

A BIOLÓGIAI MEMBRÁNOK ALKÁLIION SZELEKTIVITÁSÁNAK FIZIKAI ALAPJAIRÓL

GYÖRGYI SÁNDOR

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Biofizikai Intézet, Budapest

A kationszelektivitás vizsgálatok több évtizedes múltja tekintenek vissza. Az első eredményeket szervesen ioncserélő rendszereken nyerték, de az elmúlt 15 évben nagyszámú adat gyűlt össze a legkülönbözőbb biológiai objektumokon elvégzett kísérletek eredményeként is. Ha ehhez hozzászámítjuk a természetes, vagy mesterséges szerves ionofórok, az ún. koronavegyületek szerves oldószerben, ill. mesterséges membránokban mutatott szelektivitását, lassan már áttekinthetetlen adathalmazban kell a rendszerező elvet megkeresnünk. Az ionszelektivitást megszabó fizikai paraméterek tárgyalása szempontjából a szerves és szervesen ioncserélő rendszerek közösen tárgyalhatók, mert pl. a töltés-töltés, vagy töltés-dipól kölcsönhatás erősségét elvben nem befolyásolja az, hogy a töltés, vagy dipól egy szervesen ioncserélő, vagy valamilyen biológiai membrán felületén helyezkedik el.

A kísérleti eredményeket összehasonlítva igen érdekes, hogy az öt ionciklikus permutációja alapján adódó lehetséges 120 (5!) sorrendből a legkülönbözőbb rendszerekben — kevés kivételtől eltekintve — csak az alábbi 11 volt megtalálható (DIAMOND és WRIGHT 1969):

- I. $\text{Cs}^+ > \text{Rb}^+ > \text{K}^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+$
- II. $\text{Rb}^+ > \text{Cs}^+ > \text{K}^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+$
- III. $\text{Rb}^+ > \text{K}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+$
- IV. $\text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+$
- V. $\text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Na}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Li}^+$
- VI. $\text{K}^+ > \text{Na}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Li}^+$
- VII. $\text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Li}^+$
- VIII. $\text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Li}^+ > \text{Cs}^+$
- IX. $\text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Li}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+$
- X. $\text{Na}^+ > \text{Li}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+$
- XI. $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+$

Az egymás utáni sorrendek csak egy kationpár megfordításában különböznek, s így lesz az I. ún. liotrop sorrendből a XI. (nemhidratált ionátmérő) sorrend.

Míg szervetlen rendszerek esetében a viszonylag könnyen értelmezhető I., ill. XI. szekvencia, biológiai rendszerekben a $K^+ > Rb^+ > Cs^+ > Na^+ > Li^+$ (IV.) sorrend fordul elő legtöbbször. Így pl. élesztő kationtranszportjában (ARMSTRONG és ROTHSTEIN 1967), izomsejtek egyensúlyi kationeloszlásában (LING és OCHSENFELD 1966), tintahal óriás axon Na^+ -kiáramlásának stimulálásában (SJODIN és BEAUGÉ 1968), békabőr belső felszínének permeabilitásában (LINDLEY és HOSHIKO 1964); általában a legtöbb aktívan transzportáló, ingerelhető sejt membránjánál ezzel az ionsorrenddel találkozhatunk.

Nagy figyelmet szenteltek a mesterséges lipidmembránok indukált permeabilitásának, amit elsősorban ún. nagy-gyűrűs vegyületekkel (valinomycin típusú gyűrűs polipeptid antibiotikumokkal, nigericinhez hasonló karboxil ionofor antibiotikumokkal, vagy gyűrűs „korona-poliéterekkel”) hoztak létre. EISENMAN és munkatársainak részletes vizsgálatai azt mutatták, hogy az aktin sorozat egyes tagjait tartalmazó, szójabab-lecitinből készült vékonyréteg elektromos tulajdonságainak (membránpotenciál, vezetőképesség) kialakításában, valamint a szerves és vizes fázisai közötti megoszlásban is minden esetben a fenti IV. sorrend adódik (EISENMAN és mtsai 1969, SZABÓ és mtsai 1969). Ugyanakkor főleg valinomocint tartalmazó mesterséges membránoknál a III. ($Rb^+ > K^+ > Cs^+ > Na^+ > Li^+$) sorrend áll elő (LEV és BUZHINSKY 1967, MUELLER és RUDIN 1968, ANDREOLI és mtsai 1967). Ezt a sorrendet találtuk mi is vörösvérsejtek aktív transzportjában (GYÖRGYI és KANYÁR 1971, GYÖRGYI és KANYÁR 1972, GYÖRGYI és BLASKÓ 1974).

A különböző körülmények között kapott ionsorrendek leírásával egy időben, természetesen, felmerült az az alapvető kérdés is: *mi határozza meg az ionsorrendet*, melyek azok a fizikai tényezők, amelyek ugyanazon ionok esetén más és más szekvenciát eredményeznek.

Az alkálíkationok egyensúlyi szelektivitásának ma általánosságban elfogadott elméletét, amely az átmeneti sorrendeket is leírja, nem biológiai membránokra EISENMAN dolgozta ki 1961-ben (EISENMAN 1961, 1962, 1963, 1965a, 1965b). Figyelembe véve azokat a kísérleti eredményeket, amelyek szerint a pH vagy az oldatösszetétel megváltoztatásával, esetleg kolloidokkal létrehozott *negatív töltéserősség változás* nagymértékben befolyásolja a kation-szelektivitást, EISENMAN a *víz-molekulák, ill. a membrán negatív kötőhelyei által a kationokra gyakorolt erőhatásoknak, elsősorban Coulomb-erőknek* tulajdonított meghatározó szerepet. A két nempolarizált, pontszerű töltés között fellépő, a távolság négyzetével fordítva arányos elektrosztatikus erő szabja meg jó részét az *ion—membrán* és az *ion—víz* kölcsönhatások szabadenergia-különbségét. (Megjegyzendő, hogy a membrán felületének nem kell tiszta (net) negatív töltéssel rendelkeznie, lehet az alkáliion legközelebbi szomszédja pl. vízmolekula vagy karboxil, esetleg foszfát csoport negatív oxigén atomja, ez már kölcsönhat és energetikailag éppen úgy kezelhető, mint egész számú töltések közötti hatások. Továbbá az egyensúlyi szelektivitás *mechanizmusa* ugyanaz,

ha a negatív töltés, ill. átlagosnál nagyobb negatív töltéssűrűség biológiai membránon, enzimen, aktív transzport carrier-en, üvegelektródon, ioncserélő membránon vagy ásványon van).

Az 1. táblázatban az alkáliionok fizikai jellemzőit tüntettük fel (LEHN 1973), kiegészítve a Mg^{++} és Ca^{++} néhány adatával.

1. táblázat
Az alkáliionok néhány jellemző adata

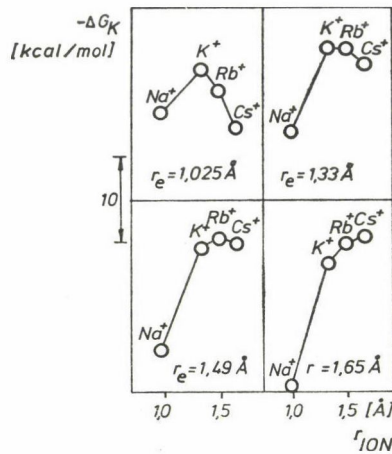
Ion	Ionsugár (Å)	Felületi töltéssűrűség ($z/\text{Å}^2$)	Polarizálóképesség ($z/\text{Å}$)	Polarizálhatóság (Å ³)	Hidratációs szabadentalpia ($-G_K^\circ$)
Li ⁺	0,78	0,13	1,28	0,03	122
Na ⁺	0,98	0,085	1,02	0,3	98,5
K ⁺	1,33	0,045	0,75	1,1	80,5
Rb ⁺	1,49	0,035	0,67	1,9	75,5
Cs ⁺	1,65	0,03	0,61	2,9	68
Mg^{++}	0,78	0,26	2,56	0,2	454
Ca^{++}	1,06	0,14	1,89	0,9	379

A táblázatban szereplő adatok segítségével lehetőség van a szelektivitási sorrendek kialakulásának különböző szempontok szerinti értelmezésére. A *sztérikus* alapon történő tárgyalásnál az első oszlopban feltüntetett ionsugár értékeket, vagy az ellenkező irányban növekvő hidratált ionátmérőt veszik figyelembe. Az *elektromos kölcsönhatások* erősségét elsősorban a töltés és az ionsugár hányadosa, az ún. polarizáló képesség ill. az α polarizálhatóság ($\alpha = \frac{\mu}{E}$, ahol μ az E térerősség hatására létrejövő indukált dipólus momentum), valamint a felületi töltéssűrűség határozza meg, míg az *energetikai kölcsönhatásoknál a hidratációs szabadentalpia értéke a meghatározó*.

Az ionokra vonatkozó fenti adatok ellenére a szelektivitási sorrendek kiszámításához — elsősorban a membránok megfelelő adatainak hiánya miatt — jelenleg még nem rendelkezünk elegendő ismeretekkel, ezért a következőkben néhány konkrét példa felhasználásával megvizsgáljuk a fenti három kölcsönhatás lehetséges szerepét a különböző rendszerekben létrejövő ionsorrend kialakításában.

1. A sztérikus kölcsönhatás szerepe

Nemcsak a szintetikus komplexképzők, hanem a biológiai membránok esetében is szerepet játszik a kötőhely térszerkezete, a molekulaszervezet révén kialakult „üreg” mérete. Az 1. ábra (SIMON és mtsai 1973) négy görbéje azt szemlélteti, hogy különböző ($r_e = 1,025, 1,33, 1,49$ és $1,65$ Å) sugarú üregek



1. ábra. Alkáliionok szintetikus komplexképzőkkel alkotott komplexeinek képződési szabadentalpiája az ionsugár függvényében, különböző méretű üregek esetében (SIMON és mtsai 1973)

esetén az ionméret függvényében hogyan változik a szelektivitási sorrend, amit ez esetben az ion—kötőhely komplex elméletileg számolt képződési szabadentalpiájával adtak meg. Amint az könnyen kiolvasható, a csak méretben különböző üregek az azonos csoportba tartozó kationokból egészen eltérő sorrendet képesek kialakítani. Az a kation kerül az első helyre, amelyik bekötődésekor a legkisebb változtatás szükséges a meglévő konformációs állapotban. Ez felel meg a szabadentalpia minimumnak (a görbéken $(-\Delta G_K^\circ)$ maximumának). Minden a konformációs állapotban beálló változás ugyanis növeli a konformációs energia értékét, azaz csökkenti $(-\Delta G_K^\circ)$ -t.

Hangsúlyozni szeretnénk, hogy az előbbi példa ellenére az alkáliionok biológiai membránon való átjutásakor az egyszerű, mechanikus szita-hatásnak másodlagos jelentősége van. Az átjutást lehetővé tevő „üreg” mérete a kölcsönhatási szabadentalpia befolyásolásán keresztül szabályozza a szelektivitást.

2. Elektromos kölcsönhatások szerepe

A kötőhely és az ion közötti elektrosztatikus kölcsönhatás az ionok fizikai adatain kívül a kötőhely töltésétől, polaritásától és polarizálhatóságától függ. Neutrális kötőhely esetén az ion—dipól, ion—indukált dipól kölcsönhatás a meghatározó, amely a kötőhely polarizálhatóságán kívül a dipólusmomentum értékétől függ. Mivel az alkáliionok (és a földfémek is) a sav—bázis modellben erős vagy legfeljebb közepesen erős savakként szerepelnek, számukra az optimális kötőhely az erős bázis típus, elsősorban a karboxil csoport, vagy a hidroxil, esetleg éter-oxigén. A 2. táblázatban a biológiai, de elsősorban a mesterséges ligandum molekulákban található éter-oxigén, tercier-amin

2. táblázat

Kötőhelyet modellizáló vegyületek tulajdonságai

	H ₂ O		NH ₃		H ₂ S		R-COO-
	E _{C-D}	E _{C-ID}	E _{C-D}	E _{C-ID}	E _{C-D}	E _{C-ID}	E _{C-C}
Dipólusmomentum ($\cdot 10^{18}$ el sztat. egys.)	1,82		1,47		0,85		—
Polarizálhatóság (Å^3)	1,46		2,26		3,78		—
Van der Waals sugár (Å)	1,40		1,50		1,85		—
Kölcsönhatási energia:							
—E (kcal/mól)							
Li ⁺	26,5	10,7	19,5	13,9	8,5	13,1	152
K ⁺	16,9	4,4	12,7	5,8	5,8	6,1	121
Cs ⁺	14,0	2,8	10,2	3,8	4,8	4,2	109
Mg ⁺⁺	53,0	42,9	39,1	55,5	17,0	52,4	304
Ba ⁺⁺	31,4	15,1	23,7	20,3	10,9	21,7	234

nitrogén ill. a tioéter modelljéül szolgáló H₂O, NH₃ ill. H₂S molekulák ill. a karboxil csoport néhány adatát soroljuk fel (LEHN 1973).

A táblázatban feltüntettük a különböző típusú kötőhelyek és néhány ion közötti töltés—dipól (C—D), töltés—indukált dipól (C—ID), ill. töltés—töltés (C—C) kölcsönhatás erősségét jellemző kölcsönhatási energia értékeit is. Ezek alapján néhány igen érdekes kvalitatív megállapítás tehető:

a) Az anionos kötőhelyek erősebben kötik a kisméretű kationt, mint a nagyobb, és a kétértékűt az egyvegyértékűvel szemben. Hasonló a helyzet a neutrális kötőhelyeknél is. Az ilyen típusú helyek jelenléte vagy hiánya nagymértékben befolyásolhatja a szelektivitást.

b) A neutrális O- és N-helyeket az ionok előnyben részesítik a neutrális kénnel szemben (kicsi a dipólusmomentum értéke), de a kisméretű, többértékű ionokat (l. Mg⁺⁺) — *nagy polarizálhatóságuk* miatt — viszonylag erősen köti meg a kén is (a töltés-indukált dipól (C—ID) E-je viszonylag magas érték).

c) Hasonló összehasonlítást tehetünk a nitrogén és oxigén között is (a nagyobb polarizálhatósága miatt a N is jól köti a kisméretű ionokat).

A *biológiai membránokban* levő ionos kötőhelyek éppúgy, mint az előzőekben modellizált neutrálisak természetesen más fizikai paraméterekkel rendelkeznek, mint a *szabad molekulák*, azonban a membránok megfelelő adatait általában nem ismerjük.

Az elektrosztatikus kölcsönhatások önmagukban is elegendőek lennének a szelektivitás magyarázatához, mert az ion ill. a kötőhely természetétől függően a nem Coulomb, ún. multipol erők feltételezéseivel a kölcsönhatási erő

széles határok között változik. A jólismert töltés—töltés kölcsönhatás mellett (ennek erőssége a távolság négyzetével csökken: $1/R^2$), töltés—dipól ($1/R^3$) töltés—kvadrupól ($1/R^4$), kisebb valószínűséggel dipól—dipól ($1/R^4$) dipól—kvadrupól ($1/R^5$) ill. neutrális kötőhelyek és kisméretű ionok esetén az előzőek mellett még ion—indukált dipól ($1/R^4$) kölcsönhatások léphetnek fel. Mivel az alkáliionok (elsősorban a Li^+ , Na^+ , K^+) a kötőhelyekhez viszonyítva kis polarizálhatósággal rendelkeznek, ugyanakkor viszonylag nagy a polarizálóképességük, az a kölcsönhatás, amely a kötőhely okozta ionpolarizáció révén jönne létre nagyon gyenge és elhanyagolható. Ez alól a Cs^+ ion kivétel, relatíve nagy (az összes alkáli és alkáli földfémek közül a legnagyobb) polarizálhatósága miatt a többiektől eltérő erőhatásokat (gyenge kölcsönhatások) is kialakíthat. (Az ionadatok között a polarizálhatóság sorrendje az egyedüli fordított — $\text{Cs}^+ > \text{Rb}^+ > \dots$).

3. Az ionszelektivitás energetikai értelmezése

Pillanatnyilag ez látszik a legjobban használható tárgyalási módnak, a biológiai rendszerek szerkezetének pontos ismerete nélkül is, a szervesetlen ioncserélőknél alkalmazott módszerekhez hasonlóan, jól alkalmazható. Mielőtt a részletes tárgyalásba belemennénk, röviden foglalkoznunk kell a víz szerepével, hiszen mind az ionok, mind a kötőhelyek hidratált állapotban vannak, ami egyrészt a hidratációs energiák figyelembevételét igényli, másrészt a kötött víz „strukturális” szerepét sem lehet figyelmen kívül hagyni. SZAMOLJOV szerint a víz anomális sajátosságait az okozza, hogy a molekulák egy része kis körzetre kiterjedő (rövidtávú) rendezettséget mutat, amit a hidrogénkötéseknek a van der Waals kötésekhez viszonyított nagyobb energiája idéz elő. Ugyanakkor a szilárdtestekhez hasonlóan a rendezett körzetekben vakanciák, üregek találhatóak. Az ionok — méretüktől és töltésüktől függően — megzavarják ezt a rendet. A kisebb méretű ionok ugyan „elférnének” az üregekben, azonban a szterikus tényező most is másodrendű. Az ionok elektromos tere ugyanis deformálja a rácsszerkezetet és megváltoztatja a dipólusok töltéseloszlását. A Cs^+ -nál nem nagyobb ionok „felületén” olyan nagy az elektromos tér erőssége (10^6 — 10^7 V/cm), hogy az ion a szomszédos vízmolekulákat ion—dipól kölcsönhatás révén irányítottan megköti, erősen polarizálja és komprimálja. A hatás a töltés/sugár hányadossal (az ún. polarizálóképességgel) lineárisan változik, az erősségi sorrend: $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+$.

Hasonló megfontolásokat tehetünk a membrán kötőhelyekre is, amelyek méretük ill. töltéserősségük szerint ugyancsak különböző mértékben hidratáltak. Az ion—membrán kölcsönhatás jellege, erőssége tehát elsősorban a hidratáció mértékétől, erősségétől függ. Sajnos az erre vonatkozó ismereteink eléggé hiányosak, a mérési eredmények ellentmondók. LENGYEL szerint egyértékű ionok híg vizes oldatában kb. 10—12 vízmolekula van a kation körül

határozott konfigurációban. SZAMOJLOV (1965) számításai szerint az a ΔE energiaváltozás, amit a szomszédos vízmolekulák közötti potenciális energiában az ion jelenléte előidéz (azaz az ion körüli vízburokból egy H_2O molekula kiszabadulásához szükséges energia):

$$Li^+ : \Delta E = 0,39 \text{ kcal/mól}$$

$$Na^+ : \Delta E = 0,17 \text{ kcal/mól}$$

$$K^+ : \Delta E = -0,20 \text{ kcal/mól}$$

$$Rb^+ : \Delta E = -0,30 \text{ kcal/mól}$$

$$Cs^+ : \Delta E = -0,34 \text{ kcal/mól}$$

$\Delta E > 0$ (Li^+ , Na^+) erősebb hidratáltságra, strukturáltabb hidrátburokra utal, míg a másik három kation (K^+ , Rb^+ , Cs^+) negatív ΔE értéke lazábban kötött, kevésbé strukturált hidrátburkot jelent. Ezt egyébként a hidratációs entrópiával kapcsolatos számítások is megerősítették. Ugyancsak SZAMOJLOV állapította meg a fentiekkel összhangban, hogy a Na^+ és Li^+ növeli a víz viszkozitását („structure making”), míg a K^+ , Rb^+ és Cs^+ csökkenti („structure breaking”).

WIGGINS (1971) egyenesen ezekkel a tulajdonságokkal magyarázza az élő szervezetben meglévő ioneloszlás kialakulását. Abból a részben igazolt feltételezésből kiindulva, hogy az intracelluláris víz erősebben rendezett, strukturált, mint az extracelluláris, feltételezi, hogy a sejten belüli víz kevésbé képes a bejutott ionokat hidratálni, vagy másként megfogalmazva ellenáll az ion-hidrátburok kialakulásának. Energetikailag tehát azoknak az ionoknak kedvezőbb az intracelluláris fázis, amelyek fizikai adottságuk révén kisebb affinitást mutatnak vízburok kialakítására, nem „rendezik át” maguk körül a vízmolekulákat. Ezek közé tartozik a K^+ , Rb^+ és Cs^+ , míg a Na^+ (és a Ca^{++} , Mg^{++}) számára az extracelluláris fázis jelenti az alacsonyabb energiájú állapotot.

A víz szerepével kapcsolatban röviden meg kell emlékeznünk LING (1973a, 1973b) asszociációs-indukciós elméletéről, amely szerint az élő sejt felszínének szemipermeabilis tulajdonságát, a szelektív felületi ellenállást nem a lipidfázis, hanem a felszínen megkötött, többretegű, polarizált víz okozza. LING a $Na^+—K^+$ aszimmetriát azzal magyarázza, hogy egyrészt a citoplazmában levő adszorpciós helyek (kötőhelyek) K^+ -ra szelektívek (!), másrészt a polarizált, rétegekben elhelyezkedő intracelluláris vízben a Na^+ „rosszul oldódik”. Ez utóbbi összhangban van WIGGINS elképzelésével.

Az ionok és a membrán kötőhelyek hidratációjának, a kötött víznek mindenképpen meghatározó szerepe van, azonban véleményünk szerint hatását elsősorban nem „strukturális” tényezőkkel, szita-hatás révén fejt ki, hanem az ion-kötőhely kölcsönhatási erő ill. a kölcsönhatási szabadentalpia befolyásolása, megváltoztatása révén.

a) *Ion-pontszerű kötőhely kölcsönhatás szerepe a szelektivitási sorrend kialakításában.*

Legyen egy, az előzőek szerinti negatív felületi töltéssel rendelkező anyag kationokat tartalmazó vizes közegben. A negatív kötőhely (továbbiakban röviden pont: p) a közelében levő kationok közül azt részesíti előnyben, amelyiknek legnagyobb mértékben csökken a szabadentalpiája, miközben a kation a vízmolekulák környezetéből a negatív töltés közelébe kerül. Ilyenkor csökken ugyanis legnagyobb mértékben a rendszer szabadentalpiája és éri el az egyensúlyt jelentő szabadentalpia minimumot. Egy adott kötőhely affinitása (A) valamely kationhoz a következőképpen írható fel:

$$A = \Delta G_{kp} - \Delta G_{kv}$$

ahol ΔG_{kp} a kation-pont kölcsönhatás szabadentalpiája, ΔG_{kv} pedig a kation hidratációs szabadentalpiája.

Abban a szélső esetben, amikor a pont nagy térerősséggel rendelkezik, a kölcsönhatási szabadentalpia sokkal nagyobb a hidratációnál:

$$\Delta G_{kp} \gg \Delta G_{kv}$$

s az affinitást a pont—ion kölcsönhatási erő szabja meg, amely az $1/r^2$ miatt a legkisebb ion esetén a legnagyobb, így az affinitás a növekvő ionrádiusszal csökken (XI. sorrend: $Li^+ > Na^+ > K^+ > Rb^+ > Cs^+$).

Teljesen analóg módon levezethető, hogy gyenge pont—ion kölcsönhatás esetén a hidratációs energia dönt, ez pedig a Cs^+ -nál a legkisebb, s a jóismert I. sorrend ($Cs^+ > Rb^+ > K^+ > Na^+ > Li^+$) adódik. Ez a két extrém eset áll elő üvegelektrodoknál alacsony, ill. nagy alkáli oxidkoncentráció esetén és üvegelektrodoknál, membránoknál magas, ill. alacsony pH-nál.

Ha a pont térerősségét folyamatosan változtatjuk, a fenti egyenlet alapján kiszámítható a várható sorrend. A hidratációs szabadentalpia-értékek kísérletileg jól meghatározottak, a ΔG ion-pont kiszámítására pedig EISENMAN két módszert dolgozott ki, amelyekkel különböző térerősségű helyek esetén a különböző 9 sorrend megkapható volt.

Míg a modell-számításokban a negatív töltésű pontok haloid típusú helyek voltak, amelyek sugarát variálva az elméletileg kapható sorrend is változott, a biológiai membránokban a kötőhelyek vagy *karboxil*, vagy *foszforsav* csoportok, ami egyúttal azt jelenti, hogy a biológiai kísérletekben kapott nagy variációval szemben csak két különböző kötőhely sugár létezhet. Ez azonban csak akkor lenne igaz, ha a membrán mind elektromos, mind mechanikai szempontból nem deformálható, merev struktúrát mutatna. A biológiai membránok azonban — elsősorban az aktívan transzportálók — távolról sem ilyenek, környezeti hatásra, anyagcserefolyamatok energiájának felhasználásával változtatják molekuláris szerkezetüket, aminek révén megváltozik a kötő-

helyek elektronsűrűsége, s ez az ion—pont kölcsönhatások kialakulásában széles variációs lehetőséget jelent.

b) *A membrán lipidfázis mint szelektivitási barrier.*

Egy végtelen kiterjedésűnek tekintett, ϵ_m dielektromos állandójú közegben levő ze töltés energiája, az ún. Born energia:

$$E = \frac{z^2 e^2}{2\epsilon_m a}$$

ahol a a töltés sugara. (Komplexbe vitt ion esetén $a = r_1 + s$; r_1 az ionsugár, s pedig a ligandum vastagsága). (E az az energia, ami ahhoz szükséges, hogy a töltés rendezze maga körül a közeget, azaz adott teret alakítson ki; ill. más szemlélettel a ze bevitelekor a közeg indukált töltésével szemben végzett munkája. E értéke egyvegyértékű ionok esetén néhányszor tíz kcal/mól.).

A következőkben PARSEGAN (1969) alapján megvizsgáljuk, hogy milyen módon csökkenthető az alacsony dielektromos állandójú szerves fázisba juttatott töltés Born-energiája. Az egyszerűség kedvéért kontinuus modellt használunk, a membránt egy homogén dielektrikum reprezentálja.

α . Mivel a *membrán véges vastagságú* E értékét a két oldalán elhelyezkedő vizes fázis jelenléte is befolyásolhatja:

$$E = \frac{z^2 e^2}{2\epsilon_m a} - \frac{z^2 e^2}{2\epsilon_m l} \ln \left(\frac{2\epsilon_v}{\epsilon_v + \epsilon_m} \right)$$

ahol l a membrán vastagsága, ϵ_v a víz dielektromos állandója. Tekintettel arra, hogy $\epsilon_v (= 80) \gg \epsilon_m (= 2)$ és $l \gg a$, a második tag elhanyagolható, azaz a szokásos 50—100 Å-ös vastagságoknál az energiagát lényegesen nem csökken.

β . Hasonló módon levezethető, hogy E értéke azzal sem csökkenthető, ha a pozitív ion egy hasonló nagyságú negatív ionnal együtt kerül be a membrán fázisba, pontosabban optimális esetben a két ion együttes energiája lesz ugyanannyi, mint külön volt a pozitívé. Az az elképzelés tehát, hogy a kation elektromos terét egy anionnal „árnyékoljuk” le, energetikailag nem hasznosítható.

γ . *Nagy polarizálhatóságú, vízzel vagy fehérjével töltött pórusok* szignifikánsan csökkentik E értékét, emellett a pórus és a membrán határán töltés indukálódik, s ez még egy pozitív tagot jelent E értékében:

$$E = \frac{z^2 e^2}{2\epsilon_p a} + \frac{z^2 e^2}{\epsilon_m b} \cdot P \left(\frac{\epsilon_m}{\epsilon_p} \right)$$

Az első tag a Born energia (bulk term), a második az indukált töltés energiája (ϵ_p a pórus anyagának dielektromos állandója, b a pórus sugara). $P(\epsilon_m/\epsilon_p)$ függvény maximális értéke $\sim 0,25$, egyébként maximum görbe szerint

változik az $\varepsilon_m/\varepsilon_p$ hányados függvényében. $\varepsilon_p \approx 80 \gg \varepsilon_m$ esetén az első tag elhanyagolható.

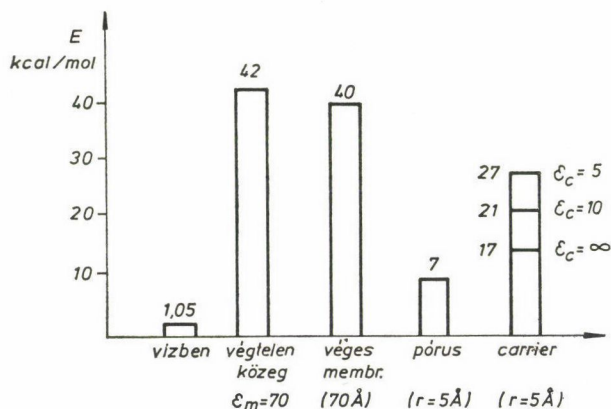
A számolást elvégezve E értéke 5 Å-ös sugarú pórus esetén kb. 5–6 kcal/mól, ami lényegesen kisebb, mint az eredeti Born energia.

δ . Amennyiben az iont nagy polarizálhatóságú „carrier” tartja komplexben, amely komplex vizet is tartalmazhat, az energia

$$E = \frac{z^2 e^2}{2\varepsilon_m b} + \frac{z^2 e^2}{2\varepsilon_c} \left(\frac{1}{a} - \frac{1}{b} \right)$$

ahol ε_c a carrier dielektromos állandója, b pedig a komplex sugara. $\varepsilon_c \gg \varepsilon_m$ esetén a második tag most is elhanyagolható az első mellett és E annál kisebb, minél nagyobb ε_c és b; $\varepsilon_c = 10$ és $b = 5$ Å esetén kb. 22 kcal/mól.

A következő ábra összefoglalva tartalmazza az értékeket, $r = 2$ Å sugarú ionnal, $\varepsilon_m = 2$, $\varepsilon_v = 80$ -nal, 70 Å-ös membrán vastagsággal és 5 Å-ös pórus ill. carrier sugárral számolva. A pórus és a carrier energiacsökkentő hatása szembeűnő.



2. ábra. Egyvegyéiertékű töltések homogén dielektrikumként kezelt membránba juttatásához szükséges munka (Born energia) különböző feltételek mellett (a részleteket illetően 1. szöveg)

Szelektivitási szempontból vizsgálva az előzőeket megállapíthatjuk, hogy az $1/a$ függés miatt az alacsony dielektromos állandójú rétegen az átjutási sorrend: $Cs^+ > Rb^+ > K^+ > Na^+ > Li^+$. Az ionpár formában való átjutásnál (β) az energia gyakorlatilag nem csökken, a 40 kcal/mól egyenlő ionsugarak esetére vonatkozik. Alkáli kloridoknál ez azt jelenti, hogy a K^+ átjutás valamivel könnyebb.

Mint láttuk, vízzel telt pórusok esetén

$$E \approx \frac{z^2 e^2}{\varepsilon_m b} P(\varepsilon_m/\varepsilon_p),$$

független az ionsugártól, a pórus tehát nem szelektál, ami az 1. pontban szereplő megállapítás másoldalú alátámasztása.

A „carrier” típusú komplexnél sem játszik lényeges szerepet az ionsugár, az ionok legfeljebb úgy befolyásolhatják E értékét, hogy polarizálóképességük-től függően különböző mértékben változtatják meg az őket körülvevő komplex dielektromos állandóját, ϵ_c -t.

IRODALOM

1. ANDREOLI, T. E., M. TIEFFENBERG and D. C. TOSTESON: *J. Gen. Physiol.* **50**, 2527—2545 (1967).
2. ARMSTRONG, W. M. and A. ROTHSTEIN: *J. Gen. Physiol.* **50**, 967—988 (1967).
3. DIAMOND, J. M. and E. M. WRIGHT: (1969). *A Rev. Physiol.* **31**, 581—614.
4. EISENMAN, G.: *Membrane Transport and Metabolism*. Kleinzeller, A. and A. Kotyk (szerk) Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences, Praha 163—169 (1961).
5. EISENMAN, G.: *Biophys. J.* **2**, 259—323 (1962).
6. EISENMAN, G.: *Biól. Ins. Estud. Med. Biol. (Mex)* **21**, 155—183 (1963).
7. EISENMAN, G.: *Advan. Anal. Chem. Istr.* **4**, 213—369 (1965a).
8. EISENMAN, G. and Conti: *J. Gen. Physiol.* **48**, Suppl. 65—73 (1965b).
9. EISENMAN, G., S. CIANI and G. SZABO: *J. Membrane Biol.* **1**, 294 (1969).
10. GYÖRGYI, S. and B. KANYÁR: *Proc. First. Europ. Biophys. Congr. Baden* **3**, 389—393 (1971).
11. GYÖRGYI, S. and B. Kanyár: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **7**, 359—363 (1972).
12. GYÖRGYI, S. and K. BLASKÓ: *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **9**, 97—105 (1974).
13. LEHN, J. M.: *Structure and bonding* **16**, 2—70 (1973).
14. LEV, A. A., E. P. Buzinsky: *Citologia* **9**, 102 (1967).
15. LINDLEY, B. D. and T. HOSHIKO, *J. Gen. Physiol.* **47**, 749—71 (1964).
16. LING, G. N. and M M Ochenfeld: *J. Gen. Physiol.* **49**, 819—843 (1966).
17. LING, G. N.: *Biophys. J.* **13**, 807—816 (1973a).
18. LING, G. N.: *Physiol. Chem. Phys.* **5**, 295—311 (1973b).
19. MUELLER, P. and D. O. RUDIN: *Nature* **217**, 713—719 (1968).
20. PARSESIAN, A.: *Nature* **221**, 844—845 (1969).
21. SIMON, W., W. E. MORE, P. CH. MEIER: *Structure and bonding* **16**, 113—160 (1973).
22. SJODIN, R. A. and L. A. BEAUGÉ: *J. Gen. Physiol.* **51**, 1528—1618 (1968).
23. SZABO, G., G. EISENMAN and S. CIANI: *J. Membrane Biol.* **1**, 346—382 (1969).
24. SZAMOJLOV, O. J.: *Structure of aqueous electrolite solutions and the hydration of ions*. Consultan Brureau Enterprises. New York 85 (1965).
25. WIGGINS, P. M.: *J. Theor. Biol.* **32**, 131—146 (1971).