел и крутизну подъема изотермы адсорбции или химического связывания. Из этой формулы следует, что чем больше $C_s$, $A_\infty$ и $K$, тем больше и величина $C_c$, а чем меньше константа $a$, тем меньше концентрация вещества в среде, при которой связывание его клеткой достигает предела.

Для ряда веществ, как мы видели, можно было определить численное значение всех постоянных этого уравнения и, следовательно, вычислить, сколько из общего количества проникшего в клетку вещества находится в ней в растворенном и сколько в связанном состоянии. В табл. 48 перечислены те химические соединения, для которых можно было определить величины констант $K$ и $A_\infty$, от которых, как это следует из приведенной формулы, и зависит количество вещества, поглощаемого клеткой из окружающей среды. Видно, что коэффициент $K$, характеризующий различие между растворимостью веществ в клетке и растворимостью их в окружающей водной среде, значительно меньше единицы и колеблется в пределах от 0.08 до 0.55. Невысокий коэффициент растворимости $K$ многие исследователи связывают с пониженной по сравнению с объемной водой растворяющей способностью протоплазмы; при этом клеточная вода ведет себя по отношению к окружающему водному раствору как фаза. Это означает, что клеточная вода должна обладать особыми свойствами — проблема, которая сейчас разрабатывается с применением самых современных методов (см. обзоры: Ling, 1962, 1981; Сорокина, 1978; Гамалей и др., 1977). Высказываются предположения о связанной и структурированной воде, о различной доступности клеточной воды для разных веществ. Но все же в данный момент более или менее полно охарактеризовать свойства воды живой клетки представляется затруднительным, хотя сам факт отличия свойств воды в клеточных компартментах от воды в бо́льших объемах можно считать установленным.

Пониженная концентрация вещества в клетке по сравнению с концентрацией в среде может быть вызвана не только меньшей

Таблица 48

**Значения констант $K$ и $A_\infty$ (см. с. 144)**

| Объект | Вещество | $K$ | $A_\infty$, ммоль на 100 мл клеточной воды |
|---|---|---|---|
| Дрожжи | Лактоза | 0.55 | 6.43 |
| | Хлор | 0.45 | 0.00 |
| Эритроциты кролика | Галактоза | 0.42 | 0.16 |
| Икроножная мышца лягушки | Арабиноза | 0.43 | 0.60 |
| | Галактоза | 0.32 | 0.11 |
| | Сахароза | 0.29 | 0.03 |
| | Аланин | 0.40 | 0.33 |
| | Креатинин | 0.38 | 0.07 |
| Портняжная мышца лягушки | Феноловый красный | 0.25 | 0.003 |
| | Калий [3] | 0.45 | 12.0 |
| | Натрий [2] | 0.30 | 1.2 |
| | Хлор [2] | 0.30 | 0.0 |
| | Магний [4] | 0.35 | 1.0 |
| Ретрактор голотурии | Калий [3] | 0.48 | 20.9 |
| Седалищный нерв лягушки | То же [1] | 0.50 | 4.7 |
| Гигантский нерв каракатицы | Нейтральный красный [5] | 0.25 | — |

Примечание. Вычислено по данным: [1] Fenn et al., 1935a; [2] Fenn et al., 1935b; [3] Steinbach, 1937, 1940a; [4] Fenn, Haege, 1942; [5] Веренинов и др., 1962.

его растворимостью в протоплазме, но и другими факторами, и прежде всего скоростью ферментативных реакций (для тех веществ, которые подвержены в клетке ферментативному превращению). Если скорость ферментативных реакций больше скорости поступления вещества в клетку, то в последней это вещество может быть совсем не обнаружено. Это было показано А. И. Колотиловой и В. А. Энгельгардтом (1937) при изучении распределения глюкозы между средой и эритроцитами кролика, кровяные клетки которого обладают очень высокой гликолитической активностью.

Пониженное содержание растворенных ионов в клетке обусловлено, вероятно, не только сниженной растворяющей активностью цитоплазмы, но и доннановским равновесием. Для тех же соединений, которые не участвуют в ферментативных реакциях и не являются электролитами, пониженная растворимость их в протоплазме, по-видимому, представляет собой единственный фактор, обусловливающий превышение их концентраций в среде над концентрациями в клетке. Само собой разумеется, что этот фактор должен также влиять на распределение электролитов и тех веществ, которые подвержены в клетке ферментативному превращению.

Другим фактором, который оказывает влияние на величину поглощения клеткой многих химических соединений, является адсорбционная и химическая активность клеточных коллоидов. Адсорбционное и химическое связывание цитоплазмой разных веществ колеблется в очень широких пределах. Так, наибольшее

количество вещества, которое мышца лягушки может связать ($A_\infty$), для иона калия равно 12.0, для арабинозы — 0.33, для галактозы — 0.11 и для сахарозы — 0.03 ммоль на то количество сухого остатка мышц, которое соответствует 100 г внутриклеточной воды, тогда как ионы хлора коллоидами мышцы совсем не адсорбируются. В очень больших количествах адсорбируют дрожжи лактозу ($A_\infty = 0.43$ ммоль), а эритроциты кролика — галактозу ($A_\infty = 0.16$ ммоль). Мышцы лягушки чрезвычайно сильно поглощают мочевину, нейтральный красный и родамин.

В тех случаях, когда концентрация веществ в клетке или ее компартментах превышает концентрацию в среде или за пределами компартмента, необходимо учитывать работу специальных механизмов типа $Na^+$—$K^+$-АТФазы в плазматических мембранах или $Ca^{2+}$—$Mg^{2+}$-АТФазы в саркоплазматическом ретикулуме.

Если первый фактор — растворимость — всегда (по крайней мере для испытанных химических соединений) только ограничивает процесс поглощения веществ клетками, то второй фактор — адсорбционное и химическое связывание — действует в обратном направлении, и это действие проявляется тем сильнее, чем меньше в среде концентрация химических соединений, поглощаемых клетками.

Ввиду этого в клетке, как можно полагать, создаются условия для регуляции поступления веществ. Такое предположение естественно, ибо оказалось, что для многих соединений, способных в какой-то мере адсорбироваться протоплазмой, можно найти такую небольшую концентрацию, при которой их содержание в клетке будет больше, чем в среде. При достаточно больших концентрациях, когда адсорбционное связывание уже не может покрыть их дефицит в клетке, вызванный пониженной растворяющей способностью живого вещества, имеет место обратное отношение: концентрация этих соединений в клетке оказывается меньше, чем в среде.

Я придаю двум этим физико-химическим факторам большое биологическое значение. Думаю, что они обеспечивают равномерное и достаточное поступление питательных веществ в клетку при очень широких колебаниях их содержания в окружающей среде и тем самым создают благоприятные условия для течения ферментативных реакций.

Высокая плотность отрицательных неподвижных (фиксированных) зарядов белковых групп и других органических соединений, связанных с белками, создает условия, обеспечивающие низкую концентрацию подвижных анионов в протоплазме, таких, например, как анионы хлора. Селективная адсорбция ионов калия и его невысокая энергия гидратации обусловливают и низкую концентрацию в протоплазме ионов натрия.

Многие факты свидетельствуют о том, что функциональные изменения клеточной проницаемости связаны с изменениями свойств главнейшего компонента протоплазмы — клеточных белков. Как известно, из всех органических веществ, входящих в со-

став цитоплазмы, в наибольшем количестве представлены белки. Они же играют и важнейшую роль в отправлении всех функций живой материи. Это их свойство обусловлено тем, что они обладают колоссальной способностью взаимодействовать с другими веществами самой разнообразной химической природы (Гулевич, 1934; Пасынский, 1948; Браун, 1949), и тем, что они необычайно легко изменяют эти свои свойства в зависимости от изменения окружающих условий (Насонов, Александров, 1940; Ling, 1952, 1960, 1981; Ungar, 1957, 1959a, 1961; Насонов, 1959; Браун, 1960).

Изменение способности нативных белков взаимодействовать с другими веществами в настоящее время принято связывать с изменениями конфигурации белковой молекулы, происходящими без нарушения ее целостности (без разрыва пептидных связей). Считается, что это приводит к появлению в молекуле белка новых активных химических групп (Насонов, Александров, 1940; Александров, 1947, 1948а, 1948б, 1948в, 1975; Талмуд, 1948; Браун, 1949; Насонов, 1949, 1959; Пасынский, 1952; Павловская и др., 1955; Пасынский и др., 1955; Ungar, 1959b; Белицер, 1960, и др.).

Имеющиеся в большом количестве факты указывают на то, что денатурационные изменения белков в условиях клетки являются обратимыми, причем необходимую для этого энергию клетка получает за счет обмена веществ. За счет последнего происходит также и непрерывное обновление протеинов клетки. Процесс денатурации протеинов связан с повышением сродства к одним веществам и понижением к другим. Так, известно, что при денатурации белков гидрофильность их падает, способность связывать некоторые минеральные ионы также падает, а другие — повышается, тогда как связывание витальных красителей всегда повышается. Такого рода альтерации протоплазматических белков и лежат, как мне кажется, в основе функциональных изменений клеточной проницаемости.

При действии на клетку раздражителей в первую очередь обратимо изменяется, как можно полагать, химическая и адсорбционная активность клеточных белков, что приводит к нарушению комплексной структуры цитоплазмы и повышению растворимости в ней веществ. Имеется много данных о структурных изменениях в нервных и мышечных волокнах во время их активности (Keynes, 1970; Комиссарчик и др., 1971; Левин, 1976; Tasaki, 1982; Landowne, 1984).

Изменения в рассеянии света и двулучепреломлении во время активности Коен с соавторами (Cohen et al., 1968, 1972a, 1972b; Cohen, Keynes, 1971) наблюдал на нервных волокнах каракатицы и других животных. Светозависимая аккумуляция ионов K, Rb, Cs, Tl и Na показана на фоторецепторах жабы. Но этого не наблюдается для метиламина, холина и тетраэтиламмония (Woodruff et al., 1982).

При возбуждении и обратимом повреждении имеет место перераспределение минеральных веществ между клеткой и средой:

ионы калия выходят из клетки, а ионы натрия и хлора поступают в клетку. При возвращении протоплазмы в нормальное состояние ионы калия поступают снова в клетку, а ионы натрия и хлора выходят из нее наружу. Это, возможно, связано с обратимой утратой при повреждении сродства белков к калию и с распадом фосфорорганических соединений, вследствие чего калий может выходить из клетки.

При нарушении обмена веществ (кислородное голодание, действие различных ингибиторов обмена и т. д.) также имеет место перераспределение минеральных веществ между клетками и средой (выход из клеток калия и поступление в них натрия). Это явление при помещении клеток в нормальные условия также обратимо.

Кроме отмеченного перераспределения минеральных ионов, при возбуждении или повреждении имеет место усиление поглощения кислотных и основных витальных красителей, переход в свободное состояние нуклеиновых кислот, липидов и др. В это же время, как показали А. И. Опарин (1948), А. Л. Курсанов (1936, 1940), Н. М. Сисакян (1936, 1937), имеет место переход многих ферментов из связанного состояния в свободное, в связи с чем изменяется направление ферментативного процесса и могут совершаться также биохимические реакции, которые в покоящейся протоплазме не происходят.

Следовательно, изложенные материалы позволяют говорить о том, что наблюдаемые функциональные изменения клеточной проницаемости объясняются сдвигами в сорбционной активности всей протоплазмы, и в первую очередь изменениями сорбционных свойств клеточных белков, с которыми тесно связаны сдвиги в биохимической и физиологической активности протоплазмы.

Величина коэффициента распределения $Q$, как мы видели, зависит от растворимости проникающего вещества в протоплазме и от адсорбционного и химического связывания его коллоидами клетки. Чем сильнее выражено адсорбционное и химическое связывание вещества протоплазмой и чем меньше концентрация его в среде, тем больше коэффициент $Q$ и тем больше будет константа клеточной проницаемости.

Подводя итог, следует отметить, что в проблеме клеточной проницаемости имеется много важных нерешенных вопросов. Есть среди этих вопросов и очень трудные. В настоящее время мы имеем твердую почву и ясную перспективу для плодотворной работы в этой области.

## ЛИТЕРАТУРА


*Адамян С. Я.* Влияние антидиуретического гормона (АДГ), ионов калия, ионов кальция и раздражения на проницаемость скелетных мышц лягушки для низкомолекулярных неэлектролитов. — Цитология, 1969, т. 11, № 2, с. 154—162.

*Александров В. Я.* О понятии проницаемости. — В кн.: Проблемы проницаемости. М., 1939, с. 47—49.

*Александров В. Я.* Денатурационные изменения белков при физиологических процессах. — Успехи соврем. биол., 1947, т. 24, № 1, с. 45—60.

*Александров В. Я.* Специфическое и неспецифическое в реакции клетки на повреждающие воздействия. — Тр. Ин-та цитол., гистол. эмбриол., 1948а, т. 3, № 1, с. 3—82.

*Александров В. Я.* Реакция клетки на повреждающие воздействия. — Природа, 1948б, № 1, с. 24—34.

*Александров В. Я.* Денатурация и реакция клетки на внешние воздействия. — В кн.: Совещание по белку, М.; Л., 1948в, с. 95—101.

*Александров В. Я.* Выступление на конференции Физиологического института им. А. А. Ухтомского. — Вестн. ЛГУ, 1951, № 6, с. 91—94.

*Александров В. Я.* Клетки, макромолекулы и температура. Л., 1975. 329 с.

*Александров В. Я., Манойлов С. Е., Орлов Б. А.* К вопросу о выходе нуклеиновых кислот при повреждении нормальных и опухолевых тканей. — Докл. АН СССР, 1952, т. 83, № 5, с. 725—728.

*Белицер В. А.* О структуре белков. — Успехи соврем. биол., 1960, т. 50, № 1, с. 3—28.

*Браун А. Д.* Взаимодействие нативных и денатурированных белков с красителями: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. 1949. 22 с. (ИЭМ АМН СССР).

*Браун А. Д.* Выход креатина и других веществ из скелетных мышц при действии на них раздражителей. — В кн.: Вопросы цитологии и протистологии. М.; Л., 1960, с. 121—133.

*Браун А. Д., Немчинская В. Л.* Взаимодействие аденозинтрифосфата с красителями. — Биохимия, 1958, т. 23, № 3, с. 359—365.

*Браун А. Д., Несветаева Н. М., Фиженко Н. В.* Об устойчивости актомиозина травяной и озерной лягушек к денатурирующему действию тепла и спирта. — Цитология, 1959, т. 1, № 1, с. 86—93.

*Брусиловская А. И.* Исследование сорбции летучих наркотиков кровью. 2. Сорбция паров толуола кровью. — Фармакол. токсикол., 1939, т. 2, № 1, с. 31—37.

*Брусиловская А. И.* Распределение наркотиков между эритроцитами и плазмой. — Фармакол. токсикол., 1940, т. 6, № 1, с. 48—51.

*Васянин С. И., Никольский Н. Н.* Распределение арабинозы, галактозы, сахарозы, инулина и фенолового красного в сердечной мышце куриного эмбриона на 3-и сутки развития. — Цитология, 1967, т. 9, № 8, с. 922—926.

*Введенский Н. Е.* Возбуждение, торможение и наркоз. — Полн. собр. соч., Л., 1953, т. 4, с. 7—146.

*Веренинов А. А.* Транспорт ионов через клеточную мембрану. Л., 1978. 288 с.

*Веренинов А. А., Виноградова Т. А.* Распределение и кинетика обмена $^{22}Na$ в мышцах лягушки, уравновешенных с растворами, содержащими различные концентрации Na и K, при изменении ионной силы среды и при действии строфантидина. — В кн.: Механизмы проницаемости, возбуждения и повреждения клетки. Л., 1969, с. 182—206.

*Веренинов А. А., Марахова И. И.* Сравнительный анализ переноса калия и натрия через мембрану мышечных волокон в солевой среде, дефицитной по катионам щелочных металлов. — Цитология, 1981, т. 23, № 3, с. 312—322.

*Веренинов А. А., Никольский Н. Н., Розенталь Д. Л.* Распределение нейтрального красного между гигантским аксоном каракатицы и средой. — Цитология, 1962, т. 4, № 2, с. 171—181.

*Веренинов А. А., Виноградова Т. А., Марахова И. И., Торопова Ф. В.* Исследование переноса натрия через мембрану мышечного волокна в солевых средах, дефицитных по натрию и калию. — Цитология, 1980, т. 22, № 7, с. 781—791.

*Вержбинская Н. А.* Об эволюции процесса оксифосфорилизации в мозгу и образование гематоэнцефалического барьера у некоторых позвоночных. — В кн.: Всесоюз. конф. по использованию изотопов в экономике и науке. М., 1957, с. 162—163.

*Винников Я. А., Титова Л. И.* Прижизненные исследования над изолированным кортиевым органом в обычных условиях и при звуковом воздействии. — Докл. АН СССР, 1957, т. 116, № 2, с. 327—330.

*Виноградова Н. А.* Изменение сорбционных свойств мышц лягушки во время длительной инкубации их в растворах витальных красителей. — Цитология, 1962, т. 4, № 2, с. 291—303.

*Виноградова Н. А.* Распределение инулина; сахарозы и фруктозы в портняжных мышцах лягушки. — Цитология, 1967, т. 9, № 7, с. 781—790.

*Виноградова Н. А., Никольский Н. Н., Трошин А. С.* Распределение сахаров между портняжными мышцами лягушки и средой. — Цитология, 1967, т. 9, № 6, с. 658—665.

*Виноградова Н. А., Дорошенко Н. В., Никольский Н. Н., Трошин А. С.* Регуляция транспорта сахаров в мышечных волокнах. — Биофизика, 1968а, т. 13, № 2, с. 365—368.

*Виноградова Н. А., Никольский Н. Н., Трошин А. С.* Межклеточное пространство портняжных мышц лягушки. — Цитология, 1968б, т. 10, № 7, с. 822—829.

*Владимиров Г. Е., Иванова Т. Н., Правдина Н. И.* Определение специфической активности фосфора фосфопротеинов в мозговой ткани и фосфоросеринов, изолированных из нее. — Биохимия, 1956, т. 21, с. 155—162.

*Владимиров Г. Е., Иванова Т. Н., Правдина Н. И., Рубель Л. Н.* Скорость обмена фосфорных соединений в мозгу при глубокой гипотермии. — Биохимия, 1959, т. 24, с. 891—898.

*Воронова Л. А.* Проницаемость одиночного мышечного волокна для ионов калия и натрия в различных физиологических состояниях. — Физиол. журн. СССР, 1959, т. 45, с. 1353—1358.

*Гамалей И. А., Каулин А. Б.* Микроскопическая вязкость мышечных волокон. 1. Методика. Действие гипертонии и кофеина. — Цитология, 1972а, т. 14, № 8, с. 940—946.

*Гамалей И. А., Каулин А. Б.* Микроскопическая вязкость мышечных волокон. 2. Температурная зависимость. — Цитология, 1972б, т. 14, № 11, с. 1322—1327.

*Гамалей И. А., Каулин А. Б.* Микроскопическая вязкость мышечных волокон. 4. Анизотропная структура внутриклеточной воды. — Цитология, 1973, т. 15, № 6, с. 690—695.

*Гамалей И. А., Каулин А. Б., Трошин А. С.* Свойства клеточной воды. — Цитология, 1977, т. 19, № 12, с. 1309—1326.

*Гапон Е. Н., Гапон Т. Б.* Хроматографический анализ ионов. — Успехи химии, 1948, т. 17, № 4, с. 452—467.

*Герасимова-Т. К., Нахальницкая З. Н.* К анализу ранних нарушений транспорта ионов в облученных эритроцитах. — Докл. АН СССР, 1969, т. 184, № 3, с. 709—712.

*Гольфанд К. А., Каулин А. Б., Комиссарчик Я. Ю., Левин С. В., Пассова Р. Б., Сабаляускас И.* Структура и сорбционная поверхность изолированных мембран нервов краба. — Цитология, 1972, т. 14, с. 1121—1125.

*Гольфанд К. А., Комиссарчик Я. Ю., Левин С. В., Розенталь Д. Л., Трошин А. С.* Ультраструктура аксона краба и его проницаемость для витальных красителей. — Цитология. 1966, т. 8, № 5, с. 585—597.

*Гринфельдт М. Г., Шапиро Е. А., Левин С. В.* Влияние Li, Rb и температуры

на связывание Na и K глицеринизированными мышечными волокнами лягушки. — Биофизика, 1982, т. 27, № 4, с. 657—659.
*Гринфельдт М. Г., Шапиро Е. А., Виноградова А. Т.* Связывание $Na^+$ и $K^+$ актомиозином лягушки. — В кн.: VII Всесоюз. симпоз. по биофизике и биохимии мышечного сокращения. Тбилиси, 1983, с. 34—35.
*Гулевич В. С.* Химическое строение белка. — В кн.: Проблема белка. М., 1934, с. 9—26.
*Гурьева И. П.* Распределение аминного и полипептидного азота между эритроцитами и плазмой при туберкулезе: Тез. дис. канд. биол. наук. М., 1940. 2 с.
*Детлаф Т. А.* Значение ионов кальция в процессах оплодотворения и партеногенетической активации у осетров. — Журн. общ. биол., 1957, т. 18, № 1, с. 3—16.
*Детлаф Т. А.* Слияние гамет у осетров в отсутствии ионов кальция. — Докл. АН СССР, 1968, т. 120, № 12, с. 1165—1168.
*Детлаф Т. А., Турпаев Т. Н.* Специфическое действие кальция в процессах оплодотворения, активации и мышечного сокращения и замещение его стронцием. — Изв. АН СССР. Сер. биол., 1957, № 5, с. 572—577.
*Ермилова В. В.* Связывание фенолового красного живыми и убитыми тканями животных в условиях диффузионного равновесия. — Цитология, 1959, т. 1, № 3, с. 277—279.
*Есырев О. В.* Роль транспортных АТФаз в электромеханическом сокращении мышц. Алма-Ата, 1983. 183 с.
*Жинкин Л. Н., Заварзин А. А.* Изучение включения меркамина, метионина и сульфата натрия авторадиографическим методом. — Биофизика, 1960, т. 5, № 5, с. 734—739.
*Жирмунский А. В.* Изменение прижизненной окраски коры большого мозга мышей при действии на него сильного звука. — Докл. АН СССР, 1957, т. 112, № 3, с. 553—556.
*Жирмунский А. В.* К вопросу о парабиотической природе реакции скелетных мышц млекопитающих на денервацию. — Физиол. журн. СССР, 1958, т. 44, № 6, с. 577.
*Зараковский Г. М., Левин С. В.* Влияние раздражения спинальных и симпатических ганглиев на сорбцию ими прижизненных красителей. — В кн.: Тр. VII науч. конф. курсантов и слушателей Военно-морской медицинской академии. Л., 1950. с. 58—66
*Зараковский Г. М., Левин С. В.* Влияние различной силы раздражения симпатических и спинальных ганглиев на связывание ими прижизненных красителей. — Физиол. журн. СССР, 1953, т. 39, с. 81—88.
*Збарский И. Б.* Роль эритроцитов в обмене белков. 3. Распределение аминоазота между эритроцитами и плазмой. — Архив биол. наук, 1936, т. 41, № 2, с. 49—58.
*Зиновьева М. Т.* Изменение калия, кальция и хлора в сыворотке крови после электротравмы. — Архив. патол., 1948, т. 1, с. 29—33.
*Каблуков Н. А., Гапон Е. Н., Грендель М. А.* Физическая и коллоидная химия. М., 1935. 502 с.
*Камнев И. Е.* Проницаемость поперечнополосатых мышц лягушки для сахаров. — Архив. анат., гистол. эмбриол., 1938, т. 19, № 1, с. 145—160.
*Капланский С. А.* Минеральный обмен. М., 1938. 312 с.
*Кедровский Б. В.* Рибонуклеиновая кислота и ее роль в развитии и в функции клетки. — Успехи соврем. биол., 1951, т. 31, № 1, с. 38—56.
*Кирпичников В. С., Световидов А. Н., Трошин А. С.* Мечение рыб радиоактивными изотопами фосфора и кальция. — В кн.: Тр. по физиологии рыб. М., 1958, с. 309—321.
*Колотилова А. И.* Роль проницаемости в явлениях гликолиза. — Тр. Физиол. ин-та ЛГУ, 1937, т. 19, с. 121—156.
*Колотилова А. И., Энгельгардт В. А.* Проницаемость, гликолиз и распределение сахара в эритроцитах. — Биохимия, 1937, т. 2, № 2, с. 387—401.
*Кометиани П. А.* Соотношение между ацетилхолином и калием в мышечной ткани. — В кн.: Тр. Ин-та физиологии им. И. Бериташвили АН ГССР. Тбилиси, 1948а, т. 7, с. 393—424.
*Кометиани П. А.* Изучение действия ацетилхолина на соотношение между калием

и растворимыми белками в мышечной ткани. — Биохимия, 1948б, т. 13, с. 137—146.
*Кометиани П. А., Клейн Е. Э., Долидзе Е. В.* О механизме действия ацетилхолина на мышечную ткань. — Биохимия, 1946, т. 11, № 3, с. 253—262.
*Комиссарчик Я. Ю., Левин С. В.* О возможности электронно-микроскопического выявления фталоцианинового красителя в витально окрашенном нервном волокне. — Цитология, 1965, т. 7, с. 104—108.
*Комиссарчик Я. Ю., Левин С. В., Розенталь Д. Л., Трошин А. С.* О структурных изменениях в мембранах нервных волокон при возбуждении. — Укр. биохим. журн., 1971, № 2, с. 166—171.
*Коникова А. С.* Итоги и перспективы изучения белкового обмена изотопным методом. — В кн.: Совещание по белку. Сб. докл. М.; Л., 1948, с. 225—238.
(*Костюк П. Г.*) *Kostyuk P. G.* Calcium canals in the neuronal membrane. — Biochim. biophys. acta, 1981, vol. 650, p. 128—150.
*Костюк П. Г., Сорокина З. А., Шаповалов А. И.* Исследования физиологических процессов в мышечных и нервных клетках с помощью внутриклеточных микроэлектродов. — В кн.: Ключевые вопросы цитологии. М.; Л., 1959, с. 74—76.
*Коштоянц Х. С.* Сравнительные исследования об энзимохимической природе нервного возбуждения и выводы из них. — В кн.: VII Всесоюз. съезд физиологов, биохимиков и фармакологов. Доклады М., 1947, с. 343—347.
*Коштоянц Х. С.* Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция. — М., 1951. 100 с.
*Кроленко С. А., Никольский Н. Н.* Распределение цианола между гигантским аксоном кальмара и средой. — Цитология, 1963, т. 5, № 4, с. 414—419.
*Кроленко С. А., Никольский Н. Н.* К вопросу о проницаемости гигантских аксонов кальмара для витальных красителей. — Цитология, 1967а, т. 9, № 5, с. 598—599.
*Кроленко С. А., Никольский Н. Н.* Проницаемость гигантских аксонов кальмара для сахаров. — Цитология, 1967б, т. 9, № 3, с. 273—281.
*Курелла Г. А.* Сорбционная теория клеточной проницаемости и предсуществование потенциала покоя. — Биофизика, 1960, т. 5, с. 269—279.
*Курелла Г. А.* Полиэлектролитные свойства протоплазмы и природа потенциала покоя. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, с. 54—68.
*Курсанов А. Л.* Применение метода вакуум-инфильтрации для количественного определения синтезирующего и гидролизующего действия инвертазы в живых растительных клетках. — Биохимия, 1936, т. 1, № 3, с. 269—292.
*Курсанов А. Л.* Обратимое действие ферментов в живой растительной клетке. М.; Л., 1940. 234 с.
*Курсанов А. Л.* Движение органических веществ в растении. — Ботан. журн., 1952, т. 37, № 5, с. 585—593.
*Курсанов А. Л., Запрометов М. А.* Адсорбирующая способность протоплазмы как фактор, определяющий передвижение азотистых веществ в растениях. — Докл. АН СССР, 1949, т. 69, № 1, с. 89—92.
*Курсанов А. Л., Крюкова Н. Н.* К вопросу о скорости проникновения инфильтрированных сахаров к местам ферментативных превращений в клетках. — Биохимия, 1937а, т. 2, № 4, с. 674—684.
*Курсанов А. Л., Крюкова Н. Н.* Влияние наркотиков на обратимое действие инвертазы в растительных клетках. — Биохимия, 1937б, т. 2, № 5, с. 720—729.
*Курсанов А. Л., Туркина М.* Дыхание проводящих тканей и движение сахарозы. — Докл. АН СССР, 1952, т. 85, № 3, с. 649—652.
*Кусакина А. А.* Изменение прозрачности, сорбционных свойств и степени поляризации мышцы лягушки при некоторых альтерирующих воздействиях. — Вестн. ЛГУ, 1957, № 15, вып. 3, с. 119—127.
*Кусакина А. А.* Цитофизиологическое исследование мышечной ткани при гетерозисе у некоторых межвидовых гибридов рыб. — Цитология, 1959а, т. 1, № 1, с. 111—119.
*Кусакина А. А.* Изменения светопропускания кожногрудинной мышцы лягушки

при различных альтерирующих воздействиях. — Цитология, 1959б, т. 1, № 2, с. 218—228.
*Лазарев Н. В.* Основы промышленной токсикологии. Л., 1938. 388 с.
*Лазарев Н. В.* Наркотики. Л., 1940. 400 с.
*Лазарев Н. В., Нусельман Э. И.* О распределении хлороформа между эритроцитами и сывороткой (или плазмой) крови. — Физиол. журн., 1932, т. 15, с. 126—136.
*Ларионов Л. Ф.* О нуклеопротеинах злокачественных опухолей. — В кн.: Тр. IV сессии АМН СССР. М., 1948, с. 36—37.
*Ларионов Л. Ф., Бримберг Е. М.* Живые и мертвые клетки в ультрафиолетовом микроскопе. — Докл. АН СССР, 1946, т. 54, № 3, с. 267—271.
*Лев А. А.* Изменения сорбции красителя спинальными ганглиями лягушки в зависимости от частоты и силы раздражения седалищного нерва. — Биофизика, 1959, т. 4, № 2, с. 144—152.
*(Лев А. А.) Lev A. A.* Determination of activity and activity coefficients of potassium and sodium ions in frog muscle fibers. — Nature, 1964, vol. 201, p. 1132—1134.
*(Лев А. А., Армстронг В.) Lev A. A., Armstrong W.* Ionic activities in cells. — In: Current topics in membranes and transport, 1975, vol. 6, p. 59—123.
*Лев А. А., Бужинский Э. П.* О методе определения активности ионов калия внутри мышечных волокон с помощью $K^+$-чувствительных стеклянных микроэлектродов. — Цитология, 1961, т. 3, № 5, с. 614—621.
*Лев А. А., Розенталь Д. Л.* Зависимость сорбции витального красителя спинальными ганглиями лягушки от функционального состояния. — Биофизика, 1958, т. 3, № 4, с. 413—421.
*Левин С. В.* Структурные изменения клеточных мембран. Л., 1976. 224 с.
*Левин С. В., Розенталь Д. Л.* Структурные изменения в клетке при возбуждении. — В кн.: Руководство по цитологии. М.; Л., 1966, т. 2, с. 142—181.
*Левин С. В., Розенталь Д. Л., Гольфанд К. А.* Сорбция нейтрального красного отдельными структурами большого аксона краба при равновесном распределении красителя между аксоном и средой. — Цитология, 1967, т. 9, № 1, с. 43—52.
*Левин С. В., Шапиро Е. А., Шишина Н. Н.* Распределение нейтрального красного между интактными мышцами, глицеринизированными мышечными волокнами и средой. — Цитология, 1968, т. 10, № 1, с. 43—55.
*Лисицын Д. Н.* Сахара ассимилирующих листьев. 1. О глюкозе и фруктозе при процессах распада и синтеза в листьях. — Биохимия, 1937, т. 2, № 5, с. 767—774.
*Лонский А. В., Перк А. А., Рощина Н. Г.* Кинетическая модель воротной системы натриевого канала мембраны перехвата Ранвье. — Цитология, 1983, т. 25, № 11, с. 1325—1329.
*Любович Е. Н.* Влияние окружающей высокой температуры на содержание калия в почках. — В кн.: Сборник рефератов научных работ. Киев. ин-т гигиены труда и профзаболеваний. Киев, 1947, с. 27—28.
*Марахова И. И., Наследов Г. А.* Содержание калия, натрия и воды в разных типах скелетных мышечных волокон лягушки. — Биофизика, 1973, т. 18, № 1, с. 89—93.
*Мейсель М. Н.* Функциональная морфология дрожжевых организмов. М.; Л., 1950. 368 с.
*Миропольский С. В.* О механизме межорганного белкового обмена. — В кн.: Тр. Ленингр. о-ва естествоиспытателей, 1950, т. 69, № 5, с. 122—142.
*Можаев Г. А., Можаева Г. Н., Наумов А. П.* Влияние ионов кальция на стационарную калиевую проводимость мембраны перехвата Ранвье. — Цитология, 1970, т. 12, № 8, с. 993—1001.
*(Можаева Г. Н., Наумов А. П.) Mozhayeva G. N., Naumov A. P.* Effect of surface charge on the steady-state potassium conductance of nodal membrane. — Nature, 1970, vol. 228, p. 164—165.
*Наследов Г. А.* Тоническая мышечная система позвоночных. Л., 1981. 187 с.
*Насонов Д. Н.* Мембранная концепция в учении о проницаемости. — В кн.: Проблема проницаемости. М., 1939, с. 18—46. (Дискуссия, с. 69—72.)
*Насонов Д. Н.* О причинах возникновения местных и распространяющихся био-

электрических потенциалов. — В кн.: Гагрские беседы. Тбилиси, 1949, с. 1—50. (Дискуссия, с. 104—105).
*Насонов Д. Н.* Выступление на конференции Физиологического института им. А. А. Ухтомского. — Вестн. ЛГУ, 1951, № 6, с. 81—91.
*Насонов Д. Н.* Местная реакция протоплазмы и распространяющееся возбуждение. М.; Л., 1959. 426 с.
*Насонов Д. Н., Айзенберг Э. И.* Влияние неэлектролитов на содержание воды в живых и убитых мышцах. — Биол. журн., 1937, т. 6, № 1, с. 165—183.
*Насонов Д. Н., Александров В. Я.* К вопросу об изменениях живого вещества при обратимом переходе его в мертвое состояние. — Архив биол. наук, 1934, т. 36, № 1, с. 95—111.
*Насонов Д. Н., Александров В. Я.* О механизме токсического действия веществ на протоплазму. — Биол. журн., 1937, т. 6, № 1, с. 117—164.
*Насонов Д. Н., Александров В. Я.* Реакция живого вещества на внешние воздействия. М.; Л., 1940. 252 с.
*Насонов Д. Н., Александров В. Я.* Принцип диффузии и распределения в проблеме клеточной проницаемости. — Успехи соврем. биол., 1943, т. 16, № 6, с. 577—598.
*Насонов Д. Н., Александров В. Я.* О причинах возникновения биоэлектрических потенциалов. — Успехи соврем. биол., 1944, т. 17, № 1, с. 1—53.
*Насонов Д. Н., Александров В. Я.* По поводу статьи Д. Л. Рубинштейна «Клеточная проницаемость и теория биоэлетрических токов». — Успехи соврем. биол., 1945, т. 20, № 1, с. 109—116.
*Насонов Д. Н., Суздальская И. П.* Стойкое возбуждение, повреждение и наркоз поперечнополосатых мышц. 1. Контрактуры от этилового спирта, эфира, NaCl, KCl и HCl. — Изв. АН СССР. Сер. биол., 1948, № 4, с. 393—410.
*Насонов Д. Н., Суздальская И. П.* К вопросу об изменениях, происходящих в протоплазме мякотных нервных волокон при возбуждении. — Физиол. журнал, 1957, т. 43, № 7, с. 664—672.
*Наточин Ю. В.* Основы физиологии почки. Л., 1982. 207 с.
*Немчинская В. Л.* Выход растворимых протеинов, аминокислот и карнозина из мышц в покое и при действии высокого гидростатического давления. — В кн.: Проблемы цитологии. М.; Л., 1959, с. 105—106.
*Нестеров В. П.* Временные характеристики сокращения и распределения натрия и калия в мышцах амфибий. — Журн. эволюц. биохим. физиол., 1970, т. 6, № 6, с. 638—642.
*Никольский Б. П.* Методы исследования адсорбции почвами из растворов. — В кн.: Руководство для полевых и лабораторных исследований почв. М.; Л., 1948, т. 4, вып. 3, с. 147—167.
*Никольский Н. Н.* Некоторые аспекты проблемы клеточной проницаемости. — В кн.: Нервная клетка. М.; Л., 1966, с. 101—130.
*Никольский Н. Н.* О доступности воды мышечных волокон для молекул разных размеров. — В кн.: Структура и роль воды в живом организме. Л., 1968, с. 92—98.
*Никольский Н. Н., Виноградова Н. А.* Распределение фенолового красного между мышцей и средой в растворах различной тоничности. — Цитология, 1965, т. 7, № 4, с. 566—570.
*Никольский Н. Н., Трошин А. С.* Транспорт сахаров через клеточные мембраны. Л., 1973. 222 с.
*Овчинников Ю. А.* Химические инструменты исследования биологических мембран. — Вестн. АН СССР, 1970, т. 40, № 9, с. 49—55.
*Овчинников Ю. А.* Макроциклические депсипептидные антибиотики и транспорт ионов через мембраны. — Успехи соврем. биол., 1974, т. 77, № 2, с. 103—124.
*Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М.* Мембранноактивные комплексоны. М., 1974. 566 с.
*Озерский М. И.* К вопросу о механизмах изменения проницаемости мембранных структур клетки под действием ионизирующего излучения. — Радиобиология, 1969, т. 9, № 2, с. 189—193.
*Опарин А. И.* Белок как основа жизненных процессов. — В кн.: Совещание по белку: Сб. докл. М.; Л., 1948, с. 5—17.
*Павловская Т. Е., Волкова М. С., Пасынский А. Г.* Изменения связывания

метионина $S^{35}$ сывороткой крови при денатурации облучением и нагреванием. — Докл. АН СССР, 1955, т. 101, № 4, с. 723—726.
*Пантелеева Н. С.* Особенности обмена фосфорных соединений при тетанусе, тонусе и контрактурах. — Вестн. ЛГУ, 1953, № 10, с. 115.
*Пассова Р. Б.* Связывание органических и минеральных ионов плазматическими мембранами нервов краба: Автореф. дис. . . . канд. биол. наук. Л., 1973. 16 с.
*Пасынский А. Г.* Взаимодействие белков с неэлектролитами и органическими электролитами. — В кн.: Совещание по белку: Сб. докл., М.; Л., 1948, с. 64—82.
*Пасынский А. Г.* Денатурация белков. — В кн.: Белки в промышленности и сельском хозяйстве: Сб. докл. М., 1952, с. 85—114.
*Пасынский А. Г., Волкова М. С., Блохина В. П.* Изотопная методика определения денатурационных изменений в белках. — Докл. АН СССР, 1955, т. 101, № 2, с. 317—320.
*Писарева Л. Н.* О распределении фосфора между скелетными мышцами лягушки и физиологическим раствором. — В кн.: Науч. сессия Ин-та цитологии АН СССР. М.; Л., 1958, с. 22—23.
*Писарева Л. Н.* Распределение фосфора между скелетными мышцами лягушки и окружающим солевым раствором. — В кн.: Координационное совещание по узловым вопросам цитологии. М.; Л., 1959, с. 119—120.
*Писарева Л. Н.* О состоянии фосфора в скелетных мышцах лягушки. — В кн.: Физико-химические основы происхождения биоэлектрических потенциалов и их функциональная роль. М., 1961, с. 42—43.
*Писарева Л. Н., Иванова Г. И.* Связь эффекта 2,4- и 2,5-динитрофенолов с их распределением между мышцами лягушки и окружающим раствором. — Цитология, 1967, т. 9, № 6, с. 666—672.
*Плисецкая Э. М.* Влияние инсулина на поглощение глюкозы и содержание гликогена в изолированных мышцах холоднокровных животных. — Журн. эволюц. биохим. физиол., 1970, т. 6, № 6, с. 606—611.
*Раевская М. А., Трошин А. С.* О механизме наркотического действия некоторых веществ на сперматозоиды *Rana temporaria*. — Биол. журн., 1937, т. 6, № 4, с. 721—738.
*Розенталь Д. Л.* Изменение окрашиваемости ганглиев крысы при раздражении нерва импульсами различной частоты. — В кн.: Узловые вопросы цитологии. Л., 1958. с. 130—131.
*Розенталь Д. Л., Суздальская И. П.* Исследование субстанциональных изменений при повреждении и возбуждении клеток методом витального окрашивания. — В кн.: Достижения современной физиологии нервной и мышечной системы. М.; Л., 1965, с. 75—103.
*Розенталь Д. Л., Левин С. В., Гольфанд К. А.* Кинетика поступления нейтрального красного в большой аксон краба. — Цитология, 1967, т. 9, № 4, с. 415—424.
*Романов С. Н.* Экспериментальные данные о травматическом шоке: Автореф. дис. канд. биол. наук. Л., 1946. 16 с. (ИЭМ).
*Романов С. Н.* Влияние продолжительности раздражения нервных клеток на величину связывания ими красителей. — Докл. АН СССР, 1948а, т. 61, № 4, с. 761—764.
*Романов С. Н.* Связывания красителя нервными клетками в различные сроки после раздражения. — Докл. АН СССР, 1948б. т. 61, № 5, с. 909—912.
*Романов С. Н.* Изменение сорбционных свойств нервных клеток кролика при травматическом шоке. — Журн. общ. биол., 1949, т. 10, № 2, с. 76—88.
*Романов С. Н.* Реактивные изменения в нейронах головного мозга при раздражении периферических нервов. — Докл. АН СССР, 1957а, т. 115, № 4, с. 841—844.
*Романов С. Н.* Изменения сорбционных свойств нейронов головного мозга мышей при раздражении рецепторов желудка. — Докл. АН СССР, 1957б, т. 115, № 6, с. 1224—1226.
*Романов С. Н.* Биологическое действие механических колебаний. Л., 1983. 208 с.
*Рубинштейн Д. Л.* Существует ли полупроницаемая клеточная оболочка? — В кн.: Проблема проницаемости. М., 1939, с. 7—17. (Дискуссия, с. 72—74, 112—114, 201).
*Рубинштейн Д. Л.* Общая физиология. М., 1947. 648 с.

*Румянцев П. П.* Изучение гранулярно-вакуолярных включений, возникающих в клетках при действии новокаина и некоторых других веществ. — Цитология, 1959, т. 1, № 2, с. 183—194.
*Сабинин Д. А.* Минеральное питание растений. М.; Л., 1940. 307 с.
*Сайчук В. И.* Распределение аминоазота между эритроцитами и плазмой крови лошадей в норме и при инфекционной анемии: Тез. дис. . . . канд. биол. наук. Свердловск; Москва, 1941. 2 с.
*Сафаров А.* Сезонная изменчивость электролитного состава плазмы крови и эритроцитов. — Укр. биохим. журн., 1938, т. 12, № 3, с. 609—619.
*Свешникова Е. А.* Распределение аминоазота между эритроцитами и плазмой у больных базедовой болезнью: Тез. дис. . . . канд. биол. наук. Самарканд; Москва, 1943. 2 с.
*Семеньков П. Г.* Сорбция нейтрального красного и светорассеяние одиночным мышечным волокном в норме и при повреждении. — В кн.: Научн. конф. Ин-та цитологии АН СССР. 1967, Л., с. 78—79.
*Семеньков П. Г.* Изучение проницаемости одиночного мышечного волокна методом прижизненной цитофотометрии. — В кн.: Биофизика живой клетки. М., 1970, с. 118—120.
*Семеньков П. Г.* Исследование кинетики поступления и выхода нейтрального красного на одиночном мышечном волокне лягушки. — Цитология, 1971, т. 13, № 9, с. 1094—1102.
*Семеньков П. Г., Левин С. В.* Кинетика поступления нейтрального красного в одиночное мышечное волокно и равновесное распределение этого красителя между средой и волокном. — Цитология, 1969, т. 11, № 7, с. 832—837.
*Семеньков П. Г., Левин С. В.* Сорбирующие структуры мышечного волокна как диффузионный барьер для поступления в клетку органического катиона. — В кн.: Материалы науч. конф. Ин-та цитологии АН СССР. Л., 1970, с. 81—82.
*Семеньков П. Г., Левин С. В., Пассова Р. Б.* Равновесное связывание нейтрального красного одиночным мышечным волокном лягушки. — Цитология, 1970, т. 12, № 10, с. 1271—1278.
*Сидорова А. И., Халоимов А. И.* Исследование влияния на структуру воды ряда веществ, оказывающих защитное действие при замораживании эритроцитов человека по данным инфракрасных спектров поглощения. Л., 1968, с. 108.
*Сисакян Н. М.* Роль фосфора в процессе сахаронакопления у сахарной свеклы. — Биохимия, 1936, т. 1, № 3, с. 301—320.
*Сисакян Н. М.* Направленность ферментативного действия как признак засухоустойчивости культурных растений. 1. Направленность действия ковертазы у засухоустойчивых и незасухоустойчивых сортов пшеницы. — Биохимия, 1937, т. 2, № 4, с. 687—699.
*Сисакян Н. М.* Ферментативная активность протоплазменных структур. М., 1951. 92 с.
*Скопичева В. И.* Влияние кофеина на транспорт сахаров в мышечных волокнах. — Цитология, 1972, т. 14, № 8, с. 997—1002.
*Сорокина З. А.* О состоянии основных неорганических ионов в мышечном волокне. — Цитология, 1964, т. 6, № 2, с. 20—29.
*Сорокина З. А.* Состояние калия, натрия и воды в цитоплазме клеток. Киев, 1978. 211 с.
*Суздальская И. П.* Сорбционные свойства портняжной мышцы лягушки при повышении ее возбудимости. — Цитология, 1959, т. 1, № 2, с. 202—211.
*Суздальская И. П.* Субстанциональные изменения гладкой мышечной ткани желудка лягушки при возбуждении и повреждении. — Цитология, 1960, т. 2, № 6, с. 666—674.
*Суздальская И. П.* Связывание красителей гладкой мышечной тканью желудка лягушки при действии ацетилхолина. — Цитология, 1961, т. 3, № 2, с. 206—209.
*Суздальская И. П.* Опыт применения пропионовых красителей для исследования субстанциональных изменений мышечной ткани. — Цитология, 1963, т. 5, № 1, 109—112.
*Сырников Ю. П.* К вопросу о термодинамических процессах в живой системе

и о роли воды в этих процессах. — В кн.: Структура и роль воды в живом организме. 1966, с. 58—65.
*Талмуд Д. Л.* Структурные превращения белковых молекул. — В кн.: Совещание по белку: Сб. докл. М.; Л., 1948, с. 18—39.
*Тимофеева С. А.* Изменения витального окрашивания коры головного мозга мышей при действии звука. — В кн.: Вопросы цитологии и протистологии. М.; Л., 1960, с. 70—72.
*Трифонова А. Н.* Рибонуклеиновая кислота при обратимом повреждении ткани. — Докл. АН СССР, 1948, т. 61, № 5, с. 917—920.
*Трифонова А. Н.* Связывание красителя фиксированной мышцей в зависимости от ее прижизненного состояния. — Докл. АН СССР, 1952а, т. 85, № 4, с. 941—944.
*Трифонова А. Н.* Обмен веществ при повышении общей жизнестойкости. — Докл. АН СССР, 1952б, т. 86, № 1, с. 201—204.
*Трифонова А. Н., Тихомиров Б. М.* Физиологическое обоснование различного состояния цыплят нормальной и пониженной жизненности. — Докл. АН СССР, 1952, т. 85, № 5, с. 1185—1188.
*Трошин А. С.* О распределении воды и хлора между дрожжевыми клетками и средой. — Биохимия, 1948, т. 13, № 3, с. 253—257.
*Трошин А. С.* Распределение веществ между клеткой и средой. 2. Распределение галактозы между эритроцитами кролика и окружающей равновесной жидкостью. — Бюл. эксперим. биол. мед., 1951а, т. 31, № 4, с. 285—289.
*Трошин А. С.* О распределении сахаров между клетками и окружающей их средой. — Бюл. эксперим. биол. мед., 1951б, т. 34, № 1, с. 59.
*Трошин А. С.* О распределении сахаров между клетками и окружающей их равновесной жидкостью. — Биохимия, 1951в, т. 16, № 2, с. 164—170.
*Трошин А. С.* Распределение аланина между мышцами лягушки и окружающей равновесной жидкостью. — Бюл. эксперим. биол. мед., 1951г, т. 33, № 9, с. 228—231.
*Трошин А. С.* Распределение витальных красителей между мышцами лягушки и окружающим раствором. — Бюл. эксперим. биол. мед., 1951д, т. 32, № 8, с. 162—167.
*Трошин А. С.* Распределение креатинина между мышцами лягушки и окружающей их средой. — Бюл. эксперим. биол. мед., 1952, т. 34, № 1, с. 59—63.
*Трошин А. С.* Роль сорбции в явлениях клеточной проницаемости: Автореф. дис. . . . докт. биол. наук. 1953а. 20 с. (ЛГУ).
*Трошин А. С.* О регуляции содержания воды в протоплазме. — Тр. Зоол. ин-та АН СССР, 1953б, т. 13, с. 420—433.
*Трошин А. С.* Распределение мочевины между икроножными мышцами лягушки и средой. — Биохимия, 1954, т. 19, № 4, с. 400—406.
*Трошин А. С.* Проблема клеточной проницаемости. М.; Л., 1956. 474 с.
*Трошин А. С.* О связанном и свободном натрии в скелетных мышцах лягушки. — Биофизика, 1957а, т. 2, вып. 5, с. 617—627.
*(Трошин А. С.) Troshin A. S.* The present state of the problem of cell permeability. — In: Contribution to VI Vsesoyus. s'yezd anatomov, gistologov, embriologov. Kiyev, 1957б, p. 540—541.
*Трошин А. С.* О свободных и связанных натрии и калии в скелетных мышцах лягушек. — В кн.: Тез. докл. науч. сессии Ин-та цитол. АН СССР. М.; Л., 1958а, с. 28.
*(Трошин А. С.) Troshin A. S.* Das Problem der Zellpermeabilität. Jena, 1958б. 408 S.
*Трошин А. С.* К вопросу о состоянии калия в скелетных мышцах лягушки. — В кн.: Вопросы цитологии и общей физиологии. М.; Л., 1960, с. 333—349.
*Трошин А. С.* Сорбционные свойства протоплазмы и их роль в клеточной проницаемости. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 45—53.
*(Трошин А. С.) Troshin A. S.* Problems of cell permeability. London, 1966. 550 p.
*Трошин А. С.* Проницаемость мышечных волокон лягушки для неэлектролитов. — Изв. АН СССР. Сер. биол., 1971, № 1, с. 5—12.
*Трошин А. С., Писарева Л. Н.* О свободном и связанном натрии в скелетных

мышцах лягушки. — В кн.: Науч. сессия Ин-та цитологии АН СССР. Л., 1958, с. 28—30.
*Трошин А. С., Левин С. В., Комиссарчик Я. Ю., Пассова Р. Б., Шапиро Е. А., Семеньков П. Г.* Роль сорбции в проницаемости мышечного волокна для органических ионов. — В кн.: Материалы II съезда Всесоюз. физиол. о-ва. Л., 1970, с. 66—67.
*Трошина В. П.* Некоторые данные о стадии усиленного гранулообразования. — Архив анатом., гистол. эмбриол., 1956, т. 33, № 4, с. 69—74.
*Трошина В. П.* Функциональное состояние изолированных тканей при температуре, близкой к нулю. — Вестн. ЛГУ, 1957, № 3. Сер. биол., вып. 1, с. 111—120.
*Трошина В. П.* Распределение активного красителя проционового ярко-красного между мышечной тканью и средой. — Цитология, 1965, т. 7, № 4, с. 562—666.
*Тумерман Л. А.* О роли электронно-возбужденных состояний в биологических процессах. — В кн.: Физико-химические и структурные основы биологических явлений. М., 1960, с. 84—106.
*Уголев А. М.* Мембранное пищеварение. М., 1972. 358 с.
*Уткина О. Т.* Гемолиз как повреждение протоплазмы и механизм защитного действия антигемолитиков: Тез. дис. . . . канд. биол. наук. Л., 1939. 2 с. (ЛГУ).
*Ушаков Б. П.* Влияние раздражения на витальную окраску нервных клеток спинномозгового узла лягушки. — Учен. зап. ЛГУ, 1949, № 99, с. 114—123.
*Ушаков Б. П.* Изменение сорбционных свойств нерва краба *Hyas araneus* при возбуждении. — Докл. АН СССР, 1950, т. 8, № 1, с. 205—208.
*Ушаков Б. П.* Парабиоз поперечнополосатой мышечной ткани. — Науч. бюл. ЛГУ, 1951, № 29, с. 34—35.
*Ушаков Б. П.* Парабиоз мышцы и проблема соотношения функциональных и субстанциональных изменений при возбуждении. — Усп. соврем. биол., 1954, т. 38, № 3, с. 294—318.
*Ушаков Б. П.* Исследование теплоустойчивости мускулатуры пойкилотермных животных в связи с условиями существования вида: Автореф. дис. . . . канд. биол. наук. Л., 1955. 16 с. (ЗИН).
*Ушаков Б. П.* Теплоустойчивость клеточных белков холоднокровных животных в связи с видовым приспособлением к температурным условиям существования. — Журн. общ. биол., 1956, т. 17, № 2, с. 154—160.
*Ушаков Б. П.* О механизме адаптации клеток животных. — Цитология, 1959а, т. 1, № 1, с. 35—47.
*Ушаков Б. П.* Физиология клетки и проблема вида в зоологии. — Цитология, 1956б, т. 1, № 5, с. 541—565.
*Ушаков Б. П.* Теплоустойчивость различных тканей лягушек в связи с температурой их обитания. — В кн.: Вопросы цитологии и протистологии. М.; Л., 1960а, с. 84—99.
*Ушаков Б. П.* Цитофизиологический анализ приспособления рептилий к высоким температурам пустыни. — В кн.: Вопросы цитологии и общей физиологии. М.; Л., 1960б, с. 355—367.
*Федорова Т. А., Коникова А. С.* Содержание свободных аминокислот в некоторых органах и тканях животных. — Докл. АН СССР, 1950, т. 72, № 4, с. 737—739.
*Фридлянд И. Б.* Амидный и полипептидный азот крови и распределение его между эритроцитами и плазмой при экспериментальном скорбуте у морских свинок. — Физиол. журн., 1939, т. 27, с. 244—247.
*Халоимов А. И.* Спектроскопические исследования влияния температуры на характер взаимодействия белка с водой. — В кн.: Молекулярная физика и биофизика водных систем. Л., 1974, с. 115—122.
*Хесин Р. Б.* Биохимия цитоплазмы. М., 1960. 290 с.
*Чухлова Э. А.* Распределение сахаров между портняжными мышцами лягушки и средой различного ионного состава в норме и при действии инсулина. — Цитология, 1968, т. 10, № 10, с. 1306—1312.
*Шапиро Е. А., Гринфельдт М. Г., Левин С. В., Трошин А. С.* Равновесное распределение натрия и калия между средой и глицеринизированными мышечными волокнами лягушки. — Цитология, 1980а, т. 22, № 4, с. 420—426.
*Шапиро Е. А., Гринфельдт М. Г., Левин С. В., Трошин А. С.* Избирательное

связывание натрия и калия глицеринизированными мышечными волокнами лягушки. — Докл. АН СССР, 1980б, т. 252, № 1, с. 251—253.
*Шапиро Е. А., Гринфельдт М. Г., Левин С. В.* Селективное связывание щелочных катионов сократительными белками. — В кн.: I Всесоюз. биофизический съезд. М., 1982, т. 2, с. 37.
*Шляхтер Т. А.* Изменения окраски спинномозговых ганглиев травяной и озерной лягушки при действии высокой температуры. — В кн.: Вопросы цитологии и протистологии. М.; Л., 1960, с. 117—120.
*Штемпель З. С., Трошина В. П.* Обратимость реакции гранулообразования нейтрального красного в зависимости от длительности существования гранул. — Цитология, 1959, т. 1, № 1, с. 105—110.
*Штутина Б. Л.* Обратимость гранулообразования при наркозе. — Архив анатом., гистол. эмбриол., 1939, т. 22, № 1, с. 74—79.
*Щербаков А. П.* Влияние калия на углеводный обмен в листьях табака. — Биохимия, 1938, т. 3, № 4, с. 417—428.
*Энгельгардт В. А., Колотилова А. И.* Условия гликолиза в эритроцитах различных животных. — В кн.: Тр. Физиол. ин-та ЛГУ, 1936, т. 16, с. 3—14.
*Эпштейн Я. А.* Механизм распределения ионов в живых тканях. — Успехи соврем. биол., 1950, т. 29, № 2, с. 273—283.
*Яковлев М. В.* Изучение сорбционных свойств некоторых органов при экспериментальном туберкулезе методом витального окрашивания. 1. Исследование сорбционных свойств коры больших полушарий головного мозга. — Бюл. эксперим. биол. мед., 1958а, т. 45, № 5, с. 17—20.
*Яковлев М. В.* Изучение методом витального окрашивания сорбционных свойств некоторых органов при экспериментальном туберкулезе. 2. Исследование сорбционных свойств скелетной мускулатуры. — Бюл. эксперим. биол. мед., 1958б, т. 45, № 6, с. 49—53.
*Яковлев М. В.* Изучение сорбционных свойств некоторых органов при экспериментальном туберкулезе методом витального окрашивания. 3. Исследование сорбционных свойств селезенки и легких. — Бюл. эксперим. биол. мед., 1958в, т. 45, № 9, с. 71—76.
*Яковлев М. В.* Изучение сорбционных свойств некоторых органов при экспериментальном туберкулезе методом витального окрашивания. 4. Исследование сорбционных свойств ткани почек и надпочечников. — Бюл. эксперим. биол. мед., 1958г, т. 45, № 10, с. 46—50.

*Abbott B. C., Hill A. V., Howarth J. V.* The positive and negative heat production associated with a nerve impulse. — Proc. Roy. Soc. London B, 1958, vol. 148, p. 149—187.
*Abderhalden E.* Zur quantitativen vergleichenden Analyse des Blutes. — Ztschr. physiol. Chem., 1898, Bd 25, S. 65—115.
*Abelson P. H., Duryee W. R.* Radioactive sodium permeability and exchange in frog eggs. — Biol. Bull.., 1949, vol. 96, p. 205—217.
*Adcock E. A.* The permeability of gregarine protozoa from the gut of the mealworm. — J. Exp. Biol., 1940, vol. 17, p. 449—463.
*Adrian R. H.* The effect of internal and external potassium concentration on the membrane potential of frog muscles. — J. Physiol., 1956, vol. 133, p. 631—658.
*Adrian R. H., Slayman C. L.* Membrane potential and conductance during transport of sodium, potasium and rubidium in frog muscle. — J. Physiol., 1966, vol. 184, p. 970—1014.
*Aebi H.* Elektrolyt-Akkumulierung und Osmoregulation in Gewebsshnitten. — Helv. physiol. pharmacol. acta, 1953, vol. 11, p. 96—121.
*Allen W. R., Hamilton N., Hamilton R.* Insulin and growth factors stimulate rapid posttranslational changes in glucose transport in ovarian granulosa cells. — J. Cell. Physiol., 1981, vol. 108, p. 15—24.
*Allfrey V. G., Mirsky A. E.* Amino acid transport into the cell nucleus and reactions governing nuclear protein synthesis. — In: Symposium on protein biosynthesis. London, 1960, p. 49—81.
*Allfrey V. G., Mendt R., Hopkins J. W., Mirsky A. E.* Sodium dependent «transport

reactions» in the cell nucleus and their role in protein and nucleic acid synthesis. — Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1961, vol. 47, p. 907—932.
*(Almers W.) Альмерс В.* Воротные токи и движение зарядов в возбудимых мембранах. — В кн.: Мембраны: ионные каналы. М., 1981, с. 129—236.
*Alvarez-Leefmans F. L., Rink T. J., Tsien R. Y.* Free calcium ions in neurones of Helix aspersia measured with ion-selective micro-electrodes. — J. Physiol., 1981, vol. 315, p. 531—548.
*(Armstrong K.) Армстронг К.* Ионные поры, ворота и воротные токи. — В кн.: Мембраны: ионные каналы. М., 1981, с. 98—128.
*Arnett V., Wilde W. S.* Potassium and water changes in excised nerve on stimulation. — J. Neurophysiol., 1941, vol. 4, p. 572—577.
*Ashkenaz E.* The release of calcium from muscle on stimulation by ultraviolet radiation. — J. Cell. Comp. Physiol., 1938, vol. 12, p. 139—142.
*Averdunk R.* Early changes of «leakflux» and the cation content of lymphocytes by concanavalin A. — Biochem. Biophys. Res. Communs, 1976, vol. 70, p. 101—109.
*Bader J. P., Okazaki T., Brown N. R.* Sodium and rubidium uptake in cells transported by Rous sarcoma virus. — J. Cell. Physiol., 1981, vol. 106, p. 235—244.
*Baird S. L., Karreman G., Mueller H., Szent-Györgyi A.* Ionic semi-permeability as a bulk property. — Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1957, vol. 43, p. 705—708.
*Baker P. F., Willis J. S.* On the number of sodium pumping sites in cell membranes. — Biochim. biophys. acta, 1969, vol. 183, p. 646—649.
*Baker N., Bland W. H., Hart P.* Concentrations of K and Na in skeletal muscle of mice with a hereditary myopathy. — Amer. J. Physiol., 1958, vol. 193, p. 530—533.
*Baker P. F., Blaustein M. P., Hodgkin A. L., Steinhardt R. A.* The influence of calcium on sodium efflux in squid axons. — J. Physiol., 1969, vol. 200, p. 431—458.
*Banerjee S. P., Bosmann H. B., Morgan H. R.* Ontogenic transformation of chick-embryo fibroblasts by Rous sarcoma virus alters rubidium uptake and ouabain binding. — Exp. Cell Res., 1977, vol. 104, p. 111—117.
*Bannai S., Ishii T.* Transport of cystine and cysteine and cell grows in cultured human diploid fibroblasti effect of glutomate and homocysteate. — J. Cell. Physiol., 1982, vol. 112, p. 265—272.
*Barclay J. A., Hamley E. J., Houghton H.* The inulin,sucrose, chloride and sodium space of the isolated perfused rat heard. — J. Physiol., 1959, vol. 149, p. 15P—16P.
*Bass R., Saltman P.* The accumulation of iron by rat liver cell suspensions. — Exp. Cell Res., 1959, vol. 18, p. 560—572.
*Beauge L. A., Sjodin R. A.* Transport of caesium in frog muscle. — J. Physiol., 1968, vol. 194, p. 105—123.
*Beauge L., Di Polo R., Osses L., Barnola F., Campos M.* A ($Ca^{2+}$, $Mg^{2+}$)-ATPase activity in plasma membrane fragments isolated from squid nerves. — Biochim. biophys. acta, 1981, vol. 644, p. 147—152.
*Beck L. V., Shapiro H.* Permeability of germinal vesicle of the starfish egg to water. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1936, vol. 34, p. 170—172.
*Belda W. H.* Permeability of Pelomyxa for water. — Salesianum, 1943, vol. 38, p. 17—24.
*Belton P. S., Jackson R. R., Packer K. J.* Pulsed NMR studies of water in striated muscle. 1. Transverse nuclear spin-relaxation times and freezing effects. — Biochim. biophys. acta, 1972, vol. 286, p. 16—25.
*Belton P. S., Packer K. J., Sellwood T. C.* Pulsed NMR studies of water in striated muscle. 2. Spin-lattice relaxation times and the dynamics of the nonfreezing fraction of water. — Biochim. biophys. acta, 1973, vol. 304, p. 50—64.
*Bernstein R. E.* Some factors affecting glucose utilisation and sodium exchanges in human red cells. — S. Afr. J. Med. Sci., 1953, vol. 18, p. 31.
*Bernstein R. E.* K and Na balance in mammalian red cells. — Science, 1954, vol. 120, p. 459—460.
*Bersin T.* Die Steurung der Durshlässigkat von Zell-Grenzflüchen. — Chem. Lab. Betr., 1953, Bd 4, S. 420—426.

*Berwick M. C.* The effect of anaesthetics on calcium release. — J. Cell. Comp. Physiol., 1951, vol. 38, p. 95—107.
*Bhattacharya G.* Influence of ions on the uptake of glucose and on the effect of insulin on it by rat diaphragm. — Nature, 1959, vol. 183, p. 324—325.
*Bianchi C. P.* The effect of caffeine on radiocalcium movement in frog sartorius. — J. Gen. Physiol., 1961, vol. 44, p. 845—858.
*Bianchi C. P., Shanes A. M.* Surface bound calcium in muscle and tendon. — Anat. Rec., 1958, vol. 132, p. 413—414.
*Bianchi C. P., Shanes A. M.* Calcium influx in skeletal muscle at rest, during activity and during potassum contracture. — J. Gen. Physiol., 1959, vol. 42, p. 803—815.
*Bianchi C. P., Shanes A. M.* The effect of the ionic milieu on the emergence of radiocalcium from tendon and from sartorius muscle. — J. Cell. Comp. Physiol., 1960, vol. 56, p. 67—76.
*Bican P., Dobry E.* Transport of some sugars into red blood cells treated with cryoprotective agents. — Cryobiology, 1969, vol. 6, N 2, p. 133—135.
*Blaustein M. P.* The interrelationship between sodium and calcium fluxes across cell membranes. — Rev. Physiol., Biochem. Pharmacol., 1974, vol. 70, p. 33—82.
*Blaustein M. P., Hodgkin A. L.* The effect of cyanide on the efflux of calcium from squid axons. — J. Physiol., 1969, vol. 200, p. 497—527.
*Blaustein M. P., Nelson M. T.* Sodium-calcium exchange: its role in the regulation of cell calcium. — In: Membrane transport of calcium. London, 1982, p. 217—236.
*Blum J. J.* Effects of cycloheximide and actinomycin D on the amino acid transport system of tetrahymena. — J. Cell. Physiol., 1982, vol. 111, N 1, p. 104—110.
*Boatman J. B., Pisarcik P. A., Rabinovitz M. J.* Tissue slice water and electrolyte metabolism of adult cats during cold exposure. — Amer. J. Physiol., 1960, vol. 199, p. 256—260.
*Bolingbroke V. E., Maizels M.* Calcium ions and the permeability of human erythrocytes. — J. Physiol., 1959, vol. 149, p. 563—568.
*Bolingbroke V. E., Harris E. J., Sjodin R. A.* Rubidium and caesium entry and cation interaction in frog skeletal muscle. — J. Physiol., 1961, vol. 157, p. 289—305.
*Born G. V., Bülbring E.* The movement of potassium between smooth muscle and surrounding fluid. — J. Physiol., 1956, vol. 131, p. 690—703.
*Born G. V. K., Gillson R. E.* The uptake of 5-hydroxytryptamine by blood platelets. — J. Physiol., 1957, vol. 137, p. 82—83P.
*Born G. V. K., Gillson R. E.* The effect of 2,4-dinitrophenol and potassium on the uptake of 5-hydroxytryptamine by platelets. — J. Physiol., 1958, vol. 141, p. 39P.
*Borsook H.* Protein turnover and incorporation of labeled amino acids into tissue proteins in vivo and in vitro. — Physiol. Revs, 1950, vol. 30, p. 206—219.
*Boyle P. J., Conway E. J.* Potassium accomulation in muscle and associated changes. — J. Physiol., 1941, vol. 100, p. 1—63.
*Boyle P. J., Conway E. J., Kane P., O'Reilly.* Volume of interfibre spaces in frog muscle and the calculation of concentrations in the fibre water. — J. Physiol., 1941, vol. 99, p. 401—414.
*Bozler E.* Ostomic effects and diffusion of nonelectrolytes in muscle. — Amer. J. Physiol., 1959, vol. 197, N 3, p. 305—510.
*Bozler E.* Distribution of non-electrolytes in muscle. — Amer J. Physiol., 1961a, vol. 200, p. 651—655.
*Bozler E.* Electrolytes and osmotic balance of muscle in solutions of nonelectrolytes. — Amer. J. Physiol., 1961b, vol. 200, p. 656—657.
*Bozler E., Lavine D.* Permeability of smooth muscle. — Amer J. Physiol., 1958, vol. 195, N 1, p. 45—49.
*Bozler E., Calvin M. E., Watson D. W.* Exchange of electrolytes in smooth muscle. — Amer. J. Physiol., 1958, vol. 195, p. 38—44.
*Brahm J.* Diffusional water permeability of human erythrocytes and their ghosts. — J. Gen. Physiol., 1982, vol. 79, N 5, p. 791—820.

*Briner G. P., Simon S. E., Shaw F. H.* The distribution of inorganic phosphate in amphibian muscle. — J. Gen. Physiol., 1958, vol. 41, p. 755—766.
*Briner G. P., Simon S. E., Frater R., Tasker P.* A comparsion of ion shifts with adenosine triphosphate and creatine phosphate levels in muscle. — Biochim., biophys. acta, 1959, vol. 35, p. 485—495.
*Brokaw A.* Renal hypertrophy and polydipsia in potassium deficient rats. — Amer. J. Physiol., 1953, vol. 172, p. 333—346.
*Brooks S. C.* The permeability of erythrocytes to deuterium oxide heavy water. — J. Cell. Comp. Physiol., 1935, vol. 7, p. 163—167.
*Brooks S. C.* Selective accumulation with reference to ion exchange by the protoplasm. — Trans. Faraday Soc., 1937, vol. 33, p. 1002—1006.
*Brooks S. C., Chambers E. L.* The penetration of radioactive phosphate into marine eggs. — Biol. Bull., 1954, vol. 106, p. 279—296.
*Broome J. D., Opie M. D.* The movement of electrolytes and of water in surviving tissue of the liver. — J. Exp. Med., 1960, vol. 112, p. 491—508.
*Brown R.* Protoplast surface enzymes and absorption of sugar. — Intern. Rev. Cytol., 1952, vol. 1, p. 107—118.
*Brues A. M., Masters C. M.* The permeability of normal and malignant cells to water. — Amer. J. Cancer, 1936, vol. 28, p. 324—333.
*Bungenberg de Jong H. G.* Complex colloid systems. — In: Colloid science. New York; Amsterdam, 1949a, vol. 2, p. 335—432.
*Bungenberg de Jong H. G.* Crystallisation—coacervation—flocculation. — In: Colloid science. New York; Amsterdam, 1949b, vol. 2, p. 238—258.
*Burck H. C.* Tissue slices, incubation fluid, electrolyte content and water balance. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 579—585.
*Burger E. H.* Intracellular calcium in mineralizing tissues. — In: International cell biology, 1980. New York etc., 1981, p. 957—965.
*Burger M., Hejmova L., Kleinzeller A.* Transport of some mono- and disaccharides into yeast cells. — J. Biochem., 1959, vol. 71, p. 233—242.
*Cabantchik Z. J., Rothstein A.* Membrane proteins related to anion permeability of human red blood cells. — J. Membrane Biol., 1974a, vol. 15, p. 207—226.
*Cabantchik Z. J., Rothstein A.* Membrane proteins related to anion permeability of human red blood cells. 2. Effects of proteolytic enzymes on disulfonic stibbenc sites of surface proteins. — J. Membrane Biol., 1974b, vol. 15, p. 227—248.
*Caldwell P. C.* The phosphorus metabolism of squid axons and its relationship to the active transport of sodium. — J. Physiol., 1960, vol. 152, p. 545—560.
*Caldwell P. C., Keynes R. D.* The permeability of the squid giant axon to radioactive potassium and chloride ions. — J. Physiol., 1960, vol. 154, p. 177—189.
*Caldwell P. C., Hodgkin A. L., Keynes R. D., Shaw T. J.* The effects of injecting «energy rich» phosphate compounds on the active transport of ions in the giant axons of *Loligo*. — J. Physiol., 1960, vol. 152, p. 561—590.
*Cannan R. K., Levy M.* The chemistry of amino acids and proteins. — Annu. Rev. Biochem., 1950, vol. 19, p. 125—148.
*Carey M. J., Conway E. J.* Comparsion of various media for immersing frog sartorii at room temperature, and evidence for the regional distribution of fibre Na. — J. Physiol., 1954, vol. 125, p. 232—250.
*Carey M. J., Conway E. J., Kernan R. P.* Secretion of sodium ions by the frog's sartorius. — J. Physiol., 1959, vol. 148, p. 51—82.
*Carr C. W.* Determination of ionic activity in protein solutions with collodion membrane electrodes. — In: Electrochemistry in biology and medicine. New York, 1955, p. 266—283.
*Chambers R., Höfler K.* Micrurgical studies the tonoplast of *Allium cepa*. — Protoplasma, 1931, vol. 12, p. 338—381.
*Chambers R., Kao G. Y.* Micro-injection of $CaCl_2$ into the giant nerve axon of the squid. — Biol. Bull., 1950, vol. 99, p. 344.
*Chambers R., Kao G. Y.* The effect of electrolytes on the physical state of the nerve axon of the squid and of stentor, a protozoon. — Exp. Cell Res., 1952, vol. 3, p. 564—573.

*Chambers E. L., White W. E.* The accumulation of phosphate by fertilised sea urchin eggs. — Biol. Bull., 1954, vol. 106, p. 297—307.
*Chambers E. L., White W. E., Jeung N., Brooks S. C.* Penetration and effects of low temperature and cyanide on penetration of radioactive potassium into eggs of *Strongylocentrotus purpuratus* and *Arbacia punctulata*. — Biol. Bull., 1948, vol. 95, p. 252—253.
*Chaudry I. H., Gold M. K.* Effect of extrernally addes ATP on glucose uptake by isolated rat soleus muscle. — Biochim. biophys. acta, 1970, vol. 196, N 2, p. 327—335.
*Cheesman D. F., Whitehead A.* Possible role in contraction of structurally bound phosphate of muscle. — Nature, 1969, vol. 221, p. 736—739.
*Cheung R. K., Grinstein S., Douch H. M., Gelfand E. M.* Volume regulation by human lymphocytes: characterisation of the tonic basis for regulatory volume decrease. — J. Cell. Physiol., 1982, vol. 112, p. 189—196.
*Christensen H. N.* Reactive sites and biological transport. — Adv. Protein Chem., 1960, vol. 15, p. 239—314.
*Cirillo V. P.* The transport of non-fermentable sugars across the yeast cell membrane. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 343—351.
*Clarkson E. M.* Adenosine and sodium transfer in stored human erythrocytes. — J. Physiol., 1956, vol. 131, p. 34—35.
*Cohen L. B.* Changes in neuron structure during action potential propagation and synaptic transmission. — Physiol. Revs, 1973, vol. 53, p. 343—418.
*Cohen L. B., Keynes R. D.* Changes in light scattering associated with the action potencial in crab nerve. — J. Physiol., 1971, vol. 212, p. 259—275.
*Cohen G., Mond J.* Bacterial permeases. — Bacteriol. Revs, 1957, vol. 21, p. 169—194.
*Cohen L. B., Keynes R. D., Hille B.* Light scattering and birefringence changes during nerve activity. — Nature, 1968, vol. 218, p. 438—441.
*Cohen L. B., Keynes R. D., Landowne D.* Changes in light scattering that accompany the action potential in squid giant axons: potential-dependent components. — J. Physiol., 1972a, vol. 224, p. 701—725.
*Cohen L. B., Keynes R. D., Landowne D.* Changes in axon light scattering that accompany the action potential: current-dependent components. — J. Physiol., 1972b, vol. 224, p. 727—752.
*Cohn W., Cohn E. F.* Permeability of red corpuscles of the dog to sodium ion. — Proc. Soc. Exp. Biol., Med., 1939, vol. 41, p. 445—449.
*Collander R.* Permeability studies on luminous bacteria. — Protoplasma, 1956, vol. 46, p. 123—142.
*Conn H. L., Wood J. C.* Studies on kinetics and mechanisms of potassium transfer in vivo skeletal muscle. — J. Clin. Invest., 1957, vol. 36, p. 879—880.
*Conway E. J.* Some aspects of ion transport through membranes. Active transport and secretion. — In: Symp. Soc. Exp. Biol., London, 1954, vol. 8, p. 297—322.
*Conway E. J.* Evidence for a redox pump in active transport of cations. — Intern. Rev. Cytol., 1955, vol. 4, p. 377—396.
*Conway E. J.* Nature and significance of concentration relations of potassium and sodium ions in skeletal muscle. — Physiol. Revs, 1957, vol. 37, p. 84—132.
*Conway E. J.* Principles underlying the exchanges of K and Na ions across cell membranes. — J. Gen. Physiol., 1960a, vol. 43, N 5, pt. 2, p. 17—41.
*Conway E. J.* Critical energy barriers to active transport in muscles and the redox pump theory. — In: Regulation of the inorganic ion content of cells: CIBA foundation study group. Bruxelle, 1960b, vol. 5, p 2—20.
*Conway E. J., Beary M. E.* Active transport of magnesium. — Nature, 1956, vol. 178, p. 1044.
*Conway E. J., Beary M. E.* Active transport of magnesium across the yeast membrane. — Biochem. J., 1958, vol. 69, p. 275—280.
*Conway E. J., Breun E.* An «ammonia-yeast» and some of its properties. — Biochem. J., 1945, vol. 39, p. 368—371.
*Conway E. J., Carey M. J.* Muscle sodium. — Nature, 1955, vol. 175, p. 773.

*Conway E. J., Duggan P. F.* A cation carrier in the yeast cell wall. — Biochem. J., 1958, vol. 69, p. 265—279.
*Conway E. J., Fitzgerald O.* Diffusion relations of urea, inulin and chloride in some mammalian tissues. — J. Physiol., 1942, vol. 101, p. 86—105.
*Conway E. J., Geoghegan H.* Molecular concentration of kidney cortex slices. — J. Physiol., 1955, vol. 130, p. 438—445.
*Conway E. J., Hingerty D.* The influence of adrenolectomy on muscle constitutents. — J. Biochem., 1946, vol. 40, p. 561.
*Conway E. J., Hingerty D.* Relations between potassium and sodium levels in mammalian muscle and blood plasma. — Biochem. J., 1948, vol. 42, p. 372—376.
*Conway E. J., Hingerty D.* The effects of cortisone, deoxycorticosterone and other steroids on the active transport of sodium and potassium ions in yeast. — Biochem. J., 1953, vol. 55, p. 455—458.
*Conway E. J., Moore P. T.* A sodium yeast and some its properties. — Biochem. J., 1954, vol. 57, p. 523—528.
*Conway E. J., Mullaney M.* The anaerobic secretion of sodium ions from skeletal muscle. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 117—130.
*Conway E. J., Fitzgerald O., MacDonald T. C.* Potassium accumulation in the proximal convoluten tubules of the frogs kidney. — J. Gen. Physiol., 1946, vol. 29, p. 305—334.
*Conway E. J., Brady T. G., Carton E.* Biological production of acid and alkali. 2. A redox theory for the process in yeast with application to the production of gastric acidity. — Biochem. J., 1950, vol. 47, p. 369—374.
*Conway E. J., Ryan H., Carton E.* Active transport of sodium ions from the yeast cell. — Biochem. J., 1954, vol. 58, p. 158—167.
*Conway E. J., Kernan R. P., Zadunaisky I. A.* The sodium pump in skeletal muscle in relation to energy barriers. — J. Physiol., 1961, vol. 155, p. 263—279.
*Cope F. W.* A theory of ion transport across cell surface by a process analogous to electron transport across liquid-solid interfaces. — Bull. Math. Biophys., 1965, vol. 27, p. 99—109.
*Cope F. W.* NMR evidence for complexing of Na in muscle, kidney and brain. Relation of cellular complexing of Na to water structure and to transport kinetics. — J. Gen. Physiol., 1967a, vol. 50, p. 1353—1375.
*Cope F. W.* A non-equilibrium thermodynamic theory of leakodge of complexed $Na^+$ from muscle NMR evidence that the non-complexed fraction of muscle $Na^+$ is intravacuolar rather then extracellular. — Bull. Math. Biophys., 1967b, vol. 29, p. 691—704.
*Cope F. W.* Complexing of Na in myelinated nerve by NMR. — Physiol. Chem. Phys., 1970a, vol. 2, p. 545—559.
*Cope F. W.* Spin-echo nuclear magnetic resonance evidence for complexing of sodium ions in muscle, brain and kidney. — Biophys. J., 1970b, vol. 10, p. 843—856.
*Cope F. W.* A primer of water structuring and cation association in cells. 1. Introduction: the big picture. — Physiol. Chem. Phys., 1976a, vol. 8, p. 479—483.
*Cope F. W.* A primer of water structuring and cation association in cells. 2. Historical notes, present status and future directions. — Physiol. Chem. Phys., 1976b, vol. 8, p. 569—574.
*Cope F. W.* Solid state physical theory of nerve impulse conduction: elovich kinetics of axon repolarization current. — Physiol. Chem. Phys., 1977a, vol. 9, p. 383—387.
*Cope F. W.* Solid state theory of competitive diffusion of associated $Na^+$ and $K^+$ in cells by free cation and vacancy mechanisms with application to nerve. — Physiol. Chem. Phys., 1977b, vol. 9, p. 389—398.
*Cope F. W.* Pathology of structured water and associated cations in cells (the tissue damage syndrome) and its medical treatment. — Physiol. Chem. Phys., 1977c, vol. 9, p. 547—553.
*Cope F. W.* Solid state physical replacement of Hodgkin—Huxley theory. Phase transformation kinetics of axonal potassium conductance. — Physiol. Chem. Phys., 1977d, vol. 9, p. 155—160.

*Cope F. W., Damadian R.* Cell potassium by $^{39}K$ spin echo nuclear magnetic resonance. — Nature, 1970, vol. 228, p. 76—77.
*Cope F. W., Damadian R.* Biological ion exchanger resins. Evidence for potassium association with fixed charges in muscle and brain by pulsed nuclear magnetic resonance of $^{39}K$. — Physiol. Chem. Phys., 1974, vol. 6, p. 17—30.
*Cori G., Closs J., Cori C.* Fermentable sugar in heart and skeletal muscle. — J. Biol. Chem., 1933, vol. 103, p. 13—24.
*Cort J. H., Kleinzeller A.* The effect of denervation. Pituitrin and varied cation concentration gradients on the transport of cations and water in kidney slices. — J. Physiol., 1956, vol. 133, p. 287—300.
*Cort J. H., Kleinzeller A.* Transport of alkali cations by kidney cortex slices. — Biochim. biophys. acta, 1957, vol. 23, p. 321—326.
*Cort J. H., Kleinzeller A.* The effect of temperature on the transport of sodium and potassium by kidney cortex. — J. Physiol., 1958, vol. 142, p. 208—218.
*Cosmos E., Harris E. J.* In vitro studies of the gain and exchange of calcium in frog skeletal muscle. — J. Gen. Physiol., 1961, vol. 44, p. 1121—1130.
*Cotlove E* Inulin and chloride space in muscle. — Fed. Proc., 1952, vol. 11, p. 28.
*Cotlove E.* Mechanism and extent of distribution of inulin and sucrose in chloride space of tissues. — Amer. J. Physiol., 1954, vol. 176, p. 393—410.
*Cowan S. L.* The action of potassium and other ions on the injury potential and action current in Maja nerve. — Proc. Roy. Soc. London B, 1934, vol. 115, p. 216—260.
*Cowie D. B., McClure F. T.* Metabolic pools and the synthesis of macromolecules. — Biochim. biophys. acta, 1959, vol. 31, p. 236—246.
*Cowie D. B., Roberts R. B., Roberts J. Z.* Potassium metabolism in *Escherichia coli*. 1. Permeability to sodium and potassium ions. — J. Cell. Comp. Physiol., 1949, vol. 34, p. 243—257.
*Crafts A. S.* Phloem anatomy, exudation and transport of organic nutrients in cucurbits. — Plant Physiol., 1932, vol. 7, p. 183—225.
*Crane R. K., Field R. A., Cori C. F.* Studies of tissue permeability. 1. The penetration of sugars into the Ehrlich ascits tumor cells. — J. Biol. Chem., 1957, vol. 224, p. 649—662.
*Cheese R., Northover J.* Maintenance of isolated diaphragm with normal sodium content. — J. Physiol., 1961, vol. 155, p. 343—357.
*Creese R., Hashish S. E., Scholes N. W.* Potassium movements in contracting diaphragm muscle. — J. Physiol., 1958a, vol. 143, p. 307—324.
*Gresse R, D'Silva J. L., Northover J.* Effect of insulin of sodium in muscle. — Nature, 1958b, vol. 190, p. 1278—1292.
*Dahl J. L., Hokin L.* The sodium-potassium adenosintriphosphatase. — Annu. Rev. Biochem., 1974, vol. 43, p. 327—356.
*Damadian R., Cope F. W.* Potassium nuclear magnetic resonance relaxations in muscle and brain and in normal *E. coli* and a potassium transport mutant. — Physiol. Chem. Phys., 1973, vol. 5, p. 511—514.
*Damadian R., Cope F. W.* NMR in cancer. 5. Electronic diagnosis of cancer by potassium ($^{39}K$) nuclear magnetic resonance: spin signatures and $t_1$ beat paterns. — Physiol. Chem. Phys., 1974, vol. 6, p. 309—322.
*Danowski T. S.* The transport of potassium across the human blood cell membrane. — J. Biol. Chem., 1941, vol. 139, p. 693—705.
*Danty J., Krnjevic K.* The rate of exchange of $Na^{24}$ in cat nerves. — J. Physiol., 1955, vol. 128, p. 489—503.
*Davies R. E., Keynes R. D.* A coupled sodium-potassium pump. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 336—340.
*Dawkins O., Bohr D. F.* Sodium and potassium movement in the excised rat aorta. — Amer. J. Physiol., 1960, vol. 199, p. 28—30.
*Dean R. B.* Theories of electrolyte equilibrium in muscle. — Biol. Symp., 1941, vol. 3, p. 331—348.
*Dee E., Kernan R. P.* Energetics of sodium transport in *Rana pipiens*. — J. Physiol., 1963, vol. 165, p. 550—558.
*Dervichian D. G.* Structure et permeabilité de la membrane cellulare. — In: Problems d'ultrastructure et de functions cellulares. Paris, 1955, p. 23—43.

*Desmedt J. E.* Electrical activity and intracellular sodium concentration in frog muscle. — J. Physiol., 1953, vol. 121, p. 191—205.
*Diamond J. M., Solomon A. K.* Intracellular potassium compartments in *Nitella axillaris*. — J. Gen. Physiol., 1959, vol. 42, p. 1105—1121.
*Dick D. A. T., Lowenstein L. M.* Osmotic equilibria in human erythrocytes studied by immersion refractometry. — Proc. Roy. Soc. London B, 1958, vol. 148, p. 241—256.
*Dirken M. N., Moor H. W.* The rate of gas exchange between blood cells and serum. — J. Physiol., 1931, vol. 73, p. 349—360.
*Dozier J. C., Diedrich D. F., Turko S. J.* The hexose transport system in the human K-562 chronic myelogenous leukemia-derived cells. — J. Cell. Physiol., 1981, vol. 108, p. 77—82.
*Dubuisson M.* Sur la repartition des ions dans le muscle strite. — Arch. Intern. Physiol. Biochim., 1942, vol. 52, p. 439—463.
*Dunham E. T., Glynn I. M.* Adenosinetriphosphatase activity and the active movements of alkali metal ions. — J. Physiol., 1961, vol. 156, p. 274—293.
*Dydynska M., Harris E. J.* Consumption of high-energy phosphates during active sodium and potassium interchange in frog muscle. — J. Physiol., 1966, vol. 182, p. 92—109.
*Ebashi F., Ebashi S.* Removal of calcium and relaxation in actomyosin systems. — Nature, 1962, vol. 194, p. 378—379.
*Ebashi S., Lipmann F.* ATP-linked concentration of Ca ions in a particulate fraction of rabbit muscle. — J. Cell Biol., 1962, vol. 14, p. 389—400.
*Eddy A. A., Hinshelwood C.* The utilisation of potassium by bact. *Lactis aerogenes*. — Proc. Roy. Soc. London B, 1950, vol. 136, p. 544—562.
*Eddy A. A., Carroll T. C. N., Danby C. J., Hinshelwood C.* Alkalimetal ions in the metabolism of bact. *Lactis aerogenes*. 1. Experiments in the uptake of radioactive potassium,rubidium and phosphorus. — Proc. Roy. Soc. London B, 1951, vol. 138, p. 219—228.
*Edelmann L.* Electron microscopic demonstration of potassium binding sites in muscle. — In: International cell biology, 1980. New York etc., 1981, p. 941—948.
*Edwards C., Harris E. J.* Factors influencing the sodium movement in frog muscle with a discussion of the mechanism of sodium movement. — J. Physiol., 1957, vol. 135, p. 567—580.
*Edwards C., Harris E. J., Nichie K.* The exchange of frog muscle $Na^+$ and $K^+$ in the presence of the anions $Br^-$, $NO_3^-$, $I_i^-$ and $CNS^-$. — J. Physiol., 1957, vol. 135, p. 560—566.
*Eggleton P. H.* The diffusion of creatine and urea through muscle. — J. Physiol., 1930, vol. 70, p. 294—300.
*Eichelberger L., Bibler W. G.* Water and electrolyte content of normal and hydronephrotic kidneys. — J. Biol. Chem., 1940, vol. 132, p. 645—656.
*Eichhorn J., Halkerston J. D. K., Hechter O.* Effect of ACTH on permeability of adrenal-cells to sugar. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1960, vol. 103, p. 515.
*Eichhorn J., Scullu E., Halkerston J. D. K., Hechter O.* Effect of ACTH and insulin on ATB accomulation in diaphragm muscle and adrenal in vivo. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1961, vol. 106, p. 153—157.
*Eilam J., Szydel N.* Calcium transport and cellular distribution in quiescent and serum stimulated primary cultures of bone cells and skin fibroblasts. — J. Cell. Physiol., 1981, vol. 106, p. 225—234.
*Eilam J., Ariel M., Grossowicz A.* Effect of insulin on folic acid transport in cultured fibroblasts. — J. Cell. Physiol., 1982, vol. 111, N 2, p. 218—222.
*Eisenman G.* On the elementary atomic origin of equilibrium ionic specificity. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 163—179.
*Eisenman G., Rudin D. D., Casby J. U.* Glass electrode for measuring sodium ion. — Science, 1957, vol. 136, p. 831—834.
*Elliott G. C., Hevesy G.* Turnover of phosphatides. — Acta physiol. scand., 1950, vol. 19, p. 370—391.
*Elsbach P., Schwartz I.* Studies on the sodium and potassium transport in rabbit polymorphonuclear leucocytes. — J. Gen. Physiol., 1959, vol. 42, p. 883—898.

*Endres G., Herget L.* Mineralzusammensetzung der Blutpättchen und weißen Blutkörpeichen. — Ztschr. Biol., 1929, Bd 88, S. 451—464.
*Eppley R. W.* Sodium exclusion and potassium retention by the red marine alga, Porphyra perforata. — J. Gen. Physiol., 1958a, vol. 41, p. 901—911.
*Eppley R. W.* Potassium-dependent sodium extrusion by cells of Porphyra perforata, a red marine alga. — J. Gen. Physiol., 1958b, vol. 42, p. 281—288.
*Ernst E.* Untersuchungen über Muskelkontraktion. 8. Wasserverschiebung als Glundlage der Zuckung mit einem Nachtrag über osmotische Theorie der Kontraktion. — Pflügers Arch., 1928, Bd 220. S. 672—690.
*Ernst E.* Die Muskeltätigkeit. Budapest, 1958. 355 S.
*Ernst E., Hajnal M.* Verteilung und Zushandsform des Kaliums in Muskel. — Acta physiol. Acad. sci. hung., 1959, vol. 26, p. 77—86.
*Euler H. von, Euler U. S. von, Hevesy G.* The effect of excitation on nerve permeability. — Acta physiol. scand., 1946, vol. 12, p. 261—267.
*Fahr G.* Uber den Natrium Gehalt der Skelettmuskeln des Frosches. — Ztschr. Biol., 1909, Bd 52, S. 72—82.
*Fenn W.* Electrolytes in muscle. — Physiol. Revs, 1936, vol. 16, p. 450—487.
*Fenn W. O.* The role of potassium in physiological processes. — Physiol. Revs, 1940,, vol. 20, p. 377—415.
*Fenn W. O.* Sodium and potassium contents of frog muscle after extraction in 50 per cent grycerol. — Proc. Soc. Exp. Biol., 1957, vol. 96, p. 783—785.
*Fenn W. O., Haege L.* The penetration of magnesium into frog muscle. — J. Cell. Comp. Physiol., 1942, vol. 19, p. 37—46.
*Fenn W. O., Gerschman R.* The loss of potassium from frog nerves in anoxia and other conditions. — J. Gen. Physiol., 1950, vol. 38, p. 195—203.
*Fenn W. O., Goettsch M.* Electrolytes in nutritional muscular dystrophy in rabbits. — J. Biol. Chem., 1937, vol. 120, p. 41—50.
*Fenn W. O., Cobb D., Hegnauer A., Marsh B.* Electrolytes in nerve. — Amer. J. Physiol., 1935a, vol. 110, p. 74—96.
*Fenn W., Cobb D., Marsh B.* Sodium and chloride in frog muscle. — Amer. J. Physiol., 1935b, vol. 110, p. 261—272.
*Fisher M., Lindsay D. B.* The action of insulin on the penetration of sugars into the perfused heart. — J. Physiol., 1956, vol. 131, p. 526—541.
*Fisher M., Suer W.* Physicochemical state of protoplasm. — Arch. Pathol., 1938, vol. 25, p. 51—69.
*Fleischman W.* Untersuchungen zur Frage der Permeabilität planzelicher und tirischer Zellmembrane fur Kohlenhydrate. — Pflügers Arch., 1928, Bd 220, S. 448—465.
*Fleming K.* Schutz gesen Permeabilitätsänderung durch Röntgenstrahlen. — Naturwissenschaften, 1956, Bd 43, S. 354.
*Flink E. B., Hastings A. B., Lowry J. K.* Changes in potassium and sodium concentrations in liver slices accompanying incubation in liver. — Amer. J. Physiol., 1950, vol. 163, p. 598—604.
*Flückiger E., Keynes R. D.* The calcium permeability of Loligo axon. — J. Physiol., 1955, vol. 128, p. 41P—42P.
*Flückiger E., Verzar F.* Der Einfluß des Kohlenhydratstoffwechsels auf der Natrium- und Kaliumaustausch des überlenbenden Muskels. — Helv. physiol. pharm. acta, 1954, vol. 12, p. 50—56.
*Folin O., Svedberg A.* Diffusible non-protein constituents of blood and their distribution between plasma and corpuscles. — J. Biol. Chem., 1930, vol. 88, p. 715—728.
*Foulkes E. C., Miller B. F.* The role of potassium in renal transport of p-aminohippurate. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 559—565.
*Frater R., Simon S. E., Shaw F. H.* Muscle: a three phase system. The partiton of divalent ions across the membrane. — J. Gen. Physiol., 1959, vol. 43, p. 81—96.
*Gardos G.* Akkumulation der Kalienionen durch menschlicher Blutkörperchen. — Acta physiol. Acad. sci. hung., 1954, vol. 6, p. 191—199.
*Gardos G.* The function of calcium in the regulation of ion transport. — In:

Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 553—558.
*Gardos G.* Connection between membrane adenosinetriphosphate activity and potassium transport in erythrocyte ghosts. — Experientia, 1964, vol. 20, p. 387—551.
*Gardos G., Straub F. B.* Über die Rolle der Adenosintriphosphorsaure (ATP) in der K-permeabilität der menschlichen roten Blutkörperchen. — Acta physiol. Acad. sci. hung., 1957, vol. 12, p. 1—8.
*Garoutte B., Aird R. B.* Diffusion of sodium ions from brain slices in vitro. — J. Cell. Comp. Physiol., 1956, vol. 48, p. 167—180.
*Garrahan P. J., Glynn J. M.* Stoicheiometry of the sodium pump. — J. Physiol., 1967, vol. 192, p. 217—235.
*Gerlach E.* Einfluß von Stoffwechselgiften auf $^{32}PO_4$. Tournover in Menschen und Tauben Erythrocyten. — Arch. exp. Pathol., Pharmakol., 1955, Bd 228, S. 128—130.
*Gerlach E.* Phosphate compounds and active cation transport in erythrocytes. — In: Abstr. Communication XX Intern. Physiol. Congr. Brussels, 1956, p. 337—338.
*Germinario K. J., Rockman H., Oliveir M., Manuel S., Taylor M.* Regulation of sugar transport in cultured diploid human skin fibroblasts. — J. Cell. Physiol., 1982, vol. 112, p. 367—372.
*Geyer R. P., Sholtz K. J., Bowie E. J.* Influence of calcium on potassium concentration in rat liver in vitro. — Amer. J. Physiol., 1955, vol. 182, p. 487—492.
*Gilbert J. C.* Mechanism of sugar transport in brain slices. — Nature, 1965, vol. 205, p. 87—88.
*Glynn I. M.* Linked sodium and potassium movements in human red cells. — J. Physiol., 1954, vol. 126, p. 35P.
*Glynn I. M.* The action of cardiac glycosides on red cells. — J. Physiol., 1955, vol. 128, p. 56P.
*Glynn I. M.* Sodium and potassium movements in human red cells. — J. Physiol., 1956, vol. 134, p. 278—310.
*Glynn I. M.* The ionic permeability of the red cell membrane. — Progr. Biophys. Biophys. Chem., 1957a, vol. 8, p. 241—309.
*Glynn I. M.* The action of cardiac glycosides on sodium and potassium movements in human red cells. — J. Physiol., 1957b, vol. 136, p. 148—173.
*Glynn I. M.* Ion transport; an unorthodox review. Transport and accumulation in biological systems. — Nature, 1961, vol. 190, p. 848.
*Glynn I. M., Karlish S. J. D.* The sodium pump. — Annu. Rev. Physiol., 1975, vol. 37, p. 13—55.
*Glynn I. M., Karlish S. J. D.* Conformational changes associated with $K^+$ transport by the $Na^+/K^+$-ATPase. — In: Membranes and transport. New York; London, 1982, vol. 1, p. 529—537.
*Gold G. L., Solomon A. K.* The transport of sodium across human erythrocytes in vivo. — J. Gen. Physiol., 1955, vol. 38, p. 389—404.
*Goldstein M. S., Mullick V., Huddlestun B., Levine R.* Action of muscular work on transfer of sugar across cell barriers: comparison with action of insuline. — Amer. J. Physiol., 1953, vol. 173, p. 212—216.
*Gonda O., Quastel J. H.* Effects of ouabain on cerebral metabolism and transport mechanisms in vitro. — Biochem. J., 1963, vol. 84, p. 394—406.
*Goodford P. L.* Distribution and exchange of electrolytes in intestinal smooth muscle. — In: Handbook of physiology. Baltimore, 1968, Sect. 6, vol. 4, p. 1743—1766.
*Goodford R. J., Hermansen K.* Ionic movements in intestinal smooth muscle. — J. Physiol., 1960, vol. 153, p. 29P—30P.
*Goodman J., Rothstein A.* The active transport of phosphate into the yeast cell. — J. Gen. Physiol., 1957, vol. 40, p. 915—923.
*Gourley D. R. H.* The role of adenosine triphosphate in the transport of phosphate in the human erythrocyte. — Arch. Biochem. Biophys., 1952, vol. 40, p. 1—12.
*Graude F., Richter D.* The effect of stimulation of the exchange of radioactive phosphorus in peripheral nerve. — J. Physiol., 1949, vol. 111, p. 11P.

*Green J. W.* The separation of cation exchanges and glycolysis in human red cells exposed to non-ionising radiations. — J. Cell. Comp. Physiol., 1956, vol. 47, p. 125—136.
*Greese R.* Measurement of cation fluxes in rat diaphragm. — Proc. Roy. Soc. London B, 1954, vol. 142, p. 497—513.
*Grinstein S., Ship S., Rothstein A.* Anion transport in relation to proteolytic dissection of band 3 protein. — Biochim. biophys. acta, 1978, vol. 507, p. 294—304.
*Grinstein S., Clarke C. A., Du Pre A., Rothstein A.* Volume-induced increase of anion permeability in human limphocytes. — J. Gen. Physiol:, 1982a, vol. 80, p. 801—823.
*Grinstein S., Du Pre A., Rothstein A.* Volume regulation by human lymphocytes. Role of calcium. — J. Gen. Physiol., 1982b, vol. 79, N 5, p. 848—868.
*Gross P. R.* Alterations in the proteins of sea urchin egg homogenates treated with calcium. — Biol. Bull., 1954, vol. 107, p. 364—385.
*Grossweiler N., Kipfer K., Poretti G., Rummel W.* Der Einfluß von Calcium auf den Kaliumaustritt aus Muskelgewebe. — Pflügers Arch. ges. Physiol., 1954a, Bd 260, S. 154—160.
*Grossweiler N., Kipfer K., Poretti G., Rummel W.* Der Einfluß von Kalium und Calcium auf den Kaliumaustritt auf Muskelgewebe. — Arch. exp. Pathol. Pharmakol., 1954b, Bd 222, S. 239—240.
*Grundfest H., Nachmansohn D.* Increased sodium entry into squid giant axons at high frequences and during reversible inactivation of cholinesterase. — Fed. Proc., 1950, vol. 9, p. 53.
*Guggenheim E. A.* The conception of electrical potential difference between two phases and individual activities of ions. — J. Phys. Chem., 1929, vol. 33, p. 842—849.
*(Guggenheim E. A.) Гуггенгейм Е. А.* Современная термодинамика. М.; Л., 1941. 188 с.
*Hahn L., Hevesy G.* Rate of penetration of ions through the capillary wall. — Acta physiol. Scand., 1941, vol. 1, p. 347—361.
*Hahn L., Hevesy G.* Rate of penetration of ions into erytrocytes. — Acta physiol. scand., 1942, vol. 3, p. 193—223.
*Hall J. E.* Channels and carriers in lipid bilayers. — In: Membrane transport. Amsterdam etc., 1981, p. 107—121.
*Halpern B. N., Newen T., Wilson C. W.* The distribution and fate of radioactive histamine in the rat. — J. Physiol., 1959, vol. 174, p. 437—449.
*Halvorson H. O., Cowie D. B.* Metabolic pools of amino acids and protein synthesis in yeast. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 479—487.
*(Harned H. S., Owen B. B.) Харнед Г. С., Оуен Б. Б.* Физическая химия растворов электролитов. М., 1952. 628 с.
*Harreveld A.* The potassium permeability of the myelin sheath of the vatebrate nerve. — J. Cell. Comp. Physiol., 1950, vol. 35, p. 331—340.
*Harreveld A.* Asphyxial potassium loss of mammalian nerve. — J. Cell. Comp. Physiol., 1951, vol. 38, p. 199—206.
*Harreveld A., Russell F. E.* Ionic migration in isolated nerves. — J. Cell. Comp. Physiol., 1954, vol. 43, p. 331—346.
*Harris E. J.* The transfer of Na and K between muscle and the surrounding medium. — Trans. Faraday Soc., 1950, vol. 46, p. 872—882.
*Harris E. J.* The exchangeability of the potassium of frog muscle, studied in phosphate media. — J. Physiol., 1952, vol. 117, p. 278—288.
*Harris E. J.* The exchange of frog muscle potassium. — J. Physiol., 1953, vol. 120, p. 246—253.
*Harris E. J.* Linkage of sodium- and potassium-active transport in human erythrocytes. Active transport and secretion. — Symp. Soc. Exp. Biol., 1954, vol. 8, p. 228—241.
*Harris E. J.* The effect of Ca-lack on the rate of loss of $Ca^{45}$ from frog muscle. — J. Physiol., 1955, vol. 130, p. 23P—24P.
*Harris E. J.* Permeation and diffusion of K ions in frog muscle. — J. Gen. Physiol., 1957, vol. 41, p. 189—196.

*Harris E. J.* Anion interaction in frog muscle. — J. Physiol., 1958, vol. 141, p. 351—365.
*Harris E. J.* Transport and accumulation in biological systems. London, 1960. 279 p.
*Harris E. J.* The dependence of efflux of sodium from frog muscle on internal sodium and external potassium. — J. Physiol., 1965, vol. 177, p. 335—376.
*Harris E. J., Burn G. P.* The transfer of sodium and potassium ions between muscle and the surroundig medium. — Trans. Faraday Soc., 1949, vol. 45, p. 508—528.
*Harris E. J., Maizels M.* The permeability of human erythrocytes to sodium. — J. Physiol., 1951, vol. 113, p. 506—524.
*Harris E. J., McLennan H.* Cation exchange in sympathetic ganglia. — J. Physiol., 1953, vol. 121, p. 629—637.
*Harris E. J., Nicholls J. G.* The effect of denervation on the rate of entry of potassium into frog muscle. — J. Physiol., 1956, vol. 131, p. 473—476.
*Harris E. J., Prankerd T. A. J.* The rate of sodium extrusion from human erythrocytes. — J. Physiol., 1953, vol. 121, p. 470—486.
*Harris E. J., Prankerd T. A. J.* The effect of adenosine on the movement of sodium between erythrocytes and the suspension medium. — Biochem. J., 1955, vol. 61, p. xix.
*Harris E. J., Prankerd T. A. J.* Diffusion and permeation of cations in human and dog erythrocytes. — J. Gen. Physiol., 1957, vol. 41, p. 197—217.
*Harris E. J., Sjodin R. A.* Competitive adsorption as one factor in the diffusion of ions into muscle. — J. Physiol., 1959, vol. 146, p. 56P—57P.
*Harris E. J., Sjodin R. A.* Kinetics of exchange and net movement of frog muscle potassium. — J. Physiol., 1961, vol. 155, p. 221—245.
*Harris E. J., Steinbach H. B.* The extraction of ions from muscle by water and sugar solutions with a study of the degree of exchange with tracer of the sodium and potassium in the extracts. — J. Physiol., 1956, vol. 133, p. 385—401.
*Harris J. E., Gehrsitz L., Nordquist L.* The in vitro reversal of the lenticular cation shift induced by cold or calcium deficiency. — Amer. J. Ophthalmol., 1953, vol. 36, p. 39—50.
*Hasselbach W.* Relaxing factor and the relaxation of muscle. — Progr. Biophys. Mol. Biol., 1964, vol. 14, p. 169—222.
*Hasselbach W.* Calcium-activated ATPase of the sarcoplasmic reticulum membranes. — In: Membrane transport. Amsterdam etc., 1981, p. 183—208.
*Hastings A. B., Eichelberger L.* The exchange of salts and water betweet muscle and blood. — J. Biol. Chem., 1937, vol. 117, p. 73—93.
*Hastings D., Skou J. C.* Potassium binding to the ($Na^+ + K^+$)-ATPase. — Biochim. biophys. acta, 1980, vol. 601, p. 380—385.
*Hazlewood C. F.* Accumulation and exclusion of ions in contractile tissue of developing animals. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1973, vol. 204, p. 593—606.
*Hazlewood C. F., Ginski J. M.* Skeletal muscle electrolytes as a function of age in normal and dystrophie mice of strain 129. — John Hopkins Med. J., 1969, vol. 124, p. 132—138.
*Hazlewood C. F., Nichols B. L.* An NMR study of skeletal muscle: changes in water structure with normal development. — Physiologist, 1969, vol. 12, p. 251—253.
*Hazlewood C. F., Nichols B. L., Chamberlain N. F.* Evidence for the existence of a minimum of two phases of ordered water in skeletal muscle. — Nature, 1969, vol. 222, p. 747—750.
*Hazlewood C. F., Chang D. C., Nichols B. L., Rorscharch H. E.* Interaction of water molecules with macromolecular structures in cardiac muscle. — J. Mol. Cell. Cardiol., 1971a, vol. 2, p. 51—53.
*Hazlewood C. F., Nichols B. L., Chang D. C., Brown B.* On the state of water in developing muscle. A studv of the major phase of ordered water in skeletal muscle and its relationship to sodium concentration. — John Hopkins Med. J., 1971b, vol. 122, p. 117—131.
*Hazlewood C. F., Chang L. C., Rorscharch H. E., Nichols B. L.* Water and macromolecules. — In: Reversibility of cellular imjury due to inadequate perfusion. Springfield (Ill.), 1972, p. 124—132.

*Hazlewood C. F., Chang D. C., Nichols B. L., Woessner D. E.* Nuclear magnetic resonance relaxation tims of water protons skeletal muscle. — Biophys. J., 1974, vol. 14, p. 583—606.
*Hazlewood C. F., Beall F. T., Rao P. N.* NMR pattets of cellular water in synchronized HeLa cells. — Biophys. J., 1976, vol. 16, p. 230—239.
*Hechter O.* Reflection about hormone action and implications for the cancer problem. — Cancer Res., 1957, vol. 17, p. 512—519.
*Hegsted D. M., Milner J. P., Wilson D., Ginna P.* Changes in muscle water and composition induced by protein depletion in rat at two environmental temperatures. — Amer. J. Physiol., 1953a, vol. 172, p. 14—18.
*Hegsted D. M., Milner J. P., Wilson D., Ginna P.* Studies on effect of salt intakes on changes in muscle composition induced by protein depletion on the rat. — Amer. J. Physiol., 1953b, vol. 173, p. 19—22.
*Heilbrunn L.* An autline of general physiology. 4th ed. Philadelphia, 1952. 818 p.
*(Heilbrunn L. V.) Гейльбрунн Л.* Динамика живой протоплазмы. М., 1957. 345 с.
*Heilbrunn L. V., Wiercinski F. J.* The action of various cations on muscle protoplasm. — J. Cell Comp. Physiol., 1947, vol. 23, p. 15—32.
*Heinz E.* Kinetic studies on the influx of glycin-1-$C^{14}$ into the Ehrlich mouse ascites carcinoma cell. — J. Biol. Chem., 1954, vol. 211, p. 781—790.
*Helmer G. L., Laimins L. A., Epstein W.* Mechanisms of potassium transport in bacteria. — In: Membrane and transport. New York; London, 1982, vol. 2, p. 123—128.
*Helmreich E., Cori C. F.* Studies of tissue permeability. 2. The distribution of pentoses between plasma and muscle. — J. Biol. Chem., 1957, vol. 224, p. 663—681.
*Hempling H. G.* $K^+$ and $Na^+$ content in dogfish leucocytes. — Biol. Bull., 1952, vol. 103, p. 303.
*Hempling H. G.* Potassium and sodium movements in rabbit polymorphonuclear leucocytes. — Biol. Bull., 1953, vol. 105, p. 356.
*Hempling H. G.* Potassium and sodium movements in rabbit polymorphonuclear leucocytes. — J. Cell. Comp. Physiol., 1954, vol. 44, p. 87—104.
*Henry L., Huddlestun B., Levine R.* Action of insulin on transfer of sugar across cell membrane; the common chemical configuration of sugars affected by the hormone. — Fed. Proc.., 1952, vol. 11, p. 56.
*Heppel L. A.* The electrolytes of muscle and liver in potassium-deprived rats. — Amer. J. Physiol., 1939, vol. 127, p. 385—392.
*Hermann L.* Untersuchungen über die Polarisation der Muskeln und Nerven. — Pflügers Arch., 1888, Bd 42, S. 1—183.
*Hevesy G.* Potassium interchange in the human body. — Acta physiol. scand., 1942, vol. 3, p. 123—131.
*(Hevesy G.) Хевеши Г.* Радиоактивные индикаторы. М., 1950. 540 с.
*Hevesy G., Euler H.* Über die Permeabilität der Zellwand des Sarkoms für Phosphat und die Geschwindigkeit der Neubildung von phosphorhaltigen Verbindungen in den Sarkomazellen. — Sven. Vetenskapsakad. Arkiv. Kemi, 1942, Bd 15A, S. 1—17.
*Hill A. V.* Chemical wave transmission in nerve. Cambridge. 1932. 74 p.
*Hille B.* Gating in sodium channels of nerve. — Annu. Rev. Physiol., 1976, vol. 38, p. 139—152.
*(Hille B.) Хилле Б.* Ионная селективность $Na^+$- и $K^+$-каналов в мембранах нервного волокна. — В кн.: Мембраны: ионные каналы. М., 1981a, с. 25—97.
*(Hille B.) Хилле Б.* Ионные каналы в возбудимых мембранах. — В кн.: Мембраны: ионные каналы. М., 1981b, с. 9—24.
*Hinke J. A. M.* Glass microelectrodes for measuring intracellular activities of sodium and potassium. — Nature, 1959, vol. 184, p. 1257—1258.
*Hinke J. A. M.* Glass microelectrodes in the study of binding and compartmentalization of intracellular ions. — In: Glass microelectrodes. New York etc., 1969, p. 349—375.
*Hinke J. A. M.* Solvent water for electrolytes in the muscle fiber of the giant barnacle. — J. Gen. Physiol., 1970, vol. 56, p. 521—541.
*Hinke J. A. M., Gayton D. C.* Transmembrane $K^+$ and $Cl^-$ activity gradients for

the muscle fiber of the giant barnacle. — Can. J. Physiol. Pharmacol., 1971, vol. 49, p. 312—322.
*Hinke J. A. M., Caille J. P., Gayton D. C.* Distribution and state monovalent ions in skeletal muscle based on ion electrode, isotope and diffusion analyses. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1973, vol. 204, p. 274—296.
*Hinshelwood C. N.* The chemical kinetics of the bacterial cell. Oxford, 1946, 284 p.
*Hisashi S.* The binding of sodium and potassium by isolated human and dog erythrocyte ghosts. — Fed. Proc., 1959, vol. 18, N 1, pt 1, p. 136.
*Hodgkin A. L.* The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. — Biol. Rev., 1951, vol. 26, p. 339—409.
*Hodgkin A. L.* Ionic movements and electrical activity in giant nerve fibres. — Proc. Roy. Soc. London B, 1958, vol. 148, p. 1—37.
*Hodgkin A. L., Horowicz P.* Movements of Na and K in single muscle fibers. — J. Physiol., 1959, vol. 145, p. 405—432.
*Hodgkin A. L., Huxley A. F.* Potassium leakage from an active nerve fibre. — J. Physiol., 1947, vol. 106, p. 341—367.
*Hodgkin A. L., Huxley A. F.* Movement of radioactive potassium and membrane current in giant axon. — J. Physiol., 1953, vol. 121, p. 403—414.
*Hodgkin A. L., Keynes R. D.* The mobility and diffusion coefficient of potassium in giant axons from Sepia. — J. Physiol., 1953, vol. 119, p. 513—528.
*Hodgkin A. L., Keynes R. D.* Movements of cations during recovery in nerve. Active transport and secretion. — Symp. Soc. Exp. Biol., 1954, vol. 8, p. 423—433.
*Hodgkin A. L., Keynes R. D.* Active transport of cations in giant axons from Sepia and Loligo. — J. Physiol., 1955a, vol. 128, p. 28—60.
*Hodgkin A. L., Keynes R. D.* The potassium permeability of a giant nerve fibre. — J. Physiol., 1955b, vol. 128, p. 61—88.
*Hodgkin A. L., Keynes R. D.* Experiment on the injection of substances into squid giant axons by means of a microsgringe. — J. Physiol., 1956, vol. 131, p. 592—616.
*Hodgkin A. L., Keynes R. D.* Movements of labelled calcium in giant axons. — J. Physiol., 1957, vol. 138, p. 253—281.
*Hoffman J. F.* The link between metabolism and the active transport of Na in human red cell ghosts. — Fed. Proc., 1960, vol. 19, p. 127.
*Hoffman J. F.* The active transport of sodium by ghosts of human red blood cells. — J. Gen. Physiol., 1962, vol. 45, p. 837—859.
*Horecker B. L., Tomas J., Monad J.* Galactose transport in Escherichia coli. I. General properties as studies in a galactokinaseless mutant. — J. Biol. Chem., 1960, vol. 235, p. 1580—1585.
*Horecker B. L., Osborn M. J., McLellan W. L., Avigad G., Arensio C.* The role of bacterial permeases in metabolism. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 378—387.
*Horie K.* Permeability of the cell membrane of hydrodictyon reticulation. — Cytologia, 1954, vol. 19, p. 117—129.
*Horowitz S. W.* The effect of added insulin and glucose on the monovalent cation and inorganic phosphate metabolism of the isolated frog sartorius. — Fed. Proc., 1959, vol. 18, pt 1, p. 71.
*Hoskin F. C. G., Rosenberg P.* Penetration of sugars, steroids, amino acids and other organic compounds into the interior of the squid giant axon. — J. Gen. Physiol., 1965, vol. 49, N 1, pt 1—2, p. 47—57.
*Hotchkiss R. D.* Gramicidin, tyrocidine and tyrothrycin. — Adv. Enzymol., 1943, vol. 4, p. 153—199.
*Höber R.* Über den Einfluss der Salze auf der Ruhestrom des Froschmuscles. — Pflügers Arch., 1905, Bd 106, S. 599—635.
*Höber R.* Physical chemistry of cells and tissues. Philadelphia, 1945. 676 p.
*Höfler K.* Das Permeabilitäts-Problems und seine anatomische Grundlage. — Ber. Dtsch. bot. Ges., 1930, Bd 49, S. 19—95.
*Höfler K.* Das Permeabilitätsproblem und seine anatomische Grundlage. — Ber. Dtsch. bot. Ges., 1931, Bd 49, S. 19—95.
*Höfler K.* Zur Tonoplastenfrage. — Protoplasma, 1932, Bd 15, S. 462—477.

*Höfler K.* Kappenplasmolyse und Salzpermeabilität. — Ztschr. wiss. Mikrosk., 1934, Bd 51, S. 70—87.
*Höfler K.* Kappenplasmolyse und Ionenantogonismus. — Protoplasma, 1939, Bd 33, S. 545—578.
*Höfler K.* New facts on water permeability. — Protoplasma, 1950, Bd 39, S. 677—683.
*Hsiao S. C., Boroughs H.* The uptake of radioactive calcium by sea urchin eggs. 1. Entrance of $Ca^{45}$ into unfertilised egg cytoplasm. — Biol. Bull., 1958, vol. 114, p. 196—224.
*Humoller F. L., Griswold B., Mcintyre A. R.* Effect of neurotomy on the inorganic cation content of skeletal muscle. — J. Gen. Physiol., 1950, vol. 33, p. 723—728.
*Humphrey E. W.* Potassium flux into a potassium-free solution from the isolated rabbit heart. — Fed. Proc., 1959, vol. 18, p. 727.
*Hunter F. R., Chalfin D., Finamore F. J., Sweetland M.* Sodium and potassium exchange in chicken erythrocytes. — J. Cell. Comp. Physiol., 1956, vol. 47, p. 37—54.
*Hurwitz L.* Potassium transport in isolated guinea pig ileum. — Amer. J. Physiol., 1959, vol. 198, p. 94—98.
*Hüber B., Höfler K.* Die Wasserpermeabilität des Protoplasmas. — Jahrb. wiss. Bot., 1930, Bd 73, S. 351—511.
*Irving L., Manery J. F.* The significance of the chlorides in tissues agd animals. — Biol. Revs, 1936, vol. 11, p. 287—310.
*Jacobs M. H.* The simultaneous measurement of cell permeability to water and dissolved substance. — J. Cell. Comp. Physiol., 1932, vol. 2, p. 427—444.
*Jacobs M. H.* The quantitative measurement of the permeability of the erythrocyte to water and soluties by the hemolysis method. — J. Cell. Comp. Physiol., 1934, vol. 4, p. 161—183.
*Jocobs M. H., Glassman H. N., Parpart A. K.* Osmotic properties of the erythrocyte. 7. The temperature coefficients of certain hemolytic processes. — J. Cell. Comp. Physiol., 1935, vol. 7, p. 197—225.
*Jacouquez J. A.* Kinetics of the amino-acid transport system in Ehrlich astites cells. — Fed. Proc., 1959, vol. 18, N 1, pt 1, p. 406.
*Jarrett H. W., Penniston J. T.* Purification of the $Ca^{2+}$-stimulated ATPase activator from human erythrocytes. — J. Biol. Chem., 1978, vol. 253, p. 4676—4682.
*Jennings D. H., Hooper D. C., Rothstein A.* Participation of phosphate in the formation of a «carrier» for the transport of $Mg^{++}$ ions into yeast cells. — J. Gen. Rhysiol., 1958, vol. 41, p. 1019—1026.
*Jenny H.* Studies on the mechanism of ionic exchange in colloidal aluminium silicates. — J. Phys. Chem., 1932, vol. 36, p. 2217—2258.
*Jenny H.* Simple kinetic theory of ionic exchange. — J. Phys. Chem., 1936, vol. 40, p. 501—517.
*Joanny P., Corriol Z., Hillonan H.* Uptake of monosaccharides by guinea-pig cerebral-cortex slices. — Biochem. J., 1969, vol. 112, p. 367—372.
*Johnson M. A.* Kinetics of release of radioactive sodium, sulfate and sucrose from the frog sartorius muscle. — Amer. J. Physiol., 1955, vol. 181, p. 263—268.
*Johnson M. A., Weber M. J.* Serum stimulation of potassium fluxes, oubain binding and sodium fluxes in quiscent chicken embryo fibroblasts. — J. Cell. Physiol., 1980, vol. 103, p. 363—370.
*Joyce C. R., Weatherall M.* Cardiac glicosides and potassium exchange in human erythrocytes. — J. Physiol., 1955, vol. 127, p. 33P.
*Jørgensen P. L.* Isolation and characterization of the components of the sodium pump. — Quart. Revs Biophys., 1974, vol. 7, p. 239—274.
*Kahn J. B., Acheson G. H.* Effects of cardiac glicosides and other lactones and the ceratin other compaunds on cation transfer in human erythrocytes. — J. Pharmacol., 1955, vol. 115, p. 305—318.
*Kalman S. M.* Sodium and water exchange in the trout egg. — J. Cell. Comp. Physiol., 1959, vol. 54, p. 155—162.
*Kamen M. D.* Tracer methods in biological research. — Surv. Biol. Progress, 1949, vol. 1, p. 59—88.
*Kamen M. D., Spiegelman S.* Studies on the phosphate metabolism of some

unicellular organisms. — Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 1948, vol. 13, p. 151—163.
*Kaplan J. H.* Sodium pump mediated ATP: ADP exchange. The sided effects of sodium and potassium ions. — J. Gen. Physiol., 1982, vol. 80, p. 915—937.
*Katchalsky A.* Polyelectrolyte gels. — Progr. Biophys. Biophys. Chem., 1954, vol. 4, p. 1—59.
*Katz B.* The role of the cell membrane in muscular activity. — Brit. Med. Bull., 1956, vol. 12, p. 210—213.
*Katz J.* Die mineralische Bestandtheile des Muskelfleisches. — Pflügers Arch., 1896, Bd 63, S. 1—85.
*Kernan R. P.* Insulin and the membrane potential of frog sartorius muscle. — Biochem. J., 1961a, vol. 80, p. 23P.
*Kernan R. P.* Stimulation of active transport of sodium from sodium-rich frog muscle by insulin and lactate. — Nature, 1961b, vol. 190, p. 347.
*Kerr S. E.* Studies on inorganic composition of blood; relationship of potassium to acid soluble phosphorus fractions. — J. Biol. Chem., 1937, vol. 117, p. 225—235.
*Keynes R. D.* The leakage of radioactive potassium from stimulated nerve. — J. Physiol., 1951a, vol. 113, p. 99—114.
*Keynes R. D.* The ionic movements during nervous activity. — J. Physiol., 1951b, vol. 114, p. 119—150.
*Keynes R. D.* The ionic fluxes in frog muscle. — Proc. Roy. Soc. London B, 1954, vol. 142, p. 359—382.
*Keynes R. D.* The energy source for active transport in nerve and muscle. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 131—139.
*Keynes R. D.* Some further observations on the sodium efflux in frog muscle. — J. Physiol., 1965, vol. 178, p. 305—325.
*Keynes R. D.* Evidence for structural changes during nerve activity and their relation to the conduction mechanism. — In: The neuroscience. New York, 1970, p. 707—714.
*Keynes R. D., Lewis P. R.* The resting exchange of radioactive potassium in crab nerve. — J. Physiol., 1951, vol. 113, p. 73—98.
*Keynes R. D., Lewis P. R.* The intracellular calcium concentration of some invertebrate nerves. — J. Physiol., 1956, vol. 134, p. 399—407.
*Keynes R. D., Swan R. C.* The effect of external sodium concentration on the sodium fluxes in frog skeletal muscle. — J. Physiol., 1959a, vol. 147, p. 591—625.
*Keynes R. D., Swan R. C.* The permeability of frog muscle fiber to lithium ions. — J. Physiol., 1959b, vol. 147, p. 626—638.
*Keynes R. D., Ritchie J., Rojas E.* The binding of tetrodotoxin to nerve membranes. — J. Physiol., 1971, vol. 293, p. 235—254.
*Kipnis D. M., Cori C. F.* Studies of tissue permeability. 3. The effect of insulin on pentose uptake by the diaphragm. — J. Biol. Chem., 1957, vol. 224, p. 681—693.
*Kipnis D. M., Cori C. F.* Studies of tissue permeability, 5. The penetration and phosphorylation of 2-deoxyglucose in the rat diaphragm. — J. Biol. Chem., 1959, vol. 234, p. 171—177.
*Kipnis D. M., Noall M. W.* Stimulation of amino acid transport by insulin in the isolated rat diaphragm. — Biochim. biophys. acta, 1958, vol. 28, p. 226—227.
*Kipnis D. M., Helmreich E., Cori C. F.* Studies of tissue permeability. 4. The distribution of glucose between plasma and muscle. — J. Biol. Chem., 1959, vol. 234, p. 165—170.
*Klein R. L.* Transmembrane flux of $K^{42}$ in *Aconthamoeba* sp. — J. Cell. Comp. Physiol., 1959, vol. 53, p. 241—258.
*Klein R. L.* Ontogenesis of K and Na fluxes in embryonic chick heart. — Amer. J. Physiol., 1960, vol. 199, p. 613—618.
*Kleinzeller A.* Factors affecting the swelling of kidney cortex slices at 0°. — Biochim. biophys. acta, 1960, vol. 43, p. 41—50.
*Kleinzeller A.* The role of potassium and calcium in the regulation of metabolism in

kidney cortex slices. — In: Membrane transport and metabolism: Simposia sav. Prague, 1961, p. 527—542.
*Kleinzeller A., Cort J. H.* The mechanism of action of mercurial preparations on transport processes and the role of thiol groups in the cell membrane of renal tubular cells. — Biochem. J., 1957a, vol. 67, p. 15—24.
*Kleinzeller A., Cort J. H.* Transport of potassium-42 and rubidium-86 by kidney cortex slices: the effect of varied concentration gradients. — Nature, 1957b, vol. 180, p. 1124—1125.
*Kleinzeller A., Cort J. H.* The effect of calcium on the distribution and fluxes of ions in kidney kortex slices. — Physiol. bohemosl., 1960, vol. 9, p. 106—115.
*Kleinzeller A., Kotyk A., Kovac L.* Utilisation of inorganic sulphate by baker's yeast. — Nature, 1959, vol. 189, p. 1402—1403.
*Klotz I. M.* Some metal complexes with proteins and other large molecules. — In: Modern trends in physiology and biochemistry. New York, 1952, p. 427—451.
*Klotz I. M.* Protein interactions. — In: Proteins. New York, 1953, vol. 1B, p. 727—806.
*Knauf P. A.* Erythrocyte anion exchange and the bands protein: transport kinetics and molecular structure. — Curr. Top. Membr. Transp., 1979, vol. 12, p. 248—363.
*Knauf P. A.* Kinetic asymmetry of the red cell anion exchange system. — In: Membranes and transport. New York; London, 1982, vol. 2, p. 441—449.
*Kobinger W., Kraupp O., Stormann H., Werner G.* Freisetzung von Kalium aus denerviertem und innerviertem Skelettmuskel durch Acetylcholin. — Experientia, 1955, Bd 11, S. 197—199.
*Koechlin B. A.* On the chemical composition of the axoplasma of squid giant nerve fibres with particular reference to its ion pattern. — J. Biophys. Biochem. Cytol., 1955, vol. 1, p. 511—529.
*Konings W. N., Hellingwere K. J., Borillazd G. T.* Transport across bacterial membranes. — In: Membrane transport. Amsterdam etc., 1981, p. 257—283.
*Kotyk A.* Uptake of inorganic sulphate by the yeast cell. — Folia microbiol., 1959, vol. 4, p. 363—373.
*Kotyk A.* The effect of oxygen on transport phenomena in a respiration-dificient mutant of bakers yeast. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 353—360.
*Kramer B., Tisdall F.* The distribution of sodium, potassium, calcium and magnesium between the corpuscles and serum of human blood. — J. Biol. Chem., 1922, vol. 53, p. 241—251.
*Krane S. M., Crane R. K.* The accumulation of D-galactose against a concentration gradient by slices of rabbit kidney cortex. — J. Biol. Chem., 1959, vol. 234, p. 211—216.
*Krebs H. A., Eggleston L., Terner C.* In vitro measurements of the turnover rate of potassium in brain and retina. — Biochem. J., 1951, vol. 48, p. 530—537.
*Krnjevic K.* Some observations on perfused frog sciatic nerves. — J. Physiol., 1954, vol. 123, p. 338—356.
*Krnjevic K.* The distribution of Na and K in cat nerves. — J. Physiol., 1955, vol. 128, p. 473—488.
*Krnjevic K., Miledi R.* Failure of neuromuscular propagation in rats. — J. Physiol., 1958, vol. 140, p. 440—461.
*Krogh A.* The active and passive exchanges of inorganic ions through the surface of living cells and through living membranes generally. — Proc. Roy. Soc. London B, 1946, vol. 133, p. 141—200.
*Krogh A., Lindberg A. L.* The exchange of ions between cells and extracellular fluid. 3. The exchanges of sodium with glucose in the frog heart. — Acta physiol. scand., 1944, vol. 7, p. 238—243.
*Lamb J. F., Lindsay R.* Effect of Na, metabolic inhibitors and ATP on Ca movements in L cells. — J. Physiol., 1971, vol. 218, p. 691—708.
*Landowne D.* Optical studies of sodium channels. — Biophys. J., 1984, vol. 45, p. 57—59.
*Lavis V. R., Davenport R., Pontier P., Thompson W. J., Strada S. J.* Cyclic AMP does not modulate hexosa uptake of serum-deprived BHK-21 fibroblasts. — J. Cell. Physiol., 1982, vol. 112, p. 373—382.

*Leaf A.* On the mechanism of fluid exchange in tissues in vitro. — Biochem. J., 1956, vol. 62, p. 241—248.
*Leaf A., Chatillon J. Y., Wrong O., Futtle E. P.* The mechanism of the osmotic adjustment of body cells as determined in vivo by the volume of distribution of a large water load. — J. Clin. Invest., 1954, vol. 33, p. 1261—1268.
*Le Fevre P. G.* Evidence of active transfer of certain nonelectrolytes across the human red cells membrane. — J. Gen. Physiol., 1948, vol. 31, p. 503—527.
*Le Fevre P. G.* Further characterization of the sugar transfer system in the red cell membranes by the use of phloretin. — Fed. Proc., 1953, vol. 12, p. 84.
*Le Fevre P. G.* Active transport through animal cell membranes. — Protoplasmatologia, 1955, vol. 8, N 7a, p. 1—123.
*Le Fevre P. G.* Rate and affinity in human red blood cell sugar transport. — Amer. J. Physiol., 1962, vol. 203, p. 286—290.
*Le Fevre P. G.* The present state of the carrier hypothesis. — In: Current topics in membranes and transport. New York; London, 1975, vol. 7, p. 1—109.
*Le Fevre P. G., Davies R. J.* Active transport into the human erythrocyte. — J. Gen. Physiol., 1951, vol. 34, p. 515—524.
*Le Fevre P. G., Le Fevre M. E.* The mechanism of glucose transfer into and out of the human red cell. — J. Gen. Physiol., 1952, vol. 35, p. 891—906.
*Lepeschkin W.* Zell Nekrobiose und Protoplasmatod. — In: Protoplasma Monographien. Berlin, 1937, Bd 12, S. 1—198.
*Lepke S., Passow H.* Effects of incorporated trypsin on anion exchange and membrane proteins in human red blood cell ghosts. — Biochem. biophys. acta, 1976, vol. 455, p. 353—370.
*Lester G., Hechter O.* The relationship of sodium, potassium and deoxycorticosterone in Neurospora crassa. — Proc. Nat. Scand. Sci., 1959, vol. 45, p. 1792—1801.
*Levi H., Ussing H. H.* The exchange of sodium and chloride ions across the fibre membrane of the isolated frog sartorius. — Acta physiol. scand, 1948, vol. 16, p. 232—249.
*Levine R., Goldstein M. S., Huddlestun B., Klein S. P.* Action of insuline on the permeability of cells to free hexoses, as studied by its effection the distribution of galactose. — Amer. J. Physiol., 1950, vol. 163, p. 70—76.
*Levitt J., Scarth C. V., Gills D. R.* Water permeability of isolated protoplasts in relation to volume change. — Protoplasma, 1936, vol. 26, p. 237.
*Lieb W. R., Stein W. D.* Simultaneity occlusion and the sodium pump. — Nature, 1974, vol. 252, p. 730.
*Lindenmayer G. E., Schwartz A., Thomson H. K.* A kinetic description for sodium and potassium effects on $(Na^+ + K^+)$-adenosine triphosphatase: a model for a two-nonequivalent site potassium activation and an analysis of multiequivalent site models for sodium activation. — J. Physiol., 1974, vol. 236, p. 1—28.
*Ling G. N.* The role of phosphate in the maintenance of the resting potential and selective ionic accomulation in frog muscle cells. — In: Phosphorus metabolism. Baltimore, 1952, vol. 2, p. 748—797.
*Ling G.* Muscle electrolytes. — Amer. J. Phys. Med., 1955, vol. 34, p. 89—101.
*Ling G.* Fixed charge hypothesis for a key mechanism in change of Na—K-permeability during excitation. — Fed. Proc., 1957, vol. 16, p. 81—82.
*Ling G.* The interpretation of selective ionic permeability and cellular potentials in terms of the fixed charge induction hypothesis. — J. Gen. Physiol., 1960, vol. 43, pt 2, p. 148—174.
*Ling G.* A physical theory of the living state: the association—induction hypothesis. New York; London, 1962. 680 p.
*Ling G. N.* The physical state of water in living and model system. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1965, vol. 125, p. 401—417.
*Ling G. N.* A new model for the living cell: a summary of the theory and experimental evidence for its support. — Intern. Rev. Cytol., 1969, vol. 26, p. 1—46.
*Ling G. N.* Water and the living cell as seen from the view-point of a new parading. — In: International cell biology, 1980. New York etc., 1981, p. 51—59.
*Ling G. N.* In search of the physical basis of life. New York, 1984. 675 p.

*Ling G. N.* In search of the physical basis of life. New York, 1984. 675 p.
*Ling G. N., Cope F. W.* Potassium ion: is the bulk of intracellular $K^+$ adsorbed? — Science, 1969, vol. 163, p. 1135—1136.
*Ling G., Kramash M. H.* The extracellular space of voluntary muscle tissues. — J. Gen. Physiol., 1967, vol. 50, p. 677—694.
*Ling G. N., Negendank W.* The physical state of water in frog muscles. — Physiol. Chem. Phys., 1970, vol. 2, p. 15.
*Love W. E.* The permeability of the erythrocyte-like of Phascolosoma gauldi. — Biol. Bull., 1953, vol. 105, p. 128—132.
*Love W. E., Burch G. E.* Chloride exchange between human erythrocytes and plasma studies with $^{36}Cl$. — Proc. Soc. Exp. Biol., 1953, vol. 82, p. 131—133.
*Lovtrup S., Mild K. H.* Permeation, diffusion and structure of water in living cells. — In: International cell biology, 1980. New York etc., 1981, p. 112— 117.
*Lubin M., Schneider P. B.* The exchange of potassium for caesium and rubidium in frog muscle. — J. Physiol., 1957, vol. 138, p. 140—155.
*Lucké B., Harvey E. N.* The permeability of living cells to heavy water (deuterium oxide). — J. Cell. Comp. Physiol., 1935, vol. 5, p. 473—482.
*Lucké B., Ricea R. A.* Osmotic properties of the egg cells of the oyster (Ostrea virginica). — J. Gen. Physiol., 1941, vol. 25, p. 215—227.
*Lucké B., Hartline H., McCutcheon M.* Further studies on the kinetics of osmosis in living cells. — J. Gen. Physiol., 1931, vol. 14, p. 405—419.
*Lucké B., Ricea R. A., Hartline H.* Comparative permeability to water and certain solutes of the egg cells of three marine invertebrates. — Biol. Bull., 1936, vol. 71, p. 397.
*Lucké B., Hartline H., Ricea R.* Comparative permeability to water and to certain solutes of the egg cells three marine invertebrates. — J. Cell. Comp. Physiol., 1939, vol. 14, p. 237—252.
*Lucké B., Hempling H. G., Mekler J.* Permeability of limphocytes and limphoma cells to polyhydric alcohols. — J. Cell. Comp. Physiol., 1956, vol. 47, p. 107—123.
*Luff A. R., Goldspink G.* Change in the water and electrolyte content of skeletal muscle of the mouse during postnatal development. — Comp. Biochem. Physiol., 1970, vol. 82, p. 581—587.
*Lundegarth H., Burstrom H.* On the sugar consumption and respiration of wheat roots at different values. — Ann. Agr. colloquim. Sweden, 1944/45, vol. 12. p. 51—69.
*Lundsgaard C., Holböll S.* Untersuchungen über die Verteilung einiger Nichtelektrolyte auf Blutkörperchen und Plasma des Menschenblutes. — Biochem. Ztschr., 1926, Bd 173, S. 269—274.
*MacDonald R. E., Gerhardt P.* Bacterial permeability: the uptake and oxidation of citrate by Escherichia coli. — Can. J. Microbiol., 1958, vol. 4, p. 109—124.
*MacLeon J., Ponder E.* Solvent water in the mammalian erythrocyte. — J. Physiol., 1936, vol. 86, p. 147—152.
*MacRobbie E. A. C., Dainty J.* Ion transport in Nitellopsis obtusa. — J. Gen. Physiol., 1959, vol. 42, p. 109—124.
*Maizels M.* Factors in the active transport of cations. — J. Physiol., 1951, vol. 112, p. 59—83.
*Maizels M.* Cation transport in chicken erythrocytes. — J. Physiol., 1954a, vol. 125, p. 263—277.
*Maizels M.* Active cation transport in erythrocytes. Active transport and secretion. — Symp. Soc. Exp. Biol., 1954b, vol. 8, p. 202—227.
*Maizels M.* Calcium ions and the permeability of human cells. — Nature, 1959, vol. 184, p. 366.
*Maizels M.* Cation transfer in human red cells. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 256—269.
*Maizels M., Remington M.* Cation exchanges of human erythrocytes. — J. Physiol., 1959, vol. 145, p. 641—657.
*Makinose M.* Possible functional states of the enzyme of the sarcoplasmic calcium pump. — FEBS Lett., 1973, vol. 37, p. 140—143.
*Manchester K. L., Young F. G.* The effect of insulin in vitro on the accumulation

of amino acids by isolated rat diaphragm. — Biochem. J.. 1960, vol. 75, p. 487—495.
*Manery J. F.* Water and electrolyte metabolism. — Physiol. Revs, 1954, vol. 34, p. 334—417.
*Manery J. F., Bale W.* The penetration of radioactive sodium and phosphorus into the extra- and intracellular phases of tissues. — Amer. J. Physiol., 1941, vol. 132, p. 215—231.
*Manery J. F., Haege L. F.* The extent to wich radioactive chloride penetrates tissues and its significance. — Amer. J. Physiol., 1941, vol. 134, p. 83—93.
*Manery J. F., Hasting A. B.* The distribution of electrolytes in mammalian tissues. — J. Biol. Chem., 1939, vol. 127, p. 657—676.
*Manery J. F., Smille L. B., Toge K. E.* The potassium uptake and oxygen consumption of frog muscles in the presence of insulin and lactate. — J. Cell. Comp. Physiol., 1954, vol. 44, p. 336—339.
*Masing E.* Sind die roten Blutkorper durchganig fur Traubenzucker? — Pflügers Arch., 1913, Bd 149, S. 227—299.
*Masing E.* Über die Durchgangikeit menschlicher Blutkorper für Zucker. — Pflügers Arch., 1914a, Bd 159, S. 476—486.
*Masing E.* Über die Verteilung von Traubenzucker im Menschenblut und ihre Abhängigkeit von der Temperatur. — Pflügers Arch., 1914b, Bd 156, S. 401—418.
*Mason T., Maskell E.* Studies on the transport of carbohydrates in the cotton plant. I. A study of diurnal variation on the carbohydryte of loaf, bark and wood and the effects of ringing. — Ann. Bot., 1928, vol. 42, p. 189—253.
*Mason T., Phillis E.* Furter studies on transport in the cotton plant. V. Oxygen supply and the activation of diffusion. — Ann. Bot., 1936, vol. 50, p. 454—499.
*Massari S., Azzone G. F.* The mechanism of ion translocation in mitochondria. 1. Coupling of $K^+$ and $H^+$ fluxes. — Eur. J. Biochem., 1970a, vol. 12, p. 301—309.
*Massari S., Azzone G. F.* The mechanism of ion translocation in mitochondria. 2. Active transport and proton pump. — Eur. J. Biochem., 1970b, vol. 12, p. 310—318.
*Mast S. O., Fowler C.* Volume measurement, water permeability, Amoeba proteus. — J. Cell. Comp. Physiol., 1935, vol. 6, p. 151—167.
*Matteson D. R., Arnstrong C. M.* Evidence for a population of sleepy sodium channals in squid axon at low temperature. — J. Gen. Physiol., 1982, vol. 79, p. 739—758.
*May G., Barnes B. A.* Comparison of magnesium and potassium efflux from incubated rat diaphragms. — Amer. J. Physiol., 1960, vol. 199, p. 246—250.
*Mazia D.* The binding of ions by the cell surface. — Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1940, vol. 8, p. 195—203.
*McLean A. E. M.* Intracellular potassium in dictary liver necrosis. — Nature, 1960, vol. 185, p. 937—939.
*McLennan H.* Ion exchanges in sympathetic ganglia. — J. Physiol., 1953a, vol. 120, p. 45P.
*McLennan H.* Potassium exchange in ganglia after postganglionic nerve section. — J. Physiol., 1953b, vol. 121, p. 638—640.
*McLennan H.* The transfer of potassium between mammalian muscle and the surrounding medium. — Biochim. biophys. acta, 1955, vol. 16, p. 87—95.
*McLennan H.* Physical and chemical factors affecting potassium movements in mammalian muscle. — Biochim. biophys. acta. 1956, vol. 22, p. 30—37.
*McLennan H., Harris E. J.* The effect of temperature on the content and turnover of sodium and potassium in rabbit nerve. — J. Biochem., 1954, vol. 57, p. 329—334.
*McLennan D. H., Reithmeier R. A. F.* The structure of the $(Ca^{2+}+Mg^{2+})$-ATPase of sarcoplasmic reticulum. — In: Membranes and transport. New York; London, 1982, vol. 1, p. 567—572.
*McLeon J., Ponder E.* Solvent water in the mammalian erythrocyte. — J. Physiol., 1936, vol. 86, p. 147—152.

*Meigs E. B., Ryan L. A.* The chemical analysis of the ash of smooth muscle. — J. Biol. Chem., 1912, vol. 11, p. 401—414.
*Meijr A. J., Dam K. van.* Mitochondrial ion transport. — In: Membrane transport. Amsterdam etc., 1981, p. 235—256.
*Menozi P., Norman A., Polieri A., Lester G., Hechter O.* Specific intracellular binding of rubidium by rat diaphragm muscle. — Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1959, vol. 45, p. 80—88.
*Milanick M. A., Gunn R. B.* Proton-sulfate co-transport, mechanism of $H^+$ and sulfate addition to the chloride transporter of human red blood cells. — J. Gen. Physiol., 1982, vol. 79, p. 87—114.
*Miller D. M.* The kinetics of selective biological transport. 4. Assessment of three carrier system using the erythrocytes monosaccharide transport data. — Biophys. J., 1968, vol. 8, p. 1339—1352.
*Mitchell P.* Transport of phosphate across the surface of Micrococcus pyogenes: nature of the cell «inorganic phosphate». — J. Gen. Microbiol., 1953, vol. 9, p. 273—287.
*Mitchell P.* Transport of phosphate through on osmotic barrier. — In: Symp. Soc. Exp. Biol. Vol. 3. Active transport secretion. Cambridge, 1954a, p. 254—261.
*Mitchell P.* Transport of phosphate across the osmotic barrier of Micrococcus pyogenes; specificity and kinetics. — J. Gen. Microbiol., 1954b, vol. 11, p. 73—82.
*Mitchell P.* A general theory of membrane transport from studies of bacteria. — Nature, 1957, vol. 180, p. 134—136.
*Mitchell P.* Biochemical cytology of microorganisms. — Annu. Rev. Microbiol., 1959, vol. 13, p. 407—440.
*Mitchell P.* Biological transport phenomena and the spatially anisotropic character of enzyme system causing a vector component of metabolism. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 22—34.
*Mitchell P., Moyle J.* Permeation mechanisms in bacterial membranes. — Discuss. Faraday Soc., 1956, N 21, p. 258—265.
*Mitchell W. M., Heaton F. C., Little R. W., Fanst R. G.* Comperative aspects of sugar penetration into blood platelets. — Comp. Biochem. Physiol., 1970, vol. 32, p. 813—815.
(*Moelwyn-Hughes E.*) *Мелвин-Хьюз Э.* Физическая химия: В 2-х т. М., 1962. 1148 с.
*Mond R.* Weitere vergleichende Untersuchungen über Membranstruktur und Permeabilität der roten Blutkörperchen. — Pflügers Arch., 1930, Bd 224, S. 161—166.
*Mond R., Amson K.* Über die Ionenpermeabilität des quergestreifen Muskels. — Pflügers Arch., 1928, Bd 220, S. 67—81.
*Mond R., Netter A.* Andert sich die Ionenpermeabilität des Muskels während seiner Tätigkeit? — Pflügers Arch., 1930, Bd 224, S. 702—709.
*Moolenar W. H., Mummery C. H., Saag P. T. van der, Laat S. W. de.* Rapid ionic events and the initiation of growth in serumstimulated neuroblastoma cells. — Cell, 1978, vol. 23, p. 789—798.
*Morgan H. E., Park C. R.* The effect of insulin, alloxan diabetes and phlorhidzin on sugar transport across the muscle cell membrane. — J. Clin. Invest., 1957, vol. 36, p. 916.
*Morgan H. E., Randle P. J., Regen D. M.* Regulation of glucose uptake by muscle. 3. The effects of insulin, anoxia, salicylate and 2:4-dinitrophenol on membrane transport and intracellular phosphorylation of glucose in the isolated rat heart. — Biochem. J., 1959, vol. 73, p. 573—579.
*Morgan H. E., Post R. L., Park C. R.* Glucose transport and phosphorylation in the perfused heart of normal and diabetic rats. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 423—430.
*Moroney J., Smith A., Tomai L. D., Wenner C. E.* Stimulation of $^{86}Rb$ and $^{32}P$: mouvements in 3T3 cells by prostaglandins and phorbol esters. — J. Cell. Physiol., 1978, vol. 95, p. 287—294.
*Mounib M. S., Evans J. V.* The potassium and sodium contents of sheep tissues in relation to the potassium content of the erythrocytes and the age of the animal. — Biochem. J., 1960, vol. 75, p. 77—82.

*Mudge G. H.* Electrolyte and water metabolism of rabbit kidney slices: effect of metabolic inhibitors. — Amer. J. Physiol., 1951a, vol. 167, p. 206—223.
*Mudge G. H.* Studies on potassium accumulation by rabbit kidney slices: effect of metabolic activity. — Amer. J. Physiol., 1951b, vol. 165, p. 113—127.
*Mudge G. H.* Electrolyte metabolism of rabbit kidney slices. Studies with radioactive potassium and sodium. — Amer. J. Physiol., 1953, vol. 173, p. 511—522.
*Müller M., Simon S. E.* A comparison of ion shifts with respiration and glycolysis in muscle. — Biochim. biophys. acta, 1960, vol. 37, p. 107—119.
*Müller P.* Potassium and rubidium exchange across the surface membrane of cardiac Purkinje fibers. — J. Physiol., 1965, vol. 177, p. 453—462.
*Mullins L. J.* Phosphate exchange in nerve. — J. Cell. Comp. Physiol., 1954, vol. 44, p. 77—86.
*Mullins L. J.* The structure of nerve cell membrane. — In: Molecular structure and functional activity of nerve cells: Amer. Inst. Biol. Sci., Symp., 1956, vol. 1, p. 123—154.
*Mullins L. J.* The penetration of some cations into muscle. — J. Gen. Physiol., 1959a, vol. 42, p. 817—829.
*Mullins L. J.* An analysis of conductance changes in squid axon. — J. Gen. Physiol., 1959b, vol. 42, p. 1013—1135.
*Mullins L. J.* Steady-state calcium fluxes: membrane versus mitochondrial control of ionized calcium in axoplasm. — Fed. Proc., 1976, vol. 35, p. 2583—2588.
*Mullins L. J.* The generation of electric currents in cardiac fibers by Na/Ca exchange. — Amer. J. Physiol., 1979, vol. 236, p. C103—C110.
*Mullins L. J., Brinley F. F.* Potassium fluxes in dialyzed squid axons. — Gen. Physiol., 1969, vol. 53, p. 704—740.
*Mullins L. J., Brooks S. C.* Radioactive ion exchanges in living protoplasm. — Science, 1939, vol. 90, p. 256.
*Mullins L. J., Grenell R. C.* The influence of the axon sheath on phosphate diffusion. — J. Cell. Comp. Physiol., 1952, vol. 39, p. 164—166.
*Mullins L. J., Moore R. D.* The movement of thallium ions in muscle. — J. Gen. Physiol., 1960, vol. 43, p. 759—773.
*Mullins L. J., Fenn W. O., Noonan T. R., Haege L.* Permeability of erythrocytes to radioactive potassium. — Amer. J. Physiol., 1941, vol. 135, p. 93—101.
*Mummery C. L., Boonstra J., Saag P. T., Laat S. W. de.* Modulations of $Na^+$ transport during the cell cycle of neuroblastoma cells. — J. Cell. Physiol., 1982, vol. 112, p. 27—34.
*Naora H., Naora H., Mirsky A. E., Allfrey V. G.* Magnesium and calcium in isolated cell nuclei. — J. Gen. Physiol., 1961, vol. 44, p. 713—742.
*Narahara H. T., Özand P., Cori C. F.* Studies of tissue permeability. 7. The effect of insulin on glucose penetration and phosphorylation in frog muscle. — J. Biol. Chem., 1960, vol. 235, p. 3370—3378.
*Netter H.* Über die Elektrolytgleichgewichte an elektiv ionenpermeablen Membranen und ihre biologische Bedentung. — Pflügers Arch., 1928, Bd 220, S. 105—123.
*Netter H., Sachs L.* Stoffwechselabhängig Magnesiumaufhahme bei Bäckerhefe. — Biochem. Ztschr., 1961, Bd 334, S. 18—36.
*Nichols G. J., Nichols W. N., Weil W. B., Wallace W. M.* The direct measurement of the extracellular phase of tissues. — J. Clin. Invest., 1953, vol. 32, p. 1299—1308.
*Niedetzky A.* Untersuchungen des $Na^{24}$, $K^{42}$ und $P^{32}$ Ionenaustausches in tätigen Nerven. — Acta physiol. Hung., 1959, vol. 26, p. 113—116.
*Norman D., Menozzi P., Reid D., Lester G., Hechter O.* Action of insulin on sugar permeability in rat diaphragm muscle. — J. Gen. Physiol., 1959, vol. 42, p. 1277—1299.
*O'Brien T. G.* Hexose transport in undifferentiated and differentiated BAlB/c 3T3 preedipose cells: effects of 12-O-tetradeconglyphorbol-13-acetate and insulin (TPA). — J. Cell. Physiol., 1982, vol. 110, p. 63—71.
*Opie E. L.* The movement of water in tissues removed from the body and its relation to movement of water during lif. — J. Exp. Med. (USA), 1949, vol. 89, p. 185—208.
*Opie E. L.* Osmotic activity in relation to the movement of water under normal and pathological conditions. — Harvey Lect., 1954, vol. 50, p. 292—315.

*Opie E. L., Rothbard M. B.* The movement of water in interstitial tissue and in muscle removed from body. — Arch. Pathol., 1950, vol. 50, p. 800—812.
*Outhred R. K., George E. P.* Water and ions in muscle and model systems. — Biophys. J., 1973, vol. 13, p. 97—103.
*Overton E.* Über die osmotischen Eigenschaften des lebenden Pflanzen und Tierzelle. — Naturwiss. Ges. Zürich, 1895, Bd 40, S. 159—201.
*Overton E.* Über die osmotischen Eigenschaften der Zelle in ihrer Bedeutung für die Toksikologie und Pharmakologie. — Ztschr. physikal. Chem., 1897, Bd 22, S. 189—209.
*Overton E.* Studien über Narkose. Jena, 1901. 196 S.
*Overton E.* Beitrage zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. I. — Pflügers Arch., 1902a, Bd 92, S. 115—280.
*Overton E.* Beitrage zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. II. — Pflügers Arch., 1902b, Bd 92, S. 346—386.
*Ørskov S. L.* Eine Methode zur fortlaufenden photographischen Aufzeichnung von Volumänderungen der roten Blutkörperchen. — Biochem. Ztschr., 1935, Bd 279, S. 241—249.
*Ørskov S. L.* Solvent water in the human erythrocytes. — Acta physiol. Scand., 1946, vol. 12, p. 192—201.
*Page I. H.* The electrolytic content of the sea urchin and star fisch egg. — Biol. Bull., 1927, vol. 52, p. 168—172.
*Paine S.* The permeability of the yeast cell. — Proc. Roy. Soc. London B, 1911, vol. 84, p. 289—307.
*Park C. R.* Introduction. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 19—21.
*Park C. R., Johnson J. H.* Effect of insulin on transport of glucose and galactose into cells of rat muscle and brain. — Amer. Physiol., 1955, vol. 182, p. 17—23.
*Park C. R., Johnson J. H., Wright J. R., Batsel H.* Effect of insulin on transport of several hexoses and pentoses into cells of muscle and brain. — Amer. J. Physiol., 1957, vol. 191, p. 13—18.
*Parpart A. K.* The permeability of the mammalian erythrocyte to deuterium oxide (heavy water). — J. Cell. Comp. Physiol., 1935, vol. 7, p. 153—162.
*Parpart A. K.* The permeability of the erythrocytes of the grondhog. — Biol. Bull., 1936, vol. 71, p. 387—388.
*Parpart A.* Permeability of the erythrocyte for anions. — Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1940, vol. 8, p. 25—29.
*Parpart A. K., Green J. W.* Potassium and sodium exchanges in rabbit red cells treated with n-butyl alcohol. — J. Cell. Comp. Physiol., 1951, vol. 38, p. 347—360.
*Parpart A. K., Shull J.* Solvent water in the normal mammalian erythrocyte. — J. Cell. Comp. Physiol., 1935a, vol. 6, p. 137—150.
*Parpart A. R., Shull J.* Permeability of the erythrocyte for glycerol. — J. Cell. Comp. Physiol., 1935b, vol. 6, p. 129—136.
*Passow H.* Sulfationenpermeabilität riter Blutkörperchen in Donnan Glrichgewicht. — In: Abstrs. Comm. XXth Intern. Physiol. Congr. Brussel, 1956, S. 156.
*Passow H.* Anion transport related conformational changes of the band 3 protein in the red blood cell membrane. — In: Membranes and transport. New York; London, 1982, vol. 2, p. 451—460.
*Pedersen P. L., Wehrle J. P.* Phosphate transport processes of animal cells. — In: Membranes and transport. New York; London, 1982, vol. 2, p. 645—663.
*Peters J. D.* Body water. Springfield (Ill.), 1935. 70 p.
*Pfeffer W.* Osmotische Untersuchungen. Leipzig, 1877. 236 S.
*Phillis E., Mason T.* Studies on the transport of carbohydrates in the cotton plant. 3 The polar distribution of sugar in the foliage leaf. — Ann. Bot., 1933, vol. 47, p. 585—634.
*Phillis E., Mason T.* Further studies on transport in the cotton plant. 4. On the simultaneous movement of solutes in opposite direction through the phloem. — Ann. Bot., 1936, vol. 50, p. 161—174.

*Pigon A., Zevthen B.* Cartesian diver balance in permeability studies. — Experientia, 1951, vol. 7, p. 455—466.
*Plowe I. Q.* Membranes in the plant cell. 1. Morphological membranes at protoplasmic surfaces. — Protoplasma, 1931a, vol. 12, p. 196—220.
*Plowe I. Q.* Membranes in the plant cell. 2. Localization of differential permeability in the plant protoplast. — Protoplasma, 1931b, vol. 12, p. 221—238.
*Polefka T. G., Redwood W. R., Garrid R. A., Chinard F. P.* Osmotic permeability of Novikoff hepatoma cells. — Biochem. biophys. acta, 1981a, vol. 642, p. 79—87.
*Polefka T. G., Redwood W. R., Garrik R. A., Chinard F. P.* Pemeability of Novikoff hepatoma cells to water and monogidric alcohols. — Biochem. biophys. acta, 1981b, vol. 642, p. 67—78.
*Ponder E.* The mammalian red cell and the properties of haemolytic systems. — In: Protoplasma Monographien. Berlin, 1934, Bd 6, S. 311.
*Ponder E.* The kinetics of hemolisis. — Physiol. Revs, 1936, vol. 16, p. 19—51.
*Ponder E.* The red cell as osmometer. — Cold Spring Harbor Symp. Quant Biol., 1940, vol. 8, p. 133—143.
*Ponder E.* Accumulation of potassium by human red cells. — J. Gen. Physiol., 1950, vol. 33, p. 745—757.
*Ponder E.* Anomalous features of the loss potassium from human red cells. — J. Gen. Physiol., 1951, vol. 34, p. 359—372.
*Post R. L.* Relationship of an ATPase in human erythrocyte membranes to the active transport of sodium and potassium. — Fed. Proc., 1959, vol. 18, p. 121.
*Post R. L., Marritt C. R., Kinsolving C. R., Albright C. D.* Membrane adenosine triphosphatase as a participant in the active transport of sodium and potassium in the human erythrocyte. — J. Biol., Chem., 1960, vol. 235, p. 1796—1803.
*Post R. L., Albright C. D., Dayani K.* Resolution of pump and leak components of sodium and potassium ion transport in human erythrocytes. — J. Gen. Physiol., 1967, vol. 50, p. 1201—1220.
*Prankerd T. A. J., Altman K. I.* Phosphate partition and turnover in human red cells. — Nature, 1954, vol. 173, p. 870—871.
*Prescott D. M., Mazia D.* The permeability of nucleated and enucleated fragments of Amoeba proteus to $D_2O$. — Exp. Cell Res., 1954, vol. 6, p. 117—126.
*Pulver R., Verzar F.* Connection between carbohydrate and potassium metabolism in the yeast cell. — Nature, 1940, vol. 145, p. 823—824.
*Quastel J. H.* Transport at cell membranes and regulation of cell metabolism. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 512—526.
*Randle P. J.* Anaerobic uptake of glucose in vivo by the isolated rat diaphragm. — Nature, 1956, vol. 178, p. 983—984.
*Randle P. J.* Monosaccharide transport in muscle and its regulation. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 431—438.
*Randle P. J., Smith G. H.* Regulation of glucose uptake by muscle. 1. The effects of insulin, anaerobiosis and cell poisons on the uptake of glucose and release of potassium by isolated rat diaphragm. — Biochem. J., 1958a, vol. 70, p. 490—501.
*Randle P. J., Smith G. H.* Regulation of glucose uptake by muscle. 2. The effects of insulin, anaerobiosis and cell poisons on the penetration of isolated rat diaphragms by sugars. — Biochem. J., 1958b, vol. 70, p. 501—508.
*Rayner B., Weatherall M.* Acetylcholine and potassium movements in rabbit auricles. — J. Physiol., 1959, vol. 146, p. 392—409.
*Rega A. F., Garrahan P. J.* Calcium ion-dependent phosphorylation of human erythrocyte membranes. — J. Membrane Biol., 1975, vol. 22, p. 313—327.
*Reiser S., Christiansen P. A.* Intestinal transport of amino acid as affected by sugar. — Amer. J. Physiol., 1969, vol. 216, p. 915—924.
*Reinwein D., Kamen C. F., Park C. R.* Transport of glucose and other sugars across the cell membrane of the human erythrocyte. — Fed. Proc., 1957, vol. 16, N 1, pt 1, p. 237.
*Resühr B.* Hydrations- und Permeabilitätsstudien an unbefruchteten Fucuseiern. — Protoplasma, 1935, Bd 24, S. 531.

*Reuter H., Seitz N.* The dependence of calcium efflux from cardiac muscle on temperature and external ion composition. — J. Physiol., 1968, vol. 195, p. 451—470.
*Rice S. A., Harris F. C.* Polyelectrolyte gels and ion exchange reactions. — J. Phys. Chem., 1956, vol. 8, p. 207—239.
*Ricgenberg H. V., Maio J. J.* The accumulation of galactose by mammalian tissue culture cells. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 409—422.
*Roberts R. B., Roberts I. S.* Potassium metabolism in *Escherichia coli*. 3. Interrelation of potassium and phosphorus metabolism. — J. Cell. Comp. Physiol., 1950, vol. 36, p. 15—39.
*Robinson J. R.* Osmoregulation in slices from the kidneys of adult rats. — Proc. Roy. Soc. London B, 1950, vol. 137, p. 378—402.
*Robinson J. R.* Osmoregulation in surviving slices from the livers of adult rats. — Proc. Roy. Soc. London B, 1952, vol. 140, p. 135—144.
*Robinson J. R.* Metabolism of intracellular water. — Physiol. Revs, 1960, vol. 40, p. 112—149.
*Robinson J. R.* Interactions between monovalent cations and the $(Na^+ + K^+)$-dependent adenosine triphosphatase. — Arch. Biochem. Biophys., 1970, vol. 139, p. 17—27.
*Rojas E.* Ion permeability. — In: Membrane transport. Amsterdam etc., 1981, p. 61—106.
*Romano A. H., Connell N. D.* 5-deoxy-D-glucose and D-xylose: Analog for the study of D-glucose transport by mouse 3T3 cells. — J. Cell Physiol., 1982, vol. 111, p. 77—82.
*Rona P., Döblin H.* Untersuchungen über Blutzucker. 9. Weitere Beiträge zur Permeabilität der Blutkorperchen für Traubenzucker. — Biochem. Ztschr., 1911, Bd 31, S. 215—220.
*Rona P., Michaelis L.* Untersuchungen über den Blutzucker. 5. Der Zuckergehalt der Blutköperchen. — Biochem. Ztschr., 1909, Bd 16, S. 60—67.
*Rosenberg T.* On accumulation and active transport in biological system. — Acta chem. skand., 1948, vol. 2, p. 14—33.
*Rosenberg T., Wilbrandt W.* Enzymatic processes in cell membrane penetration. — Intern. Rev. Cytol., 1952, vol. 1, p. 65—92.
*Rossum G. D. V. van.* Net movements of calcium and magnesium in slices of rat liver. — J. Gen. Physiol., 1970, vol. 55, p. 18—32.
*Rothenberg M. A.* The ion permeability of the giant axon of the squid. — Biol. Bull., 1948, vol. 95, p. 242—254.
*Rothenberg M. A.* Studies on permeabitily in relation to nerve function. 2. Ionic movements across axonal membranes. — Biochim. biophys. acta, 1950, vol. 4, p. 96—114.
*Rothstein A.* The enzymology of the cell surface. — Protoplasmatologia, 1954a, vol. 2, ser. E, p. 1—86
*Rothstein A.* Enzyme systems of the cell surface involved in the uptake of sugar by yeast. Active transport and secretion. — Symp. Soc. Exp. Biol., 1954b, vol. 8, p. 165—201.
*Rothstein A.* The relationship of cell enzymes to ion transport in yeast cells. — J. Cell. Comp. Physiol., 1954c, vol. 44, p. 329.
*Rothstein A.* Relationship of the cell surface to electrolyte metabolism in yeast. — In: Electrolytes in biological system: Amer. Physiol. Soc. Washington, 1955, p. 121—128.
*Rothstein A.* Compartmentalization of the cell surface of yeast in relation to metabolic activities. — Discus. Faraday Soc., 1956, p. 229—238.
*Rothstein A.* Role of the cell membrane in the metabolism of inorganic electrolytes by microorganisms. — Bacteriol. Revs, 1959, vol. 23, p. 175—201.
*Rothstein A.* Factors determining the inorganic ion content of yeast cells. — In: Regulation of the inorganic ion content of cell: CIBA foundation study group. Bruxelle, 1960, p. 53—68.
*Rothstein A.* Interrelationships between the ion transporting systems of the yeast cell. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 270—284.

*Rothstein A.* Functional structure of band 3, the anion transport protein of the red blood cells, as determined by proteolytic and chemical cleavages. — In: Membranes and transport. New York; London, 1982, vol. 2, p. 435—440.
*Rothstein A., Bruce M.* The potassium efflux and influx in yeast at different potassium concentrations. — J. Cell. Comp. Physiol., 1958a, vol. 51, p. 145—159.
*Rothstein A., Bruce M.* The efflux of potassium from yeast cells into a potassium-free medium. — J. Cell. Comp. Physiol., 1958b, vol. 51, p. 439—455.
*Rothstein A., Hayes A.* Relationship of the cell surface to metabolism. The action binding properties of the yeast cell surface. — Arch. Biochem. Biophys., 1956, vol. 63, p. 87—99.
*Rothstein A., Haxes A., Jennings D., Hooper D.* The active transport of $Mg^{++}$ and $Mn^{++}$ into the yeast cell. — J. Gen. Physiol., 1958, vol. 41, p. 585—594.
*Rozengurt E.* Na influx as a mitogenetic signal for cultured fibroblastic cell. — In: Cellular responses to molecular modulators. New York, 1981. 558 p.
*Rudin D. O., Eisenman G.* A specificity rule for the effects of alkali metal cations in non-living and living systems. — In: Abstracts, 21 Intern. Congr. of Physiol. Sciences. New York, 1959, p. 237.
*Sacks J.* Mechanism of phosphate transfer across cell membranes. — Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1948, vol. 13, p. 180—184.
*Sacks J.* Insulin and the transport of sugars across cell membranes. — J. Gen. Physiol., 1960, vol. 43, N 5, suppl., pt 2, p. 129—134.
*Sacks J., Smith J. F.* Effect of insulin and activity on pentose transport into muscle. — Amer. J. Physiol., 1958, vol. 192, p. 287—289.
*Sanders R. T., Giese A. C.* The effect of ultraviolet light on the sodium and potassium composition of resting yeast cells. — J. Gen. Physiol., 1959, vol. 42, p. 589—607.
*Sarkadi B.* Uptake calcium transport in human red cells. — Biochim. biophys. acta, 1980, vol. 604, p. 159—190.
*Sarkadi B., Tosteson D. C.* Active cation transport in human red cells. — In: Membrane transport in biology. Vol. 2. Transport across single biological membranes. Berlin, 1979, p. 117—160.
*Schatzmann H. J.* Herzglykoside als Hemmstoffe für den aktiven Kalium- und Natriumtransport durch die Erytrocytenmembran. — Helv. physiol. pharmacol. acta, 1953, vol. 11, p. 346—354.
*Schatzmann H. J.* The role of $Na^+$ and $K^+$-activated membrane adenosinetriphosphatase. — Biochim. biophys. acta, 1965, vol. 94, p. 89—96.
*Schatzmann H. J.* Active calcium transport and $Ca^{2+}$ activated ATPase in human red cells. — Curr. Top. Membr. Transp., 1975, vol. 6, p. 125—168.
*Schatzmann H. J.* Active calcium transport in human red blood cells. — In: Membranes and transport. New York; London, 1982, vol. 1, p. 601—605.
*Schmidt G., Hecht L., Thonnhauser S. J.* The effect of potassium ions on the absorption of ortophosphate the fermentation of metaphosphate by bakets yeast. — J. Biol. Chem., 1949, vol. 178, p. 733—742.
*Schonheimer R.* The dynamic state of body constituents. Harvard (Mass.), 1942. 72 p.
*Schwartz A., Collins J. H.* $Na^+/K^+$-ATPase: structure of the enzyme and mechanism of action of digitalis. — In: Membranes and transport. New York; London, 1982, vol. 1, p. 521—528.
*Schwartz R., Cohen J., Wallace W. M.* Tissue electrolyte changes for the whole body, muscle, erythrocytes and plasma of rats on potassium deficient diet. — Amer. J. Physiol., 1953, vol. 172, p. 1—6.
*Schweitzer C. H., Passov H.* Kinetik und Gleichgewichte bei der langsamen Anionpermeabilität roter Blutkörperchen. — Arch. Ges. Physiol., 1953, Bd 256, S. 419—495.
*Seeman F.* Zur cH — Abhängigkeit der Vasserpermeabilität des Protoplasmas. — Protoplasma, 1950a, Bd 39, S. 147—175.
*Seeman F.* Der Einfluß der Wärme und UV-Bestrahlung auf die Wasserpermeabilität des Protoplasmas. — Protoplasma, 1950b, Bd 39, S. 535—566.
*Segal J. R.* An anodal threshold phenomemon in the squid giant axon. — Nature, 1958, vol. 182, p. 1370—1372.
*Sen A. K., Post R. L.* Stoichiometry and localization of adenosine triphosphate-

dependent sodium and potassium transport in the erythrocyte. — J. Biol. Chem., 1964, vol. 239, p. 345—357.
*Sen A. K., Widdas W. F.* Determination of the temperature and pH dependence of glucose transfer across the human erythrocyte membrane measured by glycose exit. — J. Physiol., 1962a, vol. 160, p. 392—403.
*Sen A. K., Widdas W. F.* Variations of the parameters of glucose transfer across the human erythrocyte membrane in the presence of inhibitors of transfer. — J. Physiol., 1962b, vol. 160, p. 404—416.
*Sepulvera F. V., Pearson J. D.* Characterization of neutral amino acid uptake by cultured epithelial cells from pig kidney. — J. Cell. Physiol., 1982, vol. 112, p. 182—188.
*Sepulvera F. V., Burton K. A., Brown P. D.* Relation between sodium-coupled amino acid and sugar transport and sodium potassium pump activity in isolated intestinal epithelial cells. — J. Cell. Physiol., 1982, vol. 111, p. 303—308.
*Shanes A. M.* Potassium retention in crab nerve. — J. Gen. Physiol., 1950, vol. 33, p. 643—649.
*Shanes A. M.* Potassium movement in relation to nerve activity. — J. Gen. Physiol., 1951, vol. 34, p. 795—807.
*Shanes A. M.* Factors governing in transfer in nerve. — J. Cell. Comp. Physiol., 1954a, vol. 44, p. 331.
*Shanes A. M.* Effect of temperature on potassium liberation during nerve activity. — Amer. J. Physiol., 1954b, vol. 177, p. 377—382.
*Shanes A. M.* Electrochemical aspects of physiological and pharmacological action in excitable cells. — Pharmacol. Revs, 1958, vol. 10, p. 59—273.
*Shanes A. M.* $Ca^{45}$ transfer in potassium treated frog rectus abdominus. — Pharmacologist, 1960, vol. 2, p. 69.
*Shanes A. M., Berman M. D.* Kinetics of ion movements in the squid giant axon. — J. Gen. Physiol., 1955a, vol. 39, p. 279—300.
*Shanes A. M., Berman M. D.* Penetration of the desh decheathed toad sciatic nerve by ions and molecules. 2. Kinetics. — J. Cell. Comp. Physiol., 1955b, vol. 45, p. 199—240.
*Shanes A. M., Berman M. D.* Ionic transport in the sciatic nerve of the toad. — Fed. Proc., 1956, vol. 15, p. 168.
*Shanes A. M., Bianchi C. P.* The distribution and kinetics of release of radiocalcium in tendon and skeletal muscle. — J. Gen. Physiol., 1959, vol. 42, p. 1123—1137.
*Shanes A. M., Bianchi C. P.* Radiocalcium release by stimulated and potassium treated sartorius muscle of the frog. — J. Gen. Physiol., 1960, vol. 43, p. 481—493.
*Shapiro H., Parpart A. K.* The osmotic properties of rabbit and human leukocytes. — J. Cell. Comp. Physiol., 1937, vol. 10, p. 147—152.
*Shaw F. H.* Potassium movements washed erythrocytes. — J. Physiol., 1955, vol. 129, p. 464—475.
*Shaw F. H., Simon S. E.* Sodium extrusion in muscle. — Nature, 1955a, vol. 176, p. 1031—1032.
*Shaw F. H., Simon S. E.* The nature of the sodium and potassium balance in nerve and muscle walls. — Austral. J. Exp. Biol., Med. Sci., 1955b, vol. 33, p. 153—177.
*Sheppard C. W., Martin W. R.* Studies of the kinetics of potassium exchange between cells and plasma of canine blood in vitro using $K^{42}$. — Biol. Bull, 1948, vol. 95, p. 287.
*Sheppard C. W., Martin W. R.* Isotopic studies of potassium exchange roates between cellular elements and plasma of human and canine blood in vitro. — Fed. Proc., 1949, vol. 8, p. 135—145.
*Sheppard C. W., Martin W. P., Beyl G.* Cation exchange between cells and plasma of mammalian blood. — J. Gen. Physiol., 1951, vol. 34, p. 411—429.
*Shuck W. D.* The chloride content of frog muscle. — Arch. Biol., 1950, vol. 25, p. 168—170.
*Simchowitz L., Spilberg J., Weer P.* Sodium and potassium fluxes and membrane potential of human neutrophils. Evidence for an electrogenic sodium pump. — J. Gen. Physiol., 1982, vol. 79, p. 453—479.

*Simon S. E.* Ionic partition and fine structure in muscle. — Nature, 1959, vol. 184, p. 1978—1982.
*Simon S. E.* Is the concept of active transport significant in the maitenance of the ionic pattern of the resting cell? — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 148—154.
*Simon S. E., Shaw F. H., Bennett S., Muller M.* The relationship between sodium, potassium and chloride in amphibian muscle. — J. Gen. Physiol., 1957, vol. 40, p. 753—777.
*Simon S. E., Johnstone B. M., Shankly K. H., Shaw F. H.* Muscle: a three phase system. The partition of monovalent ions across the cell membranes. — J. Gen. Physiol., 1959, vol. 43, p. 55—79.
*Singh I., Acharia A. K.* Ionic changes instriated muscle immersed in sodium-free solutions. — Proc. Indian Acad. Sci. B, 1957, vol. 46, p. 47—53.
*Sjodin R. A.* Rubidium and cesium fluxes in muscle as related to the membranes potential. — J. Gen. Phyisiol., 1959, vol. 42, p. 983—1003.
*Sjodin R. A.* Some cation interactions in muscle. — J. Gen. Physiol., 1961, vol. 44, p. 929—962.
*Sjodin R. A.* Long duration responses in squid giant axons injected with $^{134}$cesium sulfate solution. — J. Gen. Physiol., 1966, vol. 50, p. 269—278.
*Sjodin R. A.* Transport in skeletal muscle. New York etc., 1982. 157 p.
*Sjodin R. A., Beauge L. A.* The influence of potassium- and sodium-free solutions on sodium efflux from squid giant axons. — J. Gen. Physiol., 1969, vol. 54, p. 664—674.
*Skou J. C.* Preparation from mammalian brain and kidney of the enzyme system involved in active transport of $Na^+$ and $K^+$. — Biochim. biophys. acta, 1962, vol. 58, p. 314—325.
*Smillie L. B., Manery Y. F.* Effect of external potassium concentrations, insulin and lactate on frog muscle potassium and respiratory rate. — Amer. J. Physiol., 1959, vol. 298, p. 67—77.
*Solomon A. K.* The permeability of the human erythrocyte to sodium and potassium. — J. Gen. Physiol., 1952, vol. 36, p. 57—110.
*Solomon A. K., Gold G. L.* Potassium transport in human erythrocytes: evidence for a three compartment system. — J. Gen. Physiol., 1955, vol. 38, p. 371—388.
*Solomon A. K., Lionetti F., Curran P. F.* Possible cation-carrier substances in blood. — Nature, 1956, vol. 178, p. 582—583.
*Sols A., Fuente G. de la.* Transport and hydrolysis in the utilization of oligosaccharides by yeast. — In: Membrane transport and metabolism: Symposia csav. Prague, 1961, p. 361—377.
*Somogyi M.* The distribution of sugar and rate of glycolysis in the blood of some mammals. — J. Biol. Chem., 1933, vol. 103, p. 665—670.
*Steck T. L., Ramos B., Strapazon E.* Proteolytic dissection of band 3, the predominant transmembrane polypeptide of the human erythrocyte membrane. — Biochemistry, 1976, vol. 15, p. 1154—1161.
*Stein W. D.* Spontaneous and enzyme-induced dimer formation and its role in membrane permeability. 1. The permeability of non electrolytes at high concentration. — Biochim. biophys. acta, 1962a, vol. 59, p. 35—46.
*Stein W. D.* Spontaneous and enzyme-induced dimer formation and its role in membrane permeability. 2. The mechanism of movement of glycerol across the human erythrocyte membrane. — Biochim. biophys. acta, 1962b, vol. 59, p. 47—65.
*Stein W. D.* The movement of molecules across cell membranes. — New York; London, 1967. 369 p.
*Steinbach H. B.* Potassium and chloride in thyone muscle. — J. Cell. Comp. Physiol., 1937, vol. 9, p. 429—435.
*Stenbach H. B.* Sodium and potassium in frog muscle. — J. Biol. Chem., 1940a, vol. 133, p. 695—701.
*Steinbach H. B.* Electrolyte balance of animal cells. — Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1940b, vol. 8, p. 242—254.
*Steinbach H. B.* The osmotic behavior of frog sartorius muscles. — J. Cell. Comp. Physiol., 1944, vol. 24, p. 291—297.

*Steinbach H. B.* Intracellular inorganic ions and muscle action. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1947, vol. 47, p. 848—874.
*Steinbach H. B.* The sodium and potassium balance of muscle and nerve. — In: Modern trends in physiology and biochemistry. New York, 1952, p. 57—59.
*Steinbach H. B.* Exchanges of sodium and potassium in muscle. — Lancet, 1953, vol. 73, p. 247—250.
*Steinbach H. B.* Na exstrusion by the sartorius of Rana pipiens. — J. Gen. Physiol., 1961, vol. 44, p. 1131—1142.
*Stewart D. R.* The permeability of the Arbacia egg to nonelectrolytes. — Biol. Bull., 1931, vol. 60, p. 152—170.
*Straub F. B.* Über die Akkumulation der Kaliumionen durch menschliche Blutkörperchen. — Acta physiol. Acad. sci. hung., 1954, vol. 4, p. 235—240.
*Streicher E.* The entry of $P^{32}O_4$ into rat brain. — J. Cell. Comp. Physiol., 1956, vol. 48, p. 139—146.
*Strugger S.* Über Plasmolyse mit Kalium rhodanidanid. — Ber. Dtsch. bot. Ges., 1932, Bd 50, S. 24—31.
*Svedberg A.* On the distribution of sugar between plasma and corpuscules in animal and human blood. — Skand. Arch. Physiol., 1933, vol. 66, p. 113—190.
(*Szent-Györgyi A.*) *Сент-Дьёрдьи А.* О мышечной деятельности. М., 1947. 176 с.
(*Szent-Györgyi A.*) *Сент-Дьёрдьи А.* Биоэнергетика. М., 1969. 256 с.
*Tasaki I.* Physiology and electrochemistry of nerve fibers. New York, 1982. 162 p.
*Tasaki I., Spyropoulos C. S.* Permeability of the squid axon membrane to several organic molecules. — Amer. J. Physiol., 1961, vol. 201, p. 413—419.
*Tasker P., Simon E. E., Johstone B. M., Shankly K. H., Shaw F. H.* Dimensions of the extracellular space in sartorius muscle. — J. Gen. Physiol., 1959, vol. 43, p. 39—53.
*Tews J. K., Harper A. E.* Amino acid transport in rat liver slices during development. — Biochim. biophys. acta, 1969a, vol. 183, p. 635—637.
*Tews J. K., Harper A. E.* Transport of nonmetabolizable amino acids in rat liver slices. — Biochim. biophys. acta, 1969b, vol. 183, p. 601—610.
*Tigji J.* P—$P^{32}$-Austausch im tätigen Muskel. — Acta physiol. Acad. sci. hung., 1959a, vol. 26, p. 87—91.
*Tigyi J.* Mechanische Spannung und Na-Austausch im Muskel. — Acta physiol. Acad. sci. hung., 1959b, vol. 26, p. 107—111.
*Tigyi J.* Zur Frage des K—Na-Austausches im tätigen Muskel. — Acta physiol. Acad. sci. hung., 1959c, vol. 26, p. 95—106.
*Tigyi J., Kallay N., Tigyi-Sebes A., Trombites K.* Distribution and function of water and ions in resting and contracted muscle. — In: International Cell Biology. New York etc., 1981, p. 925—940.
*Tobias J. M.* Injury and membrane potentials in frog muscle after depleting potassium and producing other changes by soaking in potassium-free salt solution and distilled water. — J. Cell. Comp. Physiol., 1950, vol. 36, p. 1—13.
*Tosteson D. C.* Cation transport in red blood cells. — J. Cell. Comp. Physiol., 1954, vol. 44, p. 330—331.
*Tosteson D. C.* Potassium and sodium binding by nucleotides. — J. Cell. Comp. Physiol., 1957, vol. 50, p. 199—202.
*Tosteson D. C.* Halide transport in red blood cells. — Acta physiol. scand., 1959, vol. 46, p. 19—41.
*Tosteson G. C., Hoffman J. E.* Regulation of cell volume by active cation transport in high and low potassium sheep red cells. — J. Gen. Physiol., 1960, vol. 44, p. 169—194.
*Tosteson D. C., Robertson J. S.* Potassium transport in duck red cells. — J. Cell. Comp. Physiol., 1956, vol. 47, p. 147—166.
*Traube J.* Theorie der Osmose und Narkose. — Pflügers Arch., 1904a, Bd 105, S. 541—558.
*Traube J.* Oberflächendruck und seine Bedeutung im Organismus. — Pflügers Arch., 1904b, Bd 105, S. 559—572.
*Traube J.* Die osmotische Kraft. — Pflügers Arch., 1908, Bd 123, S. 419—432.
*Traube J.* Die theorie des Haftdrack (Oberflächendruck) und ihre Bedeutung für die Physiologie. — Pflügers Arch., 1910, Bd 132, S. 511—538.

*Traube J.* Theorie der Narkose. — Pflügers Arch., 1913, Bd 153. S. 276—308.
*Tupper J. T.* Cation flux in the Erlich ascites tumor cell evidence for $Na^+$—for—$Na^+$ and $K^+$—for—$K^+$ exchange diffusion. — Biochim. biophys. acta, 1975, vol. 394, p. 586—596.
*Ulrich H.* Permeabilität und Intrabilitet pflanulichen Zellen und Plasmagrenzstruktur. — Arch. exp. Zellforsch., 1939, Bd 22, S. 496—500.
*Ungar G.* Les phenomenes chemiques de l'excitation cellulaire et leur role dans la mechanisme de l'excitation. J. Physiol., (Paris), 1957, vol. 49, p. 1235—1277.
(*Ungar D.*) *Унгар Д.* Роль белковой структуры и адсорбции ионов в механизме возбуждения клетки. — Цитология, 1959а, т. 1, № 6, с. 627—640.
*Ungar G.* Cell proteins and ion binding in excitation. — In: Zweites internationales Symposium über den Mechanismus der Erregung. Berlin, 1959b, S. 31—38.
*Ungar G.* Configurational and hydrolytic changes in proteins caused by irradiation of a damage to the cell. — In: Problems of the evolution of functions and the enzyme chemistry of excitation processes. Moscow, 1961, p. 343—358.
*Ungar G., Psychoyos S.* Diffusion across rat diaphragm. 2. Movement of sugars; effect of insulin and other agents. — Biochim. biophys. acta, 1963, vol. 66, p. 118—122.
*Ungar G., Romano D. V.* Sodium «binding» and protein structure in stimulated rat brain. — Fed. Proc., 1959, vol. 18, p. 162.
*Urano J.* Neue Versuche über die Salze des Muskels. — Ztschr. Biol., 1908, Bd 50, S. 212—246.
*Ussing H. H.* Transport of ions across cellular membranes. — Physiol. Revs, 1949, vol. 29, p. 127—155.
*Ussing H. H.* Transport through biological membranes. — Annu. Rev. Physiol., 1953, vol. 15, p. 1—20.
*Ussing H. H.* The alkali metal ions in isolated system and tissues. — In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Berlin etc., 1960, Bd 13, S. 1—195.
*Vestergaard-Bogind B.* The transport of phosphate ions across the human red cell membrane. — Biochim. biophys. acta, 1963, vol. 66, p. 93—109.
*Vijver G.* Studies on the metabolism of Tetrahymena pyriformis G. L. — Enzimologia, 1969, vol. 36, p. 371—374.
*Villamil M. F., Kleeman C. R.* The effect of ouabain and external potassium on the ion transport of rabbit red cells. — J. Gen. Physiol., 1969, vol. 54, p. 576—588.
*Villegas R., Villegas G. M.* Characterization of the membranes in the giant nerve fiber of the squid. — J. Gen. Physiol., 1960, vol. 43, N 5, pt 2, p. 73—104.
*Villegas R., Villegas G. M.* The squid giant nerve and their permeability to $C^{14}$-glycerol. — Biochim. biophys. acta, 1962, vol. 60, p. 202—204.
*Villegas R., Blei M., Villegas G. M.* Penetration of nonelectrolyte molecules in resting and stimulated squid nerve fibers. — J. Gen. Physiol., 1965, vol. 48, N 5, pt 2, p. 35—40.
*Vincenzi F. F., Hinds Th. R.* Calmodulin and plasma membrane calcium transport. — In: Calcium and cell function. New York, 1981, vol. 1, p. 127—165.
*Vincenzi F. F., Larsen F. L.* The plasma membrane calcium pump: regulation by a soluble $Ca^{2+}$ binding protein. — Fed. Proc., 1980, vol. 39, p. 2427—2431.
*Volkenstein F. F.* The electron levels of the atoms adsobed on the surface of crystal. — Ztschr. fiz. khim., 1947, vol. 21, p. 1317—1334.
*Vries H. de.* Methode zur Analyse der Turgorkraft. — Jahrb. wiss. Bot., 1884, Bd 14, S. 427—601.
*Vries H. de.* Plasmolytische Studien über die Wand der Vacuolen. — Jahrb. wiss. Bot., 1885, Bd 16, S. 465—598.
*Vries H. de.* Osmotische Versuche mit febenden Membranen. — Ztschr. phys. Chem., 1888, Bd 2, S. 415—432.
*Waggoner A. S.* Optical probes of the potential difference across membranes. — In: Membranes and transport. New York; London, 1982, vol. 1, p. 195—201.
*Walser M., Soldin W., Grollman A.* Radiosulphate space of muscle. — Amer. J. Physiol., 1954, vol. 176, p. 321—323.
*Walter H.* Protoplasma- und Membranquellung bei Plasmolyse. — Jahrb. wiss. Bot., 1923, Bd 62, S. 145—214.
*Wartenberg A.* Über die Natur der Hechtschen Fäden bei der Plasmolyse von

Epidermisuellen der Blätter des Seegrases, *Zostera marina*. — Protoplasma, 1957a, Bd 49, S. 73—97.
*Wartenberg A.* Plasmolyseversuche an geöflucten Pflanzenzellen. — Ber. Dtsch. bot. Ges., 1957b, Bd 70, S. 263—274.
*Wartenberg A.* Die Plasmolyse geöffneter Pflanzenzellen. — Ber. Dtsch. bot. Ges., 1958, Bd 71, S. 169—176.
*Weber A., Herz R., Reiss I.* Study of the kinetics of Ca transport by isolated fragmented sarcoplasmic reticulum. — Biochem. Ztschr., 1966, Bd 345, S. 329—339.
*Weidmann S.* Electrical characteristics of sepia axons. — J. Physiol., 1951, vol. 114, p. 372—381.
*Weimar V. L.* Calcium binding in frog muscle brei. — Physiol. Zool., 1953, vol. 26, p. 231—242.
*Weinstein A. M., Stephenson J. L., Spring K. R.* The coupled transport of water. — In: Membrane transport. Amsterdam etc., 1981, p. 311—351.
*Weir E. G., Hastings A. B.* The distribution of bromide and chloride in tissues and body fluids. — J. Biol. Chem., 1939, vol. 129, p. 547—558.
*Weis L. S., Narahara H. T.* Regulation of cell membrane permeability in skeletal muscle. 1. Action of insulin and trypsin on the transport system for sugar. — J. Biol. Chem., 1969, vol. 244, p. 3084—3091.
*Weise E.* Untersuchungen zur Frage der Verteilung und der Bildungsart des Calcium im Muskel. — Arch. exp. Pathol. Pharmakol., 1934, Bd 176, S. 367—377.
*Whittam R.* The permeability of kidney cortex to chloride. — J. Physiol., 1956, vol. 131, p. 542—554.
*Whittam R.* Potassium movements and ATP in human red cells. — J. Physiol., 1958, vol. 140, p. 479—497.
*Whittam R.* Sodium and potassium movement in kidney cortex slices from newborn animals. — J. Physiol., 1960, vol. 153, p. 358—369.
*Whittam R., Ager M. E.* The connexion between active cation transport and metabolism in erythrocytes. — Biochem. J., 1965, vol. 97, p. 214—227.
*Whittam R., Davies R. E.* Active transport of water, sodium, potassium and D-oxyglutarate by kidney cortex slices. — Biochem. J., 1953, vol. 55, p. 880—888.
*Wick A. N., Drudy D. R.* Action of insulin on the permeability of cells to sorbitol. — Amer. J. Physiol., 1951, vol. 166, p. 421—423.
*Wick A. N., Drudy D. R., Mackay E.* Glucose space of the body. — Amer. J. Physiol., 1950, vol. 163, p. 224—228.
*Widdas W. F.* Inability of diffusion to account from placental glucose transfer in the sheep and consideration of the kinetics of a possible carries transfer. — J. Physiol., 1952, vol. 118, p. 29—39.
*Widdas W. F.* An apparatus for recording erythrocyte volume changes in permeability studies. — J. Physiol., 1953a, vol. 120, p. 20P—21P.
*Widdas W. F.* Kinetics of glucose transfer across the human erythrocyte membrane. — J. Physiol., 1953b, vol. 120, p. 23P—24P.
*Widdas W. F.* Facilited transfer of hexoses across the human erythrocyte membrane. — J. Physiol., 1954a, vol. 125, p. 163—180.
*Widdas W. F.* Difference of cation concentrations in foetal and adult sheep erythrocytes. — J. Physiol., 1954b, vol. 125, p. 18P—19P.
*Wiegner G., Jenny H.* Über Basensustansch an Permutiten. — Kolloid. Ztschr., 1927, Bd 42, S. 268—272.
*Wilbrandt W.* Permeability. — Annu. Rev. Physiol., 1947, vol. 9, p. 581—604.
*Wilbrandt W.* The relation between rate and affinity in carrier transport. — J. Cell. Comp. Physiol., 1956, vol. 47, p. 137—145.
*Wilbrandt W., Geunsberg E., Lanener H.* Der Glukoseeihtritt durch die Erythrocytenmenbrane. — Helv. physiol. pharmacol. acta, 1947, Bd 5, S. C20—C22.
*Wilde W.* The chloride equilibrium in muscle. — Amer. J. Physiol., 1945, vol. 143, p. 666—676.
*Williams I. D., Ansell B. M., Reiffel L., Stone C. A., Kark R. M.* Electrolyte levels in normal and dystrophic muscle determined by neutron activation. — Lancet, 1957, vol. 2, p. 464—466.

*Williams R., Kay C.* Absorbtion, distribution and excretion of thiourea. — Amer. J. Physiol., 1945, vol. 143, p. 715—722.
*Wilson D. L., Manery J. F.* Sodium, potassium and chloride in leucocytes. — Fed. proc., 1948, vol. 7, p. 135.
*Wilson D. L., Manery J. F.* The permeability of rabbit leucocytes to sodium, potassium and chloride. — J. Cell. Comp. Physiol., 1949, vol. 54, p. 492—519.
*Winegrad S.* The relationship of calcium uptake to concentration in guinea pig atria. — Physiologist, 1960, vol. 3, p. 179.
*Winter K. A.* Der Gesamtchloridgechalt neugeborener Ratten. — Biochem. Ztschr., 1934, Bd 272, S. 384—386.
*Winterstein H.* Die Narkose. Berlin, 1926. 474 S.
*Woermann D., Bonhoeffer K. F., Helfferich F.* Untersuchungen a einem für Kaliumionen selektiven Kationenaustauscher. — Ztschr. phys. Chem. (N. S.), 1956, Bd 8, S. 265—283.
*Woodruff W. L., Fain G. L., Bustinn B.* Light-dependent ion influx into toad photoreceptors. — J. Physiol., 1982, vol. 157, p. 517—536.
*Woodward A. A.* The release of radioactive $Ca^{45}$ from muscle during stimulation. — Biol. Bull., 1949, vol. 97, p. 264.
*Wu H.* Separate analysis of the corpuscles and the plasma. — J. Biol. Chem., 1922, vol. 54, p. 21—31.
*Yamamoto T., Tonomura Y.* $Ca^{2+}/Mg^{2+}$-depended ATPase in sarcoplasmic reticulum: kinetic properties in its monomeric and oligomeric forms. — In: Membranes and transport. New York; London, 1982, vol. 1, p. 573—578.
*Young A. C.* The effect of stimulation on the potassium content of Limulus leg nerves. — J. Neurophysiol., 1938, vol. 1, p. 4—6.
*Young Ho Lee, Young Wei, Edelman I. S.* Electrolyte and lipid composition of skeletal and cardiac muscle in mice with hereditary muscular dystrophy. — Amer. J. Physiol., 1959, vol. 197, p. 487—490.
*Zierler K. L.* Effect of insulin on potassium efflux from rat muscle in the presence and absence of glucose. — Amer. J. Physiol., 1960, vol. 198, p. 1066—1070.

## ОГЛАВЛЕНИЕ


Стр.

**Введение** . . . . . 3

**Глава I. Распределение воды между клетками и средой** . . . . . 5

Состояние воды в клетках . . . . . 5
Осмотические свойства клеток . . . . . 6
Проницаемость клеток для воды . . . . . 13

**Глава II. Межклеточные пространства** . . . . . 16

**Глава III. Проницаемость клеток для неэлектролитов** . . . . . 22

Проницаемость клеток для сахаров . . . . . 22
Проницаемость клеток для мочевины и ее производных . . . . . 42
Проницаемость клеток для креатинина . . . . . 44
Проницаемость клеток для многоатомных спиртов . . . . . 47
Проницаемость клеток для поверхностно-активных веществ . . . . 48

**Глава IV. Проницаемость клеток для аминокислот** . . . . . 50

**Глава V. Проницаемость клеток для витальных красителей** . . . . . 54

Распределение витальных красителей между невозбужденными и неповрежденными клетками и средой . . . . . 54
Распределение витальных красителей при раздражении и повреждении клеток . . . . . 54
Механизм распределения витальных красителей между клетками и окружающей их средой . . . . . 57

**Глава VI. Распределение и обмен неорганических ионов между клеткой и средой** . . . . . 67

Предварительные замечания . . . . . 67
Проницаемость эритроцитов и лейкоцитов для ионов . . . . . 68
Проницаемость мышечных волокон для ионов . . . . . 73
Проницаемость нервных волокон для ионов . . . . . 86
Проницаемость нервных, эпителиальных и других клеток животных для ионов . . . . . 89
Проницаемость растительных клеток и микроорганизмов для ионов . 93

**Глава VII. Механизмы распределения минеральных веществ между клеткой и средой** . . . . . 101

Мембранная теория распределения минеральных веществ между клеткой и средой . . . . . 101
Состояние минеральных веществ в протоплазме согласно сорбционной теории клеточной проницаемости . . . . . 107
Роль факторов сорбции в механизме распределения минеральных веществ между клетками и средой . . . . . 121
О природе селективного накопления калия в клетках . . . . . 127

**Глава VIII. Обмен веществ и проницаемость клеток** . . . . . 132

Связь между обменом веществ и проницаемостью клеток . . . . . 132
Зависимость поглощения клеткой веществ от температуры . . . . 135
Влияние ингибиторов обмена и других факторов на проницаемость клеток . . . . . 137

**Заключение** . . . . . 143

**Литература** . . . . . 149

**Афанасий Семенович Трошин**

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕЩЕСТВ МЕЖДУ КЛЕТКОЙ И СРЕДОЙ**

*Утверждено к печати*
*Институтом цитологии Академии наук СССР*

Редактор издательства **Л. С. Евстигнеева**
Художник **Л. А. Яценко**
Технический редактор **А. П. Чистякова**
Корректоры **Е. А. Гинстлинг** и **Э. Н. Липпа**

ИБ № 21354

Сдано в набор 19.02.85. Подписано к печати 12.06.85. М-27906. Формат $60 \times 90^1/_{16}$. Бумага офсетная № 1. Гарнитура литературная. Фотонабор. Печать офсетная. Усл. печ. л. 12. Усл. кр.-отт. 12.25. Уч.-изд. л. 15.43. Тираж 1800. Тип. зак. № 165. Цена 2 р. 40 к.

Ордена Трудового Красного Знамени
издательство «Наука». Ленинградское отделение.
199164, Ленинград, В-164, Менделеевская линия, 1.

Ордена Трудового Красного Знамени
Первая типография издательства «Наука».
199034, Ленинград, В-34, 9 линия, 12.

2р. 40 к.

ИЗДАТЕЛЬСТВО
«НАУКА»
ЛЕНИНГРАДСКОЕ
ОТДЕЛЕНИЕ