

Ю. А. ЧИЗМАДЖЕВ, С. Х. АЙТЯН

# КУЛОНОВСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ПЕРЕНОСЕ ИОНОВ ЧЕРЕЗ СЕЛЕКТИВНЫЕ КАНАЛЫ БИОМЕМБРАН

(Представлено академиком А. Н. Фрумкиным 18 II 1974)

1. Из теории ионообменных мембран известно, что фиксированный заряд и кулоновские эффекты, которые учитываются в рамках условия электронеutrальности, оказывают существенное влияние на ионный транспорт. В известном смысле селективные каналы биомембран, несущие определенный фиксированный заряд, могут рассматриваться как ионообменники. Однако микроскопические масштабы системы, ее неоднородность и однорядный характер диффузии требуют иных, не макроскопических методов описания, которые учитывали бы дискретный характер заряда и всего процесса переноса. При решении этой задачи мы будем основываться на развитом ранее формализме в теории ионного транспорта через селективные каналы биомембран<sup>(1-3)</sup>.

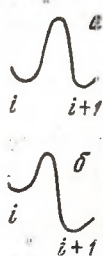


Рис. 1. Изменение энергетического профиля системы при движении иона. *a* — энергетический профиль, *б* — см. текст

Предварительно проиллюстрируем основную идею на простом примере. Пусть энергетический профиль системы имеет вид, представленный на рис. 1*a*. Этот профиль энергии иона, как принималось ранее, является статистическим, т. е. его характер не зависит от положения иона. А теперь предположим, что существует какой-то механизм, который влияет на высоту барьеров при движении иона. А именно, если энергетический ион *A* перешел из ямы (*i*) в яму (*i+1*), то левый барьер поднимается, а правый опускается, ускоряя движение иона слева направо (рис. 1*б*). Энергетический профиль в этом случае становится динамическим фактором, его вид зависит от положения иона. Возникает, естественно, вопрос о природе того механизма, который модифицирует профиль энергии. Вообще говоря, такие эффекты могли бы быть вызваны определенной молекулярной организацией ионного канала. Тогда ионный транспорт через мембраны с полным основанием следовало бы рассматривать как ферментативную реакцию. Однако ниже мы покажем, что кулоновское ион-ионное взаимодействие может играть роль динамического фактора и существенно ускорять процесс ионного транспорта через каналы с фиксированным зарядом.

2. Будем рассматривать, как и ранее, двухъямную модель канала<sup>(1-3)</sup>. Ионы могут попадать из раствора в ближайшую яму с константой скорости  $k_1$  и выходить из ямы в ближайший раствор с константой  $k_2$ . Ионы также могут перескакивать между ямами с константой  $\nu$ . Все перескоки возможны лишь при условии, что «адресат» вакантен.

Пусть в растворе слева от мембраны находятся ионы *A*, а справа — *B* (рис. 1). Все константы скоростей для различных ионов будут иметь соответствующие индексы —  $k_1^A, k_1^B, k_2^A, k_2^B, \nu_A, \nu_B$ .

Для описания кинетики ионного транспорта в канале введем, как и ранее<sup>(1-3)</sup>, корреляционные функции  $F(X_1, X_2)$ , описывающие состояние в канале. Например  $F(A, B)$  — вероятность состояния, когда в левой яме находится ион *A*, а в правой — *B*;  $F(A, 0)$  — в левой яме ион *A*, а правая вакантна. Короткодействующие силы ион-ионного взаимодействия учиты-

вались запретом перескоков в заполненную яму. Например, поток ионов А из левого раствора в левую яму записывался в виде

$$j_A = Nk_1^A [F(0, A) + F(0, B) + F(0, 0)] \exp(Z_A \beta \varphi_1 / 2) - Nk_2^A [F(A, 0) + F(A, B) + F(A, A)] \exp(-Z_A \beta \varphi_1 / 2), \quad (1)$$

где  $j_A$  — поток ионов А из левого раствора в левую яму,  $Z_A$  — валентность ионов А,  $\varphi_1$  — скачок потенциала между раствором и левой ямой,  $N$  — число каналов на единицу поверхности мембраны,  $F$  — число Фарадея,  $\beta = F/RT$ . Факт короткодействующих взаимодействий отражался лишь в записи потоков, константы же скоростей перескоков оставались неизменными\*.

Учтем теперь кулоновское отталкивание ионов, находящихся в канале. Ион В, находящийся, например, в правой яме, приподнимает уровень левой ямы на величину кулоновского взаимодействия  $U_B = Z_B e^2 / \epsilon \delta$ , где  $\epsilon$  — диэлектрическая постоянная в канале ( $\epsilon \approx 2$ ),  $\delta$  — расстояние между ямами,  $e$  — заряд протона.

Следовательно, вход иона А из раствора в вакантную левую яму затруднен, а выход из левой ямы облегчен, что можно отразить в изменении кинетических констант по принципу Бренстеда, т. е.

$${}^B k_1^- = k_1 \exp(-Z \beta U_B / 2), \quad {}^B k_2^+ = \exp(Z \beta U_B / 2) \quad (2)$$

Индекс В в (2) указывает, что на уровень ямы влияет ион В, находящийся в соседней яме. Поток ионов А из левого раствора в левую яму запишется теперь следующим образом:

$$j_A = N [k_1^A F(0, 0) + {}^A k_1^- F(0, A) + {}^B k_1^- F(0, B)] \exp\left(\frac{Z_A \beta \varphi_1}{2}\right) - N [k_2^A F(A, 0) + {}^A k_2^+ F(A, A) + {}^B k_2^+ F(A, B)] \exp\left(-\frac{Z_A \beta \varphi_1}{2}\right). \quad (3)$$

Для определения коррелятивных функций  $F(A, A)$ ,  $F(A, 0)$ ,  $F(0, A)$ ,  $F(A, B)$ ,  $F(0, B)$ ,  $F(B, 0)$ ,  $F(B, B)$ ,  $F(0, 0)$  можно написать кинетические уравнения, как это делалось в (1, 3), например,

$$\frac{dF(A, A)}{dt} = {}^A k_1^- F(0, A) e^{Z_A \beta \varphi_1 / 2} - {}^A k_2^+ F(A, A) [e^{-Z_A \beta \varphi_1 / 2} + e^{Z_A \beta \varphi_2 / 2}], \quad (4)$$

где  $\varphi_2$  — скачок потенциала между правой ямой и правым раствором. Сразу же определим  $\varphi_2$  — скачок потенциала между ямами. Полный скачок потенциала на мембране

$$\varphi = \varphi_1 + \varphi_2 + \varphi_3. \quad (5)$$

Очевидно,  $F(B, A) = 0$ , так как состояние (В, А) неосуществимо. Все корреляционные функции, разумеется, должны удовлетворять условию нормировки, т. е.

$$F(A, A) + F(A, 0) + F(0, A) + F(A, B) + F(B, 0) + F(0, B) + F(B, B) + F(0, 0) = 1. \quad (6)$$

Система уравнения (4) — (6) не переопределена, так как одно из уравнений (4) является линейной комбинацией остальных.

\* На самом деле, если проанализировать выражение (1), то видно, что константа  $k_1$  считается равной нулю, если яма-адресат занята, т. е.

$$k_1 = \begin{cases} k_1, & \text{если яма вакантна.} \\ 0, & \text{если яма занята.} \end{cases}$$

Рассмотрим случай постоянного тока.

В общем виде из (4)–(6) не удастся получить обозримые результаты. Поэтому рассмотрим ряд предельных случаев.

1. Пусть

$$k_2^+ \gg k_1, \quad k_2 \gg v \gg k_1^-. \quad (7)$$

На языке энергетических профилей это означает следующее. Одночастичный профиль характеризуется высоким центральным барьером и низкими краевыми барьерами. Двухчастичные энергетические профили таковы, что вход второго иона затруднен, а выход его, напротив, идет очень легко. При таком выборе констант односторонние потоки имеют вид (считаем  $Z_A = -Z_B = Z$ ),

$$j_A = N v_A K_A A e^{Z\beta\varphi/2} G_c, \quad j_B = N F v_B K_B B e^{-Z\beta\varphi/2} G_c, \quad (8)$$

где

$$G_c^{-1} = K_A A e^{Z\beta(\varphi_1 + \varphi_3)/2} + K_B B e^{-Z\beta(\varphi_1 + \varphi_3)/2} + e^{Z\beta(\varphi_3 - \varphi_1)/2}, \quad (9)$$

$$K_A = k_1^A / k_2^A, \quad K_B = k_1^B / k_2^B. \quad (10)$$

Формула Уссинга и обычное выражение для потенциала реверсии следует из (8) непосредственно

$$\frac{j_A}{j_B} = \frac{v_A K_A A}{v_B K_B B} e^{Z\beta\varphi} = e^{Z\beta(\varphi - \varphi_0)}, \quad \varphi_0 = \frac{RT}{zF} \ln \frac{v_B K_B B}{v_A K_A A}. \quad (11)$$

Интересно сравнить формулы для односторонних потоков с аналогичными выражениями из (2), полученными без учета кулоновского отталкивания ионов. Если блокировочный знаменатель в (2) имел вид  $[e^{-Z\beta\varphi_1/2} + K_A A e^{Z\beta\varphi_1/2}][e^{Z\beta\varphi_3/2} + K_B B e^{-Z\beta\varphi_3/2}]$ , то теперь он выглядит иначе:  $K_A A e^{Z\beta(\varphi_1 + \varphi_3)/2} + K_B B e^{-Z\beta(\varphi_1 + \varphi_3)/2} + e^{Z\beta(\varphi_3 - \varphi_1)/2}$ . Различие сводится к слагаемому  $K_A K_B A B e^{Z\beta(\varphi_1 - \varphi_3)/2}$ , которое отсутствует в формулах (8)–(9), что связано с исчезновением состояния (А, В) из-за кулоновского отталкивания. Соответственно, односторонние потоки теперь оказываются повышенными, а эффекты блокировки уменьшенными.

Интересно отметить, что если раньше в модели с высоким центральным барьером бинарные функции расцеплялись на произведение унарных (или чисел заполнения), то теперь, с учетом кулоновских эффектов, такая процедура невозможна, так как нарушается равновесие между ямами с омывающими растворами.

2. Перейдем теперь к другому случаю, когда кинетические константы связаны следующими неравенствами:

$$v \gg k_2^+ \gg k_1 \gg k_2 \gg k_1^-. \quad (12)$$

На языке энергетических диаграмм это означает следующее (рис. 2). Пустому каналу соответствует глубокая двухместная яма (рис. 2а). Двухчастичное состояние, напротив, обладает очень высокой энергией (рис. 2г). При одночастичном заполнении для входа второй частицы потенциальная энергия имеет вид кривой, представленной на рис. 2б, в. В этом случае получаем

$$j_A = N k_2^A K_A A e^{Z\beta\varphi/2} G_c', \quad j_B = N k_2^B K_B B e^{-Z\beta\varphi/2} G_c', \quad (13)$$

где

$$(G_c')^{-1} = (K_A A e^{Z\beta\varphi_1/2} + K_B B e^{-Z\beta\varphi_3/2}) [e^{Z\beta\varphi_2/2} + e^{-Z\beta\varphi_2/2}]. \quad (14)$$

Рис. 2. Энергетический профиль в канале с учетом ион-ионного кулоновского взаимодействия. а – г – см. текст



Соответственно, имеет место и формула Уссинга

$$\frac{j_A}{j_B} = \frac{k_2^A K_A A}{k_2^B K_B B} e^{z\beta\varphi} \quad (15)$$

Это вполне естественно, так как выбор системы неравенств для кинетических коэффициентов привел к исчезновению двухчастичного состояния в канале, которое является необходимой предпосылкой для получения формул квадратичной зависимости Ходжкина — Кейнса (<sup>3</sup>, <sup>6</sup>).

3. Рассмотрим в связи с этим другой вариант цепочки неравенств, а именно

$$v \gg k_1 \gg k_1^- \gg k_2^+ \gg k_2. \quad (16)$$

На языке энергетических диаграмм это означает, что двухчастичное состояние остается наиболее вероятным и после учета кулоновского отталкивания между ионами. Можно показать, что при таком соотношении между кинетическими коэффициентами для потоков получаются те же формулы, что и в работе (<sup>3</sup>), но вместо констант  $k_1$  и  $k_2$  входят константы  $k_1^-$  и  $k_2^+$ , что соответствует учету кулоновского отталкивания. Из этих соотношений (<sup>3</sup>) \* следует, что односторонние потоки с учетом кулоновских эффектов возрастают. Сохраняется также соотношение Ходжкина — Кейнса (<sup>6</sup>)

$$\frac{j_A}{j_B} = \left( \frac{k_1^- A}{k_1^- B} \right)^2 \frac{k_2^+ B}{k_2^+ A} e^{2z\beta\varphi} = e^{2z\beta(\varphi - \varphi_0)}. \quad (17)$$

Институт электрохимии  
Академии наук СССР  
Москва

Поступило  
18 II 1974

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Yu. A. Chizmadjev, B. I. Khodorov, S. Kh. Aityan, Bioelectrochem. and Bioenergetics, v. 1, 241 (1974). <sup>2</sup> Ю. А. Чизмаджев, Б. И. Ходоров, С. Х. Айтыян, ДАН, т. 213, 722 (1973). <sup>3</sup> С. Х. Айтыян, Ю. А. Чизмаджев, ДАН, т. 213, 1427 (1973). <sup>4</sup> B. Hille, J. Gen. Physiol., v. 51, 221 (1968). <sup>5</sup> H. H. Ussing, Physiol. Rev., v. 29, 127 (1949). <sup>6</sup> A. L. Hodgkin, R. D. Keynes, J. Physiol., v. 128, 61 (1955).

\* Рис. 3 в работе (<sup>3</sup>) следует повернуть на 180° для чтения.