

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ НАСОС, УПРАВЛЯЕМЫЙ ФЛУКТУАЦИЯМИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ

Т.Е. Корочкова, В.М. Розенбаум

*Институт химии поверхности Национальной академии наук Украины
ул. Генерала Наумова 17, 03164 Киев-164, e-mail: vrozen@mail.kar.net*

Рассматривается транспорт частиц через биологические мембраны, управляемый флуктуациями электрического поля. В качестве модели считается, что частицы переносятся по каналам мембраны, конформации которых чувствительны к воздействию внешнего электрического поля. Флуктуации электрического поля, вызывающие конформационные изменения канала, в сочетании с процессами захвата частиц из раствора по одну сторону мембраны и их освобождения по другую сторону вызывают циркулирующий поток, который определяет скорость работы молекулярного насоса. Рассчитаны зависимости потока от частоты и амплитуды приложенного поля для произвольных значений констант скоростей переходов между состояниями системы. Показано, что наибольший поток реализуется в частотном интервале между характерными частотами захвата/освобождения частиц и конформационных изменений канала. Обсуждается эффективность преобразования энергии электрического поля в энергию направленного транспорта частиц через мембрану против градиента концентраций.

Transport of particles through biological membranes, guided by fluctuations of the electric field, is examined. A model is considered supposing the particles to be carried along the channels of a membrane, which conformations are sensitive to the influence of the external electric field. Fluctuations of the electric field causing the conformation changes of the channel, combined with the processes of capture of the particles from solution on one side of the membrane and their liberation on the other side of it, cause a circulatory current which determines the functioning rate of the molecular pump. For the arbitrary values of rate constants of transitions between the states of the system, dependences of the current on the frequency and the amplitude of the applied field are calculated. It is shown that the maximum current will be realized in a frequency interval between characteristic frequencies of capture/liberation of particles and conformation changes of channel. Efficiency of transformation of the electric field energy into the energy of the unidirectional transport of particles through a membrane against the gradient of concentrations is discussed.

Введение

Одним из направлений, развивавшихся в Институте химии поверхности НАН Украины с 2003 года под руководством академика НАН Украины А.А. Чуйко, является изучение направленного транспорта наночастиц в низкоразмерных системах. Такой транспорт наночастиц с флуктуирующим зарядом может возникать вдоль поверхностей оксидов с ориентационно упорядоченным монослоем полярных групп атомов [1]. Механизм его возникновения объясняет модель флуктуирующей потенциальной энергии, к которой сводятся и другие примеры возникновения направленного движения в неравновесных системах с пространственной асимметрией [2-4]. К ним относится и молекулярный насос, накачивающий частицы через мембрану клетки против градиента

концентраций за счет воздействия внешнего переменного электрического поля [5]. Количественная теория работы такого насоса рассматривается в данной работе.

Известно, что в биологических клетках транспорт ионов Na^+ , K^+ осуществляется Na , K -АТФазой – молекулярным насосом, который был открыт Скоу в 1957 г. [6-8]. На сегодняшний день известны основные свойства и механизмы функционирования таких биохимических энзимов. Они представляют собой комплексы белковых молекул в мембране клетки, состоящие из четырёх белковых компонент: двух α - и двух β -единиц. В α -единицах происходит гидролиз АТФ и перемещение ионов, β -единицы осуществляют регуляторные функции. Гидролиз АТФ приводит к насыщению Na , K -АТФазы фосфором, а при последующей ее дефосфоризации возникает транспорт ионов Na^+ , K^+ [9, 10]. Описание этого каталитического механизма довольно сложно, однако его основные черты могут быть поняты из упрощенных моделей.

Во время каталитического цикла энзим может находиться в одном из двух конформационных состояний, соответствующих тому, что мембранный канал открыт внутрь или наружу клетки. Переключения между состояниями (конформациями) осуществляется при протекании циклической реакции гидролиза АТФ, так что конформация определяется наличием или отсутствием фосфата, образующимся при гидролизе АТФ [11, 12]. Присутствие или отсутствие фосфата изменяет электрический потенциал внутри канала мембраны, с которым взаимодействует ион. Это даёт возможность искусственно управлять работой энзима. Если каким-то образом приостановить реакцию гидролиза АТФ (например, понижением температуры или уменьшением концентрации АТФ), то переход между конформациями можно осуществить посредством внешнего электрического поля, изменяющего трансмембранный потенциал. Экспериментально установлено [13, 14], что с помощью приложенного флуктуирующего внешнего электрического поля можно организовать направленный транспорт ионов сквозь канал мембраны даже против градиента концентрации ионов. Позже было экспериментально доказано, что скорость прохождения ионов сквозь мембрану не зависит от концентрации АТФ, в то время как частота осцилляции внешнего поля влияет на нее существенным образом: например, скорость прохождения ионов Rb^+ и K^+ максимальна при частоте 1 кГц, а ионов Na^+ – 1 МГц.

Теория

Рассмотрим механизм работы молекулярного насоса в биологической мембране под действием флуктуирующего электрического поля. Будем считать, что перенос частиц через мембрану осуществляется через канал, который может находиться в двух конформационных состояниях, в которых он открыт или внутрь клетки, или в сторону внешней среды (налево или направо на рис. 1, а). Переходы между этими состояниями можно описать на языке химической кинетики: вероятности нахождения канала в каждом из состояний удовлетворяют следующим уравнениям баланса:

$$\frac{dP_r}{dt} = k_{lr}\theta^\lambda P_l - k_{rl}\theta^{\lambda-1} P_r, \quad P_l + P_r = 1, \quad (1)$$

где k_{lr} и k_{rl} – константы скоростей переходов между конформациями, которые можно выразить через термоактивационные зависимости преодоления соответствующих энергетических барьеров (рис. 1, б)

$$k_{lr} = k_0 \exp\left(-\frac{U_{\text{bar}} - U_l}{k_B T}\right), \quad k_{rl} = k_0 \exp\left(-\frac{U_{\text{bar}} - U_r}{k_B T}\right) \quad (2)$$

(k_B – постоянная Больцмана, T – абсолютная температура), а параметры θ и λ определяется величиной приложенного электрического поля и положением барьера относительно минимумов потенциальных ям

$$\theta = \exp\left(\frac{eEL}{k_B T}\right), \quad \lambda = \frac{a}{L} < 1. \quad (3)$$

Здесь учитывается тот факт, что внешние стороны канала обладают эффективными зарядами $\pm e$, так что величина $\psi = (U_r - U_l)/e$ описывает трансмембранный потенциал, который в различных условиях может составлять от 10 до 200 мВ [15]. Поэтому воздействие однородного электрического поля E приводит к тому, что левая яма поднимается на величину eEa , а правая опускается на $eE(L-a)$ (см. вертикальные штрихи на рис. 1, б, которые отображают смещения минимумов потенциальных ям).

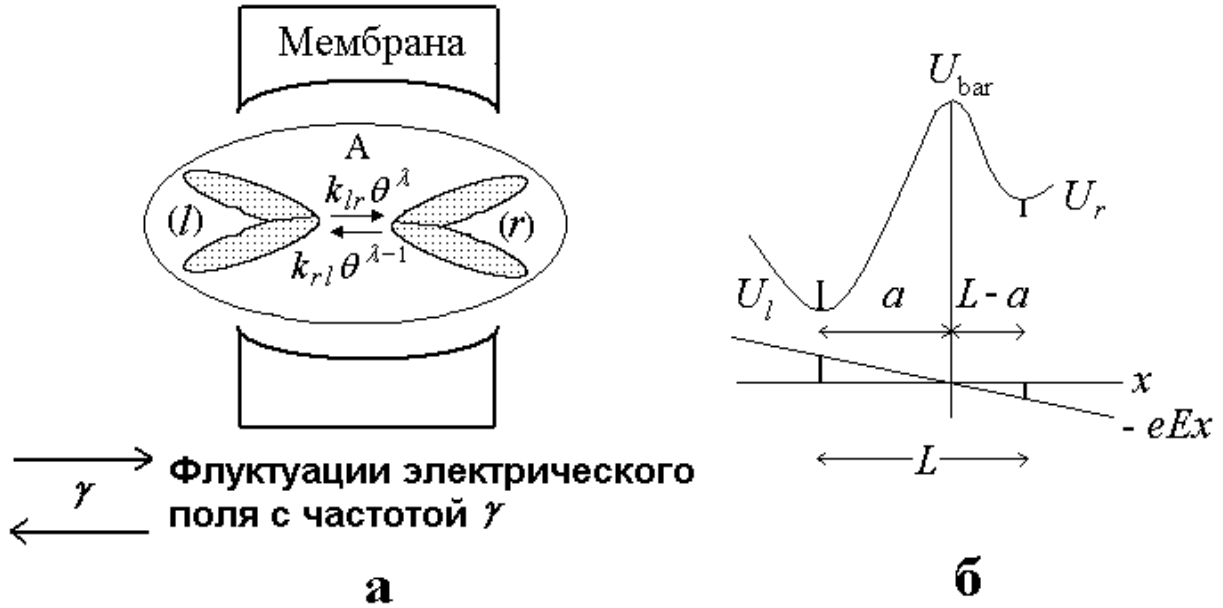


Рис. 1. Схема конформационных состояний канала (а) и потенциальный рельеф, описывающий их (б).

В стационарном состоянии вероятности двух конформаций канала определяются соотношением:

$$P_l = \frac{1}{1 + K\theta}, \quad P_r = \frac{K\theta}{1 + K\theta}, \quad K = \frac{k_{lr}}{k_{rl}} = \exp\left(\frac{U_l - U_r}{k_B T}\right) = \exp(-e\psi/k_B T). \quad (4)$$

В отсутствие поля при выбранных на рис. 1, б положениях минимумов потенциальных ям канал открыт налево. Однако при достаточно больших значениях поля, когда $K\theta > 1$, канал будет открыт направо. Таким образом, внешним электрическим полем можно управлять конформациями канала.

Если внешнее электрическое поле изменяет направление ($\pm E$) с частотой γ , то параметр флуктуирует θ между значениями $\theta_+ \equiv \theta$ и $\theta_- \equiv \theta^{-1}$, что приводит и к флуктуациям соответствующих скоростей переходов. Теперь каждое конформационное состояние подразделяется на два дополнительных состояния, зависящих от ориентации поля, а уравнения баланса для четырех вероятностей нахождения канала в каждом из состояний примут вид:

$$\begin{aligned} \frac{dP_{r\pm}}{dt} &= k_{lr}\theta_{\pm}^{\lambda} P_{l\pm} + \gamma P_{r\mp} - (k_{rl}\theta_{\pm}^{\lambda-1} + \gamma) P_{r\pm}, \\ \frac{dP_{l\pm}}{dt} &= k_{rl}\theta_{\pm}^{\lambda-1} P_{r\pm} + \gamma P_{l\mp} - (k_{lr}\theta_{\pm}^{\lambda} + \gamma) P_{l\pm}, \\ P_{l+} + P_{r+} + P_{l-} + P_{r-} &= 1. \end{aligned} \quad (5)$$

Стационарное решение этой системы уравнений

$$\begin{aligned}
P_{r\pm} &= \frac{k_{lr}}{2\Delta} \left[\theta_{\pm}^{\lambda} (k_{lr}\theta_{\mp}^{\lambda} + k_{rl}\theta_{\mp}^{\lambda-1} + \gamma) + \gamma\theta_{\mp}^{\lambda} \right], \\
P_{l\pm} &= \frac{k_{rl}}{2\Delta} \left[\theta_{\pm}^{\lambda-1} (k_{lr}\theta_{\mp}^{\lambda} + k_{rl}\theta_{\mp}^{\lambda-1} + \gamma) + \gamma\theta_{\mp}^{\lambda-1} \right], \\
\Delta &= (k_{lr}\theta_{+}^{\lambda} + k_{rl}\theta_{+}^{\lambda-1}) (k_{lr}\theta_{-}^{\lambda} + k_{rl}\theta_{-}^{\lambda-1}) + \\
&\quad + \gamma [k_{lr}(\theta_{+}^{\lambda} + \theta_{-}^{\lambda}) + k_{rl}(\theta_{+}^{\lambda-1} + \theta_{-}^{\lambda-1})]
\end{aligned} \tag{6}$$

сводится к решениям (4) при $\gamma \rightarrow 0$, а при $\gamma \rightarrow \infty$ принимает вид:

$$\begin{aligned}
P_{l+} = P_{l-} &= \frac{1}{2} \frac{1}{1 + K\tilde{\theta}}, \quad P_{r+} = P_{r-} = \frac{1}{2} \frac{K\tilde{\theta}}{1 + K\tilde{\theta}}, \\
\tilde{\theta} &= \frac{\theta_{+}^{\lambda} + \theta_{-}^{\lambda}}{\theta_{+}^{\lambda-1} + \theta_{-}^{\lambda-1}} = \frac{\cosh[\lambda eEL/k_B T]}{\cosh[(\lambda - 1)eEL/k_B T]}
\end{aligned} \tag{7}$$

Из этого выражения следует, что в случае симметричного потенциального рельефа канала $\lambda = 1/2$ и при достаточно высоких частотах переключения электрического поля зависимость от поля пропадает ($\tilde{\theta} = 1$) и вероятности конформационных состояний канала совпадают с теми, которые были в отсутствие приложенного поля (см. формулу (4) при $\theta = 1$). Наличие асимметрии потенциального рельефа канала в пределе $\gamma \rightarrow \infty$ приводит к некоторой перенормировке значения константы равновесия K . Обратим внимание, что за счет флуктуаций электрического поля между состояниями P_{l+} и P_{r+} , а также между состояниями P_{l-} и P_{r-} , возникают равные по величине и противоположные по направлению потоки $J = k_{lr}\theta_{+}^{\lambda} P_{l+} - k_{rl}\theta_{+}^{\lambda-1} P_{r+} = k_{rl}\theta_{-}^{\lambda-1} P_{r-} - k_{lr}\theta_{-}^{\lambda} P_{l-}$. Так что полный по периоду переключения поля поток равен нулю.

Мы проанализировали конформационные состояния пустого канала мембраны в присутствии внешнего флуктуирующего электрического поля. Перейдем теперь к анализу его основной функции – служить транспортером в процессах переноса частиц через мембрану. Наличие частицы в канале изменяет характеристики его потенциального рельефа и скорости переходов между конформационными состояниями. Кроме того, для описания реакций захвата и освобождения частицы каналом надо оперировать состояниями пустого и заполненного каналов (каналы А и В на рис. 2). Поэтому кинетическая схема процесса переноса частиц через мембрану должна содержать по четыре состояния для каждой из двух ориентаций внешнего поля:

$$\begin{aligned}
\frac{dP_{Ar\pm}}{dt} &= k_{Alr}\theta_{\pm}^{\lambda} P_{Al\pm} + \gamma P_{Ar\mp} + k_{BAr} P_{Br\pm} - (k_{Arl}\theta_{\pm}^{\lambda-1} + \gamma + \tilde{k}_{ABr} C_r) P_{Ar\pm}, \\
\frac{dP_{Br\pm}}{dt} &= k_{Blr}\theta_{\pm}^{\delta} P_{Bl\pm} + \gamma P_{Br\mp} + \tilde{k}_{ABr} C_r P_{Ar\pm} - (k_{Brl}\theta_{\pm}^{\delta-1} + \gamma + k_{BAr}) P_{Br\pm}, \\
\frac{dP_{Al\pm}}{dt} &= k_{Arl}\theta_{\pm}^{\lambda-1} P_{Ar\pm} + \gamma P_{Al\mp} + k_{BAI} P_{Bl\pm} - (k_{Alr}\theta_{\pm}^{\lambda} + \gamma + \tilde{k}_{ABl} C_l) P_{Al\pm} \\
\frac{dP_{Bl\pm}}{dt} &= k_{Brl}\theta_{\pm}^{\delta-1} P_{Br\pm} + \gamma P_{Bl\mp} + \tilde{k}_{ABl} C_l P_{Al\pm} - (k_{Blr}\theta_{\pm}^{\delta} + \gamma + k_{BAI}) P_{Bl\pm}, \\
P_{Ar+} + P_{Ar-} + P_{Al+} + P_{Al-} + P_{Br+} + P_{Br-} + P_{Bl+} + P_{Bl-} &= 1.
\end{aligned} \tag{9}$$

Здесь введенные константы скоростей переходов между состояниями А и В описывают процессы захвата и освобождения частиц каналом; при этом константы с тильдой описывают реакции второго порядка, которые зависят от концентраций частиц слева C_l и

справа C_r от мембраны. Основной характеристикой работы молекулярного насоса является поток частиц через мембрану, который может вычисляться как сумма циркулирующих потоков в состояниях с двумя ориентациями электрического поля. Поскольку этот поток одинаков между любой парой состояний, изображенных на рис. 2, то его можно записать следующим образом:

$$J = \tilde{k}_{ABr} C_r (P_{Ar+} + P_{Ar-}) - k_{BAr} (P_{Br+} + P_{Br-}). \quad (10)$$

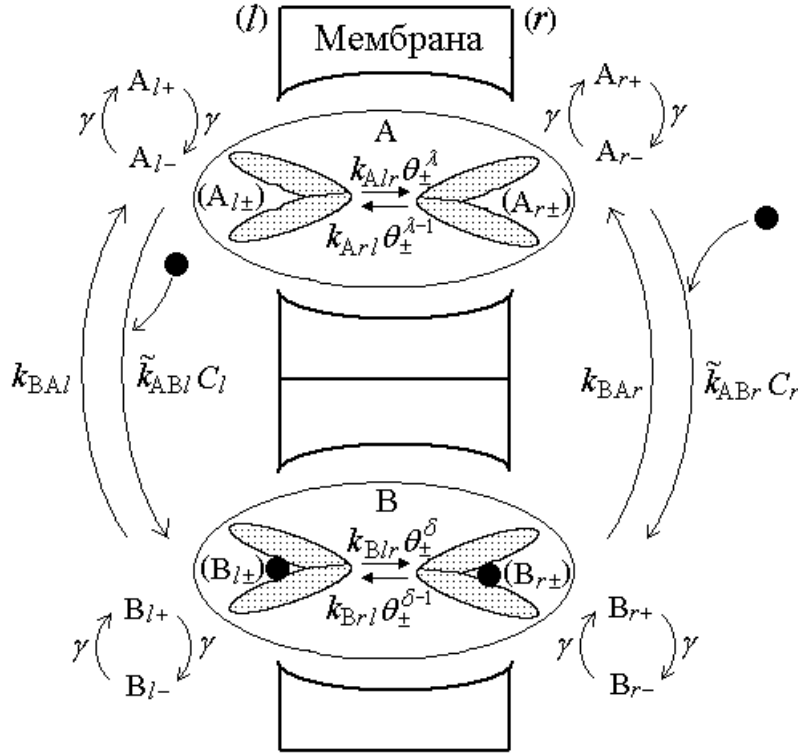


Рис. 2. Кинетическая схема, описывающая функционирование молекулярного насоса, управляемого флуктуациями электрического поля с частотой γ .

В отсутствие электрического поля или когда это поле стационарно (частота переключений направлений поля равна нулю), а также при равенстве концентраций частиц по обе стороны мембраны ($C_l = C_r$) должен выполняться принцип детального баланса скоростей переходов и все потоки (включая и поток (10)) должны равняться нулю. Легко показать, что для циклического процесса этот принцип выполняется, если произведение констант скоростей реакций по часовой стрелке равно произведению скоростей реакций против часовой стрелки:

$$\tilde{k}_{ABr} k_{B_{rl}} k_{BA l} k_{A_{lr}} = k_{BAr} k_{A_{rl}} \tilde{k}_{AB l} k_{B_{lr}}. \quad (11)$$

Стационарное решение системы уравнений (9) определяет вероятности пребывания системы в каждом из восьми состояний. Тогда подстановка соответствующих вероятностей в соотношение (10) определяет искомый поток. Эта программа действий легко может быть выполнена численными методами для любого заданного набора констант скоростей реакций, соответствующих экспериментальной ситуации. Однако для теоретического анализа получающихся решений и общих предсказаний их поведения необходим ряд упрощающих предположений, сокращающих количество уравнений (9) и набор констант скоростей переходов. Прежде всего, сократим в 2 раза

количество констант скоростей переходов, введя так называемую модель антисимметричного транспортера [16]:

$$k_{lr} \equiv k_{Alr} = k_{Brl}, \quad k_{rl} \equiv k_{Arl} = k_{Blr}, \quad k_1 \equiv \tilde{k}_{ABr} C_r = k_{BAI}, \quad k_2 \equiv k_{BAr} = \tilde{k}_{ABl} C_l. \quad (12)$$

Тогда условие детального баланса при равенстве концентраций $C_l = C_r$ примет вид:

$$k_1 K = k_2, \quad (13)$$

где использовано определение константы равновесия K , определенной соотношением (4). Кроме того, будем считать, что параметры асимметрии потенциального рельефа пустого и заполненного канала одинаковы, т.е. $\lambda = \delta$.

Второе упрощающее предположение, обоснованное в работах [5, 6, 13-16], состоит в том, что константы скоростей конформационных переориентаций каналов существенно превышают константы скоростей захватов и освобождения частиц этими каналами, т.е. $k_{lr}, k_{rl} \gg k_1, k_2$. Это предположение позволяет рассматривать левые и правые конформации свободного и заполненного канала как квазиравновесные. При этом остается вопрос, как рассматривать состояния с различными ориентациями электрического поля. Ответ на этот вопрос состоит в том, какие значения принимает частота флуктуаций поля. Если $\gamma \ll k_{lr}, k_{rl}$, то конформационные состояния канала квазиравновесны при каждой ориентации электрического поля. Если же $\gamma \geq k_{lr}, k_{rl}$, то квазиравновесными оказываются все четыре конформационных состояний канала с различными ориентациями поля. Эти два случая мы рассмотрим отдельно.

Низкие частоты флуктуаций поля $k_{lr}, k_{rl} \gg \gamma, k_1, k_2$. Введем вероятности заполнения канала $P_{A\pm}$ и $P_{B\pm}$ для каждой (\pm)-ориентации электрического поля. Тогда правые и левые квазиравновесные конформации канала характеризуются вероятностями, определяемыми соотношениями (4) для каждой ориентации электрического поля:

$$P_{Ar\pm} = \kappa_{\pm} P_{A\pm}, \quad P_{Al\pm} = (1 - \kappa_{\pm}) P_{A\pm}, \quad P_{Br\pm} = (1 - \kappa_{\mp}) P_{B\pm}, \quad P_{Bl\pm} = \kappa_{\mp} P_{B\pm}, \quad (14)$$

где

$$\kappa_{\pm} = \frac{K\theta_{\pm}}{1 + K\theta_{\pm}} \quad (15)$$

и использована антисимметрия в определении параметров заполненного канала относительно пустого. Подставляя соотношения (12) и (14) в систему уравнений (9), получаем:

$$\begin{aligned} \frac{dP_{A\pm}}{dt} &= -[k_1 \kappa_{\pm} + k_2 (1 - \kappa_{\pm})] P_{A\pm} + [k_1 \kappa_{\mp} + k_2 (1 - \kappa_{\mp})] P_{B\pm} + \gamma (P_{A\mp} - P_{A\pm}), \\ \frac{dP_{Br\pm}}{dt} &= [k_1 \kappa_{\pm} + k_2 (1 - \kappa_{\pm})] P_{A\pm} - [k_1 \kappa_{\mp} + k_2 (1 - \kappa_{\mp})] P_{B\pm} + \gamma (P_{B\mp} - P_{B\pm}), \end{aligned} \quad (16)$$

$$P_{A+} + P_{A-} + P_{B+} + P_{B-} = 1.$$

Решение системы уравнений (16) можно получить точно так же, как из системы уравнений (5) получалось решение (6). Однако мы воспользуемся более общим подходом работы [17], в которой рассматривались флуктуации констант скоростей переходов между двумя парами значений для системы, характеризующейся двумя состояниями A и B и двумя реакционными каналами α и β (рис. 3).

Уравнения баланса для такой системы имеют вид:

$$\begin{aligned}
\frac{dP_{A\pm}}{dt} &= J_{\beta\pm} - J_{\alpha\pm} \pm J_{\gamma-}, & \frac{dP_{B\pm}}{dt} &= J_{\alpha\pm} - J_{\beta\pm} \mp J_{\gamma+}, \\
J_{\alpha\pm} &= \alpha_{AB\pm} P_{A\pm} - \alpha_{BA\pm} P_{B\pm}, & J_{\beta\pm} &= \beta_{AB\pm} P_{A\pm} - \beta_{BA\pm} P_{B\pm}, \\
J_{\gamma+} &= J_{\gamma-} = \gamma(P_{B+} - P_{B-}) = \gamma(P_{A-} - P_{A+}) = J_{\alpha+} - J_{\beta+} = J_{\beta-} - J_{\alpha-}.
\end{aligned} \tag{16}$$

Тогда вероятности конформационных состояний канала и потоки определяются соотношениями:

$$\begin{aligned}
P_{A\pm} &\equiv \frac{1}{2\Sigma_{\pm}} \left[\xi_{B\pm} \pm \frac{\gamma(\xi_{A+}\xi_{B-} - \xi_{A-}\xi_{B+})}{\Sigma_+\Sigma_- + \gamma(\Sigma_+ + \Sigma_-)} \right], & P_{B\pm} &= \frac{1}{2}(1 - P_{A\pm}), \\
J_{\alpha\pm} &= \frac{1}{2} \left[J_{f\pm} \pm \gamma \frac{\alpha_{AB\pm} + \alpha_{BA\pm}}{\Sigma_{\pm}} \frac{\xi_{A+}\xi_{B-} - \xi_{A-}\xi_{B+}}{\Sigma_+\Sigma_- + \gamma(\Sigma_+ + \Sigma_-)} \right], \\
J_{f\pm} &= \frac{\alpha_{AB\pm}\beta_{BA\pm} - \alpha_{BA\pm}\beta_{AB\pm}}{\Sigma_{\pm}},
\end{aligned} \tag{17}$$

$$J_{\gamma} = \frac{1}{2} \gamma \frac{\xi_{A+}\xi_{B-} - \xi_{A-}\xi_{B+}}{\Sigma_+\Sigma_- + \gamma(\Sigma_+ + \Sigma_-)}, \tag{17}$$

в которых

$$\Sigma_{\pm} = \xi_{A\pm} + \xi_{B\pm}, \quad \xi_{A\pm} = \alpha_{AB\pm} + \beta_{AB\pm}, \quad \xi_{B\pm} = \alpha_{BA\pm} + \beta_{BA\pm}. \tag{18}$$

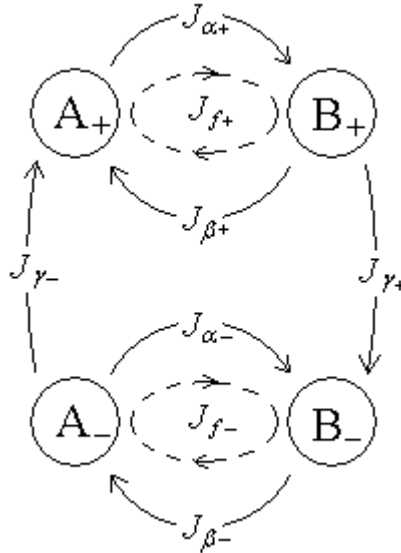


Рис. 3. Кинетическая схема потоков в системе, состоящей из двух состояний А и В и двух реакционных каналов α и β под действием флуктуирующего внешнего воздействия с частотой γ .

Искомый циркулирующий поток равен:

$$J = J_{\alpha+} + J_{\alpha-}. \tag{19}$$

Заметим, что в отсутствие флуктуаций поля ($\gamma = 0$) этот поток сводится к сумме потоков $J_{f\pm}$, которые описывают циркулирующие потоки между каналами α и β в каждом из

“+” “-” состояний (см. рис. 3). В равновесии должен выполняться принцип детального баланса и эти потоки должны отсутствовать, что приводит к следующим равенствам:

$$\alpha_{AB\pm}\beta_{BA\pm} - \alpha_{BA\pm}\beta_{AB\pm} = 0. \quad (20)$$

Флуктуации поля приводят к разветвленной цепи потоков, так что даже при отсутствии внутренних циркуляций и выполнении равенств (20) возникает ненулевой поток J . Механизм возникновения этого потока хорошо виден в пределе $\gamma \rightarrow \infty$, когда пары “+” “-” состояний становятся квазиравновесными и искомый поток циркулирует между каналами α и β с усредненными константами скоростей переходов ($\bar{\alpha}_{AB} = (\alpha_{AB+} + \alpha_{AB-})/2$ и аналогично для других трех констант). Тогда

$$J = \frac{\bar{\alpha}_{AB}\bar{\beta}_{BA} - \bar{\alpha}_{BA}\bar{\beta}_{AB}}{\bar{\alpha}_{AB} + \bar{\alpha}_{BA} + \bar{\beta}_{AB} + \bar{\beta}_{BA}} = \frac{1}{2} \frac{\alpha_{AB+}\beta_{BA-} - \alpha_{BA+}\beta_{AB-} + \alpha_{AB-}\beta_{BA+} - \alpha_{BA-}\beta_{AB+}}{\Sigma_+ + \Sigma_-} \quad (21)$$

Здесь первое равенство непосредственно следует из квазиравновесной реакционной схемы с двумя состояниями и двумя каналами между ними и совпадает с соответствующим выражением для потока (17), (19) в пределе $\gamma \rightarrow \infty$. Второе равенство получено с использованием соотношений (20). Из него видно, что причина возникновения потока J состоит в том, что хотя соотношения (20) выполняются для каждого “+” и “-” состояния отдельно, но не выполняются для соответствующих средних значений за счет наличия перекрестных членов между “+” и “-” состояниями.

Вернемся к решению системы уравнений (16) для антисимметричной модели. Сопоставляя (16) с (17) при учете идентификации каналов на рис. 3, имеем следующие связи между константами скоростей переходов:

$$\alpha_{AB\pm} = \beta_{BA\mp} = k_1\kappa_{\pm}, \quad \alpha_{BA\pm} = \beta_{AB\mp} = k_2(1 - \kappa_{\mp}). \quad (22)$$

Подставляя (22) в (17), (19), получаем:

$$J = \frac{k_2}{2} \frac{\gamma(\theta - 1)^2(1 - K)}{2\gamma(1 + K\theta)(K + \theta) + k_2(\theta + 1)(K + 1)}. \quad (23)$$

Знак J определяется величиной константы равновесия K . При $K < 1$, т.е. когда $k_1 > k_2$, поток циркулирует по часовой стрелке. В случае $k_1, k_2 \ll \gamma \ll k_{lr}, k_{rl}$ поток выходит на насыщение и достигает максимального значения.

$$J = \frac{k_2}{4} \frac{(\theta - 1)^2(1 - K)}{(1 + K\theta)(K + \theta)}. \quad (24)$$

Высокие частоты флуктуаций поля $\gamma, k_{lr}, k_{rl} \gg k_1, k_2$. В этом случае каждая группа из четырех конформационных состояний пустого (А) или заполненного (В) канала с различными ориентациями поля объединяет квазиравновесные состояния (см. верхнюю и нижнюю группу из четырех состояний А и В на рис. 2). Введем вероятности заполнения канала P_A и P_B . Тогда вероятности реализации квазиравновесных состояний в группах А и В определяются соотношениями (6), умноженными на P_A и P_B соответственно. Сами же величины P_A и P_B , а также искомый циркулирующий поток находят-

ся из квазиравновесной реакционной схемы с двумя состояниями (А и В) и двумя каналами между ними. В результате получается выражение:

$$\begin{aligned}
 J &= \frac{k_2}{2S} (\theta - 1)^2 (1 - K)[(\theta + 1)(K + 1) + 2\tilde{\gamma}], \\
 S &= 2(\theta + 1)(K + 1)(1 + K\theta)(K + \theta) + \\
 &\quad + \tilde{\gamma}[(1 + K\theta)^2 + 6(1 + K\theta)(K + \theta) + (K + \theta)^2] + 2\tilde{\gamma}^2(\theta + 1)(Q + 1), \\
 \tilde{\gamma} &= \frac{\gamma}{k_{rl}} \frac{\theta^{2\lambda-1} + 1}{\theta^{\lambda-1}}
 \end{aligned} \tag{25}$$

Обратим внимание, что в пределе $\gamma \rightarrow \infty$ поток J стремится к нулю, а в противоположном пределе $\gamma \rightarrow 0$, который в данном рассмотрении эквивалентен неравенствам $k_1, k_2 \ll \gamma \ll k_{lr}, k_{rl}$, выражение (25) стремится к (24), как и должно быть.

Результаты и их обсуждение

Полученные в работе соотношения позволяют рассчитать циркулирующий в молекулярном насосе поток, возникающий за счет флуктуаций приложенного электрического поля. В общем случае произвольных констант скоростей переходов, обеспечивающих возможность установления равновесия в системе в отсутствие градиентов концентраций и флуктуаций поля (см. соотношение (11)), искомый поток определяется формулой (10), в которую подставляются стационарные решения системы уравнений (9). Такой расчет может проводиться только численно для заданного набора констант скоростей переходов. Аналитическое решение системы уравнений (9) возможно при экспериментально оправданном условии, которое состоит в том, что константы скоростей конформационных переходов канала существенно превышают константы скоростей захвата и освобождения частиц раствора. Используя также антисимметричную модель, сокращающую в 2 раза количество параметров рассматриваемой задачи, получено аналитическое решение, описывающее циркулирующий поток в двух случаях низких и высоких частот флуктуирующего электрического поля. Характерная зависимость потока от частоты для этих двух случаев, рассчитанная по соотношениям (23) и (25), показана на рис. 4.

На последнем рисунке приведен результат численного решения системы уравнений (9) для произвольных значений частот флуктуирующего электрического поля. Наблюдается хорошее согласие между результатами численного и аналитического решений для низких и высоких частот. При этом максимум функции $J(\gamma)$ примерно на 25 % ниже, чем наибольшие значения потока, оцениваемые соотношением (24). Частотный коридор с достаточно большими значениями потока определяется характерным значением константы скорости захвата или освобождения частиц раствора и константы скорости конформационных переходов канала. При этом максимальное значение потока возрастает с увеличением амплитуды приложенного поля и достигает насыщения (рис. 5), описываемого при $K\theta \gg 1$, $K < 1$ соотношением

$$J = \frac{k_2(1 - K)}{4K}. \tag{26}$$

В работе [17] проводилась аналогия между описываемым в данной статье молекулярным насосом и моделью броуновского мотора с флуктуирующим двухъямным периодическим потенциалом. В рамках этой модели броуновская частица попадает после переключения потенциалов в более высокую потенциальную яму, отделенную от

двух соседних одинаковых потенциальных ям меньшей глубины двумя барьерами разной высоты. После термоактивационного преодоления меньшего барьера частица попадает в правую яму с большей вероятностью, чем в левую, так что имеет место преимущественный сдвиг частицы на полпериода направо. Флуктуации потенциала соответствуют сдвигам потенциала на полпериода. Поэтому после очередного переключения потенциалов частица снова попадает в более высокую яму и процесс направленного движения направо продолжается снова.

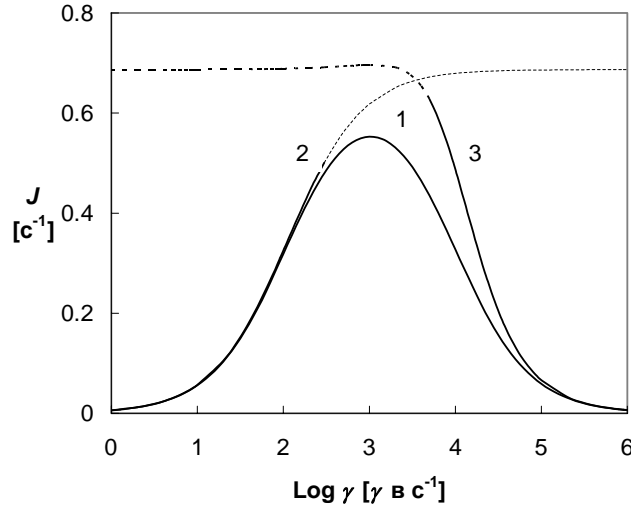


Рис. 4. Зависимости циркулирующего в молекулярном насосе потока от частоты флуктуаций приложенного электрического поля. Результат численного решения системы уравнений (9) представлен кривой 1 при следующих значениях параметров: $k_2=100 \text{ c}^{-1}$, $k_{r1}=10000 \text{ c}^{-1}$, $K=0.8$, $\theta=2$, $\lambda=0.5$. Кривые 2 и 3 построены по соотношениям (23) и (25) для низких и высоких частот при тех же значениях параметров.

По мере увеличения разности высот потенциальных барьеров блокируется обратное движение частицы налево, и эффективность работы такого броуновского мотора стремится к единице при значениях силы нагрузки, близких к точке остановки мотора. На рис. 6 приведена схема работы такого броуновского мотора, иллюстрирующая аналогию с функционированием соответствующего молекулярного насоса. Количественная аналогия между параметрами этих моделей состоит в том, что разность высот потенциальных барьеров равна величине eEL , входящей в определение параметра θ (см. формулу (3)), а роль силы нагрузки играет логарифм отношения концентраций частиц по обе стороны от мембраны. Поэтому можно заключить, что эффективность рассмотренного молекулярного насоса также стремится к единице по мере увеличения амплитуды приложенного электрического поля и при таком отношении концентраций частиц по обе стороны от мембраны, которое соответствует состоянию, близкому к точке остановки насоса. Используя соотношения работ [17, 18] для предельного поведения эффективности η_m , можно заключить, что

$$\eta_m \sim 1 - \exp\left(-\frac{eEL}{2k_B T}\right). \quad (27)$$

Таким образом, эффективность тем ближе к единице, чем больше амплитуда приложенного электрического поля или чем ниже температура системы. Более строгое рассмотрение высоких эффективностей моделей с флуктуирующими потенциалами различной формы проводилось в работах [19] с получением аналитических решений уравнения Смолуховского, описывающего диффузию со сносом.

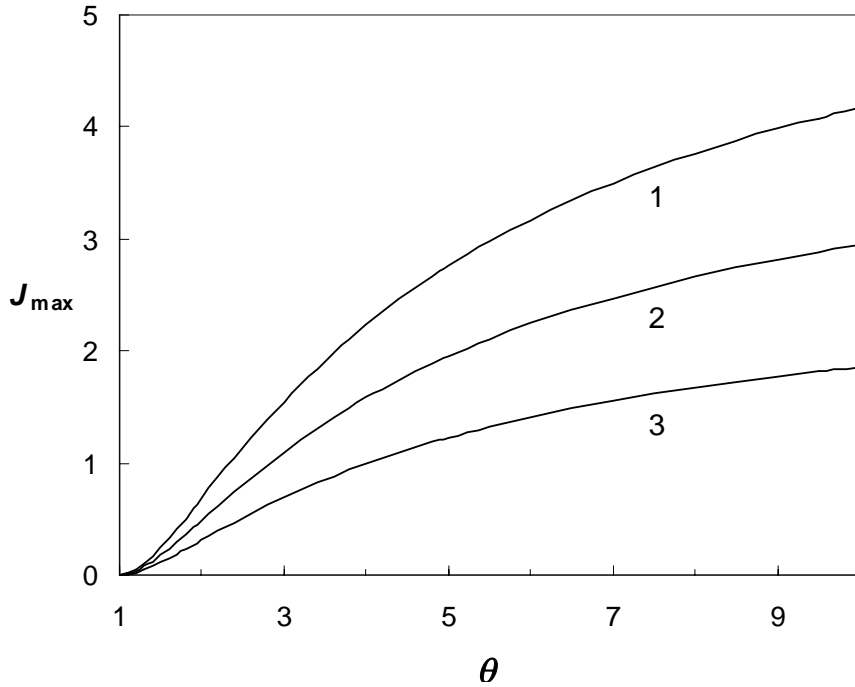


Рис. 5. Зависимости максимального по частоте потока от параметра θ , описывающего амплитуду приложенного флуктуирующего электрического поля при различных значениях параметра $K = 0.8$ (1), 0.85 (2), 0.9 (3).

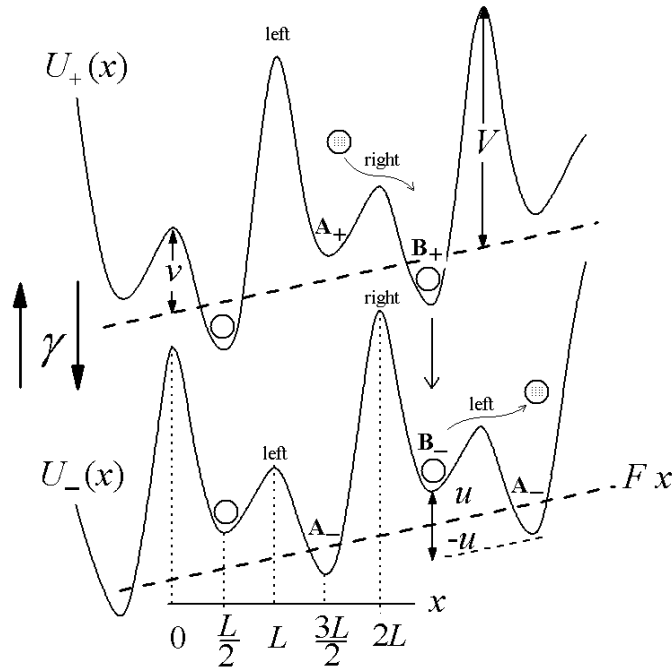


Рис. 6. Схема работы броуновского мотора с флуктуирующим двухъямным периодическим потенциалом, иллюстрирующая аналогию с работой рассмотренного молекулярного насоса (см. рис. 2). Потенциальные ямы A_{\pm} и B_{\pm} соответствуют пустому и заполненному каналу. Барьеры различной высоты регулируют преимущественный захват частиц из правого резервуара и освобождение частиц каналом в левом резервуаре.

В заключение отметим, что на сегодняшний день широко распространено использование электрических полей для управления многими процессами на наноуровне. Изу-

ченная в данной статье модель молекулярного насоса может оказаться полезной для описания процессов переноса частиц через биологические мембраны, управляемых флуктуациями электрического поля.

Литература

1. Корочкова Т.Е., Розенбаум В.М., Чуйко А.А. Дрейф броуновской частицы, обусловленный ориентационным структурированием адсорбата // Доп. НАН України. - 2004. - № 8. - С.93-98.
2. Jülicher F., Ajdari A., Prost J. Modeling molecular motors // Rev. Mod. Phys. - 1997. - V. 69, N 4. - P.1269-1281.
3. Astumian R. Dean. Thermodynamics and kinetics of a Brownian motor // Science. - 1997. - V. 276, 9 May. - P.917-922.
4. Reimann P. Brownian motors: noisy transport far from equilibrium // Phys. Rep. - 2002. - V. 361. - P.57-265.
5. Tsong T. Y., Astumian R.D. Absorption and conversion of electric field energy by membrane bound ATPase // Bioelectrochem.Bioenerg. - 1986. - V. 15. - P.457.
6. Tsong T.Y., Xie T.D. Ion pump as molecular ratchet and effects of noise: electric activation of cation pumping by Na,K-ATPase // Appl. Phys. A. 2002. - V. 75. - P.345.
7. Skou J.C. The Identification of the Sodium-Potassium Pump (Nobel Lecture) // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. - 1998. - V. 37. - P.2321.
8. Stryer L. Biochemistry, 4th edn. // M. Freeman. San Francisco. - 1995.
9. Wuddel I., Apell H.-J. Electrogenicity of the sodium transport pathway in the Na,K-ATPase probed by charge-pulse experiments // Biophys. J. - 1995. - V. 69. - P.909.
10. Rakowski R.F., Gadsby D. C. , De Weer P. Voltage dependence of the Na/K pump // J. Membrane Biol. - 1997. - V. 155. - P.105.
11. Hilgemann D.W. Channel-like function of the Na,K pump probed at microsecond resolution in giant membrane patches // Science. - 1994. - V. 263. - P.1429.
12. Astumian R.D., Derenyi I. Fluctuation driven transport and models of molecular motors and pumps // Eur. Biophys. J. - 1998. - V. 27. - P.474.
13. Liu D.S., Astumian R.D., Tsong T.Y. Activation of Na⁺ and K⁺ pumping mode of (Na,K)-ATPase by an oscillating electric field. // J. Biol. Chem. - 1990. - V. 265. - P.2760.
14. Xie T.D., Marszalek P., Chen Y.-D., Tsong T.Y. Recognition and processing of randomly fluctuating electric signals by Na,KATPase // Biophys. J. - 1994. -V. 67. - P.1247.
15. Tsong T.Y., Astumian R.D. Electroconformational coupling and membrane protein function // Prog. Biophys. molec. Biol. - 1987. - V. 50. - P.1-45.
16. Markin V.S., Tsong T.Y. Frequency and concentration windows for the electric activation of a membrane active transport system // Biophys J. - 1991. - V. 59, N 6. - P.1308-1316.
17. Rozenbaum V.M. , Yang D.-Y., Lin S. H., Tsong T.Y. Catalytic wheel as a Brownian motor // J. Phys. Chem. B. - 2004. - V. 108, N 40. - P.15880-15889.
18. Makhnovskii Yu.A., Rozenbaum V.M., Yang D.-Y., Lin S.H., Tsong T.Y. Flashing ratchet model with high efficiency // Phys. Rev. E. - 2004. - V. 69. - P.021102-1-7.
19. Розенбаум В.М. Механизм возникновения высокой эффективности броуновского мотора с флуктуирующим потенциалом // Письма в ЖЭТФ. - 2004. - Т. 79, вып. 8. - P.475-479.
20. Розенбаум В.М., Корочкова Т.Е. Аналитическая модель броуновского мотора с флуктуирующим потенциалом // ЖЭТФ. - 2005. - Т. 127, № 1. - С.242-252.
21. Rozenbaum V.M., Korochkova T.Ye., Yang D.-Y., Lin S.H., Tsong T.Y. Two approaches toward a high-efficiency flashing ratchet // Phys. Rev. E. - 2005. - V. 71, N 4. - P.041102-1-8.