

## 비정상 몰분율 효과에 대한 동역학적 격자기반 대정준 Monte Carlo 모의실험 연구

여혜진, 황현석\*

강원도 춘천시 강원대학길 1, 강원대학교 화학과, 200-701.

**초록** : 본 연구에서는 동역학적 격자기반 대정준 Monte Carlo (Kinetic Lattice Grand Canonical Monte Carlo, KLGCMC) 모의실험 방법을 이용하여 비정상 몰분율 효과 (Anomalous mole fraction effect)에 대해서 알아보려고 하였다. 이를 위해 양이온 선택성을 가진 이온채널 모델에서  $\text{NH}_4^+$ 와  $\text{Rb}^+$ 의 혼합물에 대하여 몰분율의 변화에 따른 이온전도도를 KLGCMC 모의실험을 이용하여 계산하고, 이를 평균장 이론인 Poisson-Nernst-Planck (PNP)의 결과와 비교해 봄으로써 비정상 몰분율 효과에 대하여 심도 있게 이해하고자 하였다. 본 연구 결과로부터 비정상 몰분율 효과는 이온채널의 이온 선택성에 의해서 발생함을 확인할 수 있었다. 즉, 두 종류 이상의 이온들이 채널 내부로 이동할 때, 이온채널의 이온 선택성에 의해서 각 이온들과 채널 간에 서로 상이한 상호작용을 하게 되고, 이로 인해서 이온 혼합물 조성의 변화, 즉 몰분율의 변화에 대해서 이온 전류가 선형적이 아닌 비선형적으로 변하게 됨을 알 수 있었다.

**핵심어**: 확산계수, 이온전도도, 국부 상호작용

### Introduction

이온채널은 기공을 형성하는 막 단백질을 의미하며 이온들의 이동 통로 역할을 한다.<sup>1</sup> 신경 임펄스에 기초하면서 활성화된 송신기 역할을 하는 이온채널은 시냅스를 통해 전도를 매개한다. 이온채널의 전도와 운동에 의해서 신경 시스템이 조절되기 때문에 신경계에서 이온채널은 특히 중요하게 여겨진다. 또한 이온채널은 다양한 생물학적 과정에서 중요한 역할을 하기도 한다. 예를 들면, 심장, 골격, 평활근 수축, 영양소 및 이온, T 세포의 활성화 등의 세포 내부에서의 급격한 변화를 포함하는 과정에서 이온채널은 중요한 역할을 한다. 따라서 이온채널은 신약 제조를 위한 검색에서 자주 그 대상이 되기도 한다.<sup>2, 3, 4</sup>

이온들이 이온채널을 통과하는 동안 이온채널의 이온에 대한 투과성, 선택성 등의 특징을 확인할 수 있다.<sup>5</sup> 또한 이온채널 내부에서는 서로 다른 이온 간의 상호작용이 발생한다. 이온채널의 이온 선택성으로 인해서 발생하는 현상으로는 세포 내외의 이온 농도 차를 예로 들 수 있다. 세포 내외의 이온 농도 차로 인해서 세포막에는 전위차가 형성된다. 이를 통해서 이온의 이동을 생체학적인 관점에서 볼 수 있다. 이온채널을 통해서 이온이 이동함에 따라 발생한 전위차는 생체 내에 전기 신호를 전달한다.<sup>6</sup>

비정상 몰분율 효과(Anomalous mole fraction effect)는 이온채널 내부에서 이온 혼합물의 이온전도도가 혼합물을 구성하는 각 이온의 이온전도도보다 작게 나타나는 현상을 의미한다.<sup>7</sup> 이온채널 내부에서 이온 결합들이 편재화 되면 결핍 영역(depletion zone)이 만들어 지는데, 이때의 결핍영역은 한 이온 종의 전류를 감소시키는 역할을 한다.<sup>8</sup> 그 결과, 몰분율

비정상 물분율 효과에 대한 격자 기반 Monte Carlo 모의 실험 연구

변화에 따른 혼합물의 이온전도도가 최솟값을 가지는 현상이 나타나는 비정상 물분율 효과가 발생한다.<sup>6</sup>

동역학적 격자기반 대정준 Monte Carlo (Kinetic Lattice Grand Canonical Monte Carlo, KLGCMC) 모의실험 방법은 시간에 대한 이온의 움직임을 격자 기반 확률 과정 (stochastic process)으로 묘사하는 대정준 Monte Carlo 모의실험 방법으로서, 이온채널 내에서 정류상태의 이온 전류를 효율적으로 구할 수 있는 모의실험 방법이다. 또한, KLGCMC 모의실험 방법은 평균장 이론에 기반한 Poisson-Nernst-Planck (PNP) 이론이 제대로 기술하지 못하는 이온 간의 상관관계와 반응장 효과를 정확하게 고려할 수 있는 방법 중의 하나로서, 좁은 영역에서 이온 간의 상관관계가 매우 중요해지는 이온채널 계를 연구하기 위해 매우 적합한 방법이라고 할 수 있다. 본 연구에서는 평균장 이론에 근거한 PNP 계산에 대한 결과와 동역학적 격자기반 대정준 Monte Carlo (Kinetic Lattice Grand Canonical Monte Carlo, KLGCMC) 모의실험 방법 사용하여 얻은 실험 결과를 비교하는 작업을 수행하고 두 결과를 비교함으로써 비정상 물분율 효과의 원인에 대해 고찰하고자 한다.

이론 및 계산방법

이온채널 내부에서는 이온들의 이동이 발생하는데, 이를 특정한 영역에서 이온들이 생성되고 소멸되는 관점에서 해석할 수 있다. 채널 내부에는 통제영역(local control region)과 확산영역(diffusion region)이 존재한다. 통제 영역에서는 이온의 생성과 소멸이 발생하고, 확산 영역에서는 이온의 확산 현상이 발생한다 (Figure 1). 두 개의 통제 영역 중에서 하나가 무작위로 선택되고 그 격자점에 양이온 또는 음이온이 생성되는 것을 이온 생성이라 한다. 이온 생성에 대한 확률은 (1)식과 같이 주어진다.

$$P_{N_L \rightarrow N_{L+1}} = \min \left\{ 1, \frac{\rho_v}{N_{N+1}} \exp[B - \beta(U_{N_{L+1}} - U_{N_L} - q_{cre} \Phi_{cre}(r_{cre}))] \right\} \quad (1)$$

$\rho_v \equiv V_L/V$  일 때,  $V_L$  과  $V$  는 통제 영역에서의 부피와 시뮬레이션 상자의 부피이다.  $N_L$  은 통제영역에서의 이온수,  $U_{N_L}$  은 전체 에너지 상호작용,  $q_{cre}$  와  $r_{cre}$  는 생성된 이온의 전하량과 위치,  $\Phi_{cre}$  은 외부장  $\beta$  는  $1/K_B T$  이다. 이때 상수  $B$  는 (2)식과 같다.

$$B = \beta\mu + \ln \frac{V}{\Lambda^3} \quad (2)$$

$\mu$  는 생성된 이온의 화학 포텐셜이고, 이온의 질량이  $m$  일 때  $\Lambda \equiv h/(2\pi m K_B T)^{1/2}$  이다. 이때의 양이온과 음이온 각각의 질량, 화학포텐셜은 같다고 가정한다.

이온 소멸은 무작위적으로 선택된 통제 영역의 격자점에서 양이온 또는 음이온이 소멸되는 것을 말한다. 이온 소멸에 대한 확률은 식(3)과 같이 주어진다.

$$P_{N_L \rightarrow N_{L-1}} = \min \left\{ 1, \frac{N_N}{\rho_v} \exp[-B - \beta(U_{N_{L-1}} - U_{N_L} + q_{del} \Phi_{del}(r_{del}))] \right\} \quad (3)$$

$q_{del}$  와  $r_{del}$  는 소멸되는 이온의 전하량과 위치이다.

이온의 이동은 두 번째 이온이 선택되고 그것을 3D 상자에 있는 6 개의 Nernst-neighbor sites 중의 하나로 이동시키면서 발생한다. 이온이 이동하는 확률은 식(4)와 같이 주어진다.

$$P_{a \rightarrow b} = \min \{ 1, \exp[-\beta(U_{N_b} - U_{N_a})] \} \quad (4)$$

$a$  는 이온의 위치이고  $U_{N_a}$  는 전체 상호작용 에너지이다.

이온 전류 측정을 요구하는 Time step 은 식(5)로 나타낼 수 있다.

$$\Delta t = \frac{(\Delta L)^2}{6D^{ref}} \quad (5)$$

$\Delta L$  는 KLGCMC(Kinetic Lattice Grand Canonical Monte Carlo)에서 공간을 차지하는 격자이고  $D^{ref}$  는 reference 확산계수이다. 이온 전류는 식(6)을 이용해서 계산할 수 있다.

$$I_{ion} = \frac{\langle N_{ion}^{cross} \rangle}{\Delta t} = \frac{6D \langle N_{ion}^{cross} \rangle}{(\Delta L)^2} \quad (6)$$

$N_{ion}^{cross}$  는 time step 당 cross section 을 가로지르는 양이온 또는 음이온의 수이다.

채널 내부에서 이온들의 확산계수들은 불연속적으로 변화한다. 이때의 확산계수는 식(7)과 같이 주어진다.

$$\begin{cases} D_i^{blk} & z \geq L_{chn}/2 \\ D_i^{chn} + (D_i^{chn} - D_i^{blk})g(z) & |z| < L_{chn}/2 \\ D_i^{blk} & z \leq -L_{chn}/2 \end{cases} \quad (7)$$

Table 1. 서로 다른 이온에 따른 확산계수

단위 : $10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$	$\text{NH}_4^+$	$\text{Cl}^-$	$\text{Rb}^+$
$D_i^{\text{blk}}$	2.0	2.0	2.0
$D_i^{\text{chn}}$	0.26	0.1	0.13

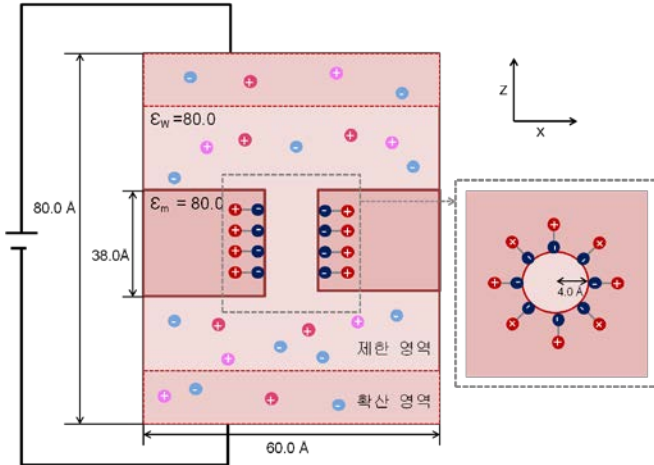


Figure 1. 모의 실험에서 사용된 계

본 연구에서 사용한 계의 단면은 Figure 1 과 같다. 이온채널의 부피를  $60\text{\AA} \times 60\text{\AA} \times 80\text{\AA}$  으로 설정하고 물의 유전율과 채널 내부의 유전율은 80.0 으로 설정하였다. 이온채널이 양이온에 대한 선택성을 나타내게 하기 위해서 이온채널 내부에 쌍극자의 음이온이 채널 표면쪽으로 향하게 배치하였다. 전해질로는 RbCl 과  $\text{NH}_4\text{Cl}$  두 가지를 사용하였다. 실험에서는 전해질 구성 이온들의 확산계수를 필요로 한다. 일반적으로 알려져 있는 확산계수는 벌크에서의 확산계수이고 채널 내부에서의 확산계수는 KLGCMC 모의 실험방법을 이용해서 측정할 수 있다. 각각의 이온에 해당하는 이온전도도가 나올 때까지 확산계수를 바꿔서 계산하는 과정을 반복한다.

RbCl,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  전해질로 구성되는 혼합물에서의 RbCl 몰분율을 0.0 부터 1.0 까지 0.1 간격으로 변화시키는 작업을 통해서 각각의 몰분율에 따른 이온전도도를 측정하였다. 이때 이온전도도는 I-V 그래프에서의 기울기를 의미하며 I-V 그래프의 linear fitting 을 통해서 얻을 수 있다. 결과적으로 KLGCMC 모의실험 방법과 PNP 프로그램을 통해서 I-V 그래프, 특정한  $\text{Rb}^+$  몰분율에서의 z 축에 따른 농도 그래프,  $\text{Rb}^+$  몰분율에 따른 이온전도도를 측정하고 비교해 보았다.

결과 및 토의

먼저 KLGCMC 모의실험 방법이 예상대로 작동하는 지를 확인하기 위해서 PNP 계산 결과와 비교하였다. 즉, 이온채널과 세포막의 상대 유전율을 물의 유전율과 같은 80.0 으로 설정하는 경우에는 반응장 효과가 제거되므로 두 방법의 결과가 매우 유사함이 알려져 있다. 그러므로 이 조건 하에서 두 방법의 결과를 비교함으로써 KLGCMC 방법의 정확성을 확인하였다.

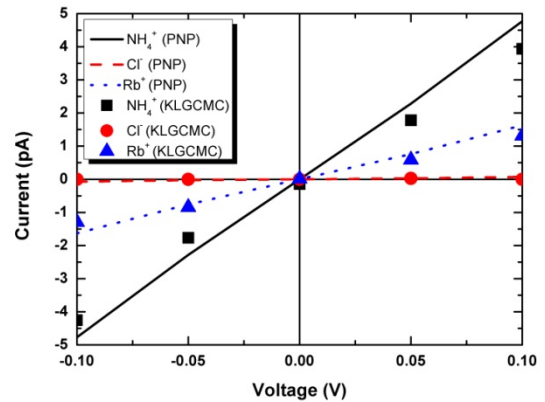


Figure 2.  $\text{Rb}^+$  몰분율이 0.40 일 때 PNP 프로그램과 KLGCMC 모의실험 방법을 통해서 비교한 I-V 그래프

Figure 2 는  $\text{NH}_4\text{Cl}$  과 RbCl 의 혼합물에서  $\text{Rb}^+$  몰분율이 0.40 인 경우에 PNP 방법과 KLGCMC 모의실험 방법을 이용하여 I-V 곡선을 계산한 결과이다. 채널 내부의 유전율과 물의 유전율을 80.0 으로 같게 설정함으로써 상전하 효과와 이온 간의 상호작용 효과를 제거하였고, 그로 인해서 PNP 방법과 KLGCMC 모의실험 방법 동일한 실험 조건에 놓여지면서 각 방법으로 구한 I-V 곡선이 매우 유사함을 알 수 있었다.

비정상 물분율 효과에 대한 격자 기반 Monte Carlo 모의 실험 연구

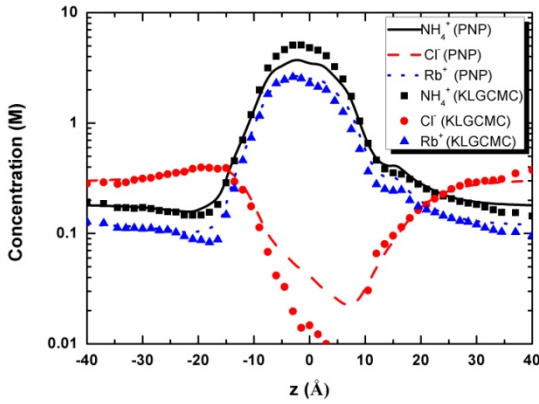


Figure 3. Rb<sup>+</sup> 물분율이 0.40 일 때 PNP 프로그램과 KLGCMC 모의실험 방법을 통해서 비교한 z 축에 따른 농도 그래프.

Figure 3 에서 z 축의 함수로 나타낸 각 이온의 농도 그래프에서는 Cl<sup>-</sup> 를 제외하고 두 방법을 통해서 얻어진 결과가 거의 비슷함을 알 수 있다. KLGCMC 방법으로 구한 Cl<sup>-</sup> 이온의 농도가 PNP 계산 결과보다 작은 이유는 Cl<sup>-</sup> 이온의 반지름이 2.0 Å 로 매우 커서 채널 내에 들어가기 어렵지만, PNP 이론에서는 이온 크기 효과가 제대로 반영되지 않기 때문으로 생각된다. 따라서 z 축에 따른 농도 그래프도 거의 일치한다고 볼 수 있다. 한편, I-V 그래프로부터 이온전도도를 알아낼 수 있다. I-V 그래프를 linear fitting 해서 얻어진 값이 I-V 그래프의 기울기를 의미하는 이온전도도 값이다.

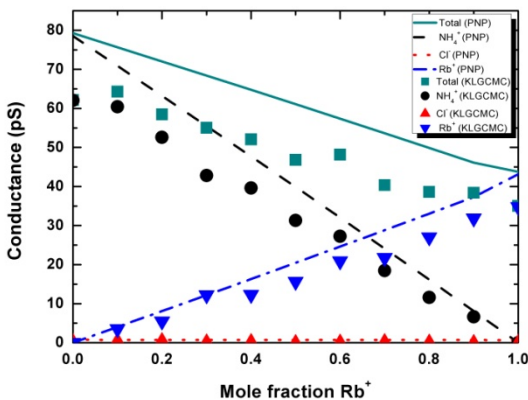


Figure 4. PNP 이론과 KLGCMC 모의실험 방법으로 구한 Rb<sup>+</sup> 물분율에 따른 이온전도도 그래프

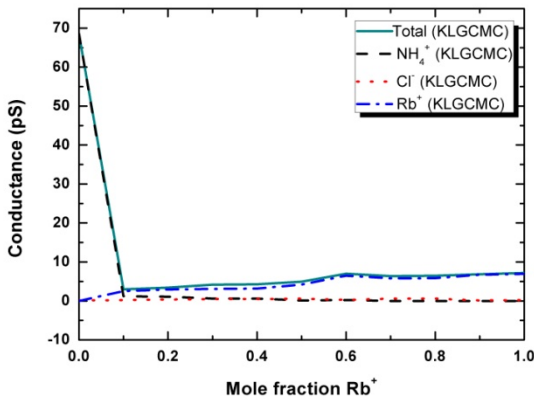
Figure 4 는 Rb<sup>+</sup> 물분율에 따른 이온전도도를 측정 한 결과로 이를 통해서 PNP 이론과 KLGCMC 모의실험

방법에 대해서 비교할 수 있다. I-V 그래프, 농도 그래프와 마찬가지로 PNP 이론과 KLGCMC 모의실험 방법을 통해 얻어진 이온전도도가 유사한 경향을 갖는 것을 확인할 수 있다. 이온채널의 양이온 선택성 때문에 Cl<sup>-</sup> 이온의 총 이온전도도에 대한 기여는 매우 미약함을 알 수 있다. 반면에 Rb<sup>+</sup> 의 물분율이 증가함에 따라 Rb<sup>+</sup> 의 이온전도도는 증가하고 NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 의 이온전도도는 감소한다. PNP 이론과 KLGCMC 모의실험 방법 모두에서 이온전도도가 큰 NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 에 이온전도도가 작은 Rb<sup>+</sup> 를 첨가하면 전체 이온전도도가 선형적으로 감소하는 것을 확인할 수 있다. 물분율에 따른 이온전도도 그래프를 통해서 이 과정에서는 비정상 물분율 효과가 발생하지 않음에도 불구하고 PNP 이론과 KLGCMC 모의실험 방법으로 얻어진 결과가 일치하지 않는다는 것을 확인할 수 있다. Figure 1 을 살펴보면 쌍극자가 이온채널 내부에 골고루 분포하지 않고 중앙에 밀집되어 있는 것을 볼 수 있다. 이온채널 내부에서의 이온들은 쌍극자에 이끌려서 자연스럽게 쌍극자 부근에 분포하게 된다. 따라서 이온채널 내부의 쌍극자 부근에 많은 양의 이온들이 분포함으로써 이온채널 내부에서 이동하는 이온들을 방해한다. 그 결과 이온들이 편재화됨으로부터 이온의 이동이 제한됨에 따라 이온전도도가 낮게 측정된다. 반면에 PNP 이론에서는 이온을 부피가 없는 점전하로 묘사하기 때문에 이온 간에 충돌이 없는, 즉 상관관계가 정확하게 기술되지 않기 때문에 이온의 이동에 대한 제한이 없고 그에 따라서 이온전도도가 높게 측정된다.

PNP 이론과 KLGCMC 모의실험 방법을 통해서 계산된 Rb<sup>+</sup> 물분율에 따른 이온전도도를 비교해 보았지만 비정상 물분율 효과를 관찰할 수 없었다. 이를 통해서 비정상 물분율 효과를 발생시키는 요인에 대해서 다시 생각해 볼 수 있다. 그에 대해서 조사한 결과, 단순히 지나쳐버린 조건을 찾아낼 수 있었다. 이전까지는 비정상 물분율 효과에 영향을 미치는 요인으로서 이온채널과 각각 이온들의 서로 다른 극부 상호작용의 효과를 고려하지 않았다. 즉, 이온채널의 특정한 이온에 대한 선택성을 고려하지 않았다. 따라서 극부 상호작용을 고려해서 수정된 KLGCMC 모의실험 방법을 사용함으로써 비정상 물분율 효과를 관찰할 수 있었다.

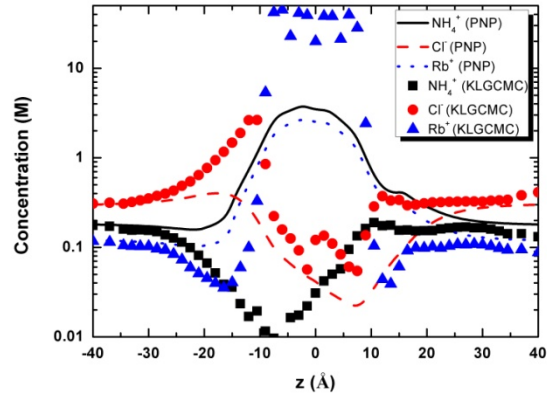
여해진 *et al.*

결과 첫 번째 이온의 이온채널 투과 정도가 증가하면서 이온전도도가 증가하게 된다.<sup>2, 8, 9, 10</sup> 이를 통해서 두 종류 이상의 이온들이 이온채널 내부로 이동할 때 이온채널의 이온 선택성에 의해서 이온채널의 이온 투과 정도가 변화할 수 있으며 그에 따라 비정상 물분율 효과가 발생할 수 있다.



**Figure 5.** 국부 상호작용을 반영한 KLGCMC 모의실험 방법을 통해서 나타낸 Rb<sup>+</sup> 몰분율에 따른 이온전도도 그래프

Figure 5 는 이온채널의 Rb<sup>+</sup> 에 대한 이온선택성을 반영한 KLGCMC 모의실험 방법을 통해서 계산된 결과로서 Rb<sup>+</sup> 의 몰분율에 따른 이온전도도를 나타낸다. 이때 국부 상호작용은 이온채널 내부에서의 쌍극자와 특정 양이온 간의 상호작용을 의미하며, 본 연구에서는, 국부 상호작용을 반데르발스 상호작용을 이용하여 나타내었다. 이온채널 내부 쌍극자와 각각의 이온들이 비슷한 세기로 상호작용하게 되면 비정상 물분율 효과가 발생하지 않는다. 따라서 본 실험에서는 서로 다른 이온과 이온채널 내부 쌍극자와의 상호작용의 세기에 큰 차이를 두었다. 즉, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>는 이온채널 내의 쌍극자와 정전기적 상호작용 외에 국부적 상호작용은 없는 것으로 가정하였으며, Rb<sup>+</sup> 와 이온채널 내부 쌍극자 사이에는 정전기적 상호작용 이외에 국부적 상호작용을 하도록 설정하여 이온채널의 Rb<sup>+</sup>에 대한 이온선택성을 갖도록 하였다. 결과적으로 Figure 5 에서는 Figure 4 에서의 결과와는 다르게 Rb<sup>+</sup> 몰분율이 증가함에 따라 전체 이온의 이온전도도가 최솟값을 가지면서 결과적으로 비선형적으로 감소하는 경향을 보였는데 이러한 경향성을 띠는 이유는 다음과 같이 해석할 수 있다. Rb<sup>+</sup> 와 NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 가 존재하는 이온채널 내부에서 이온채널의 이온 선택성에 의해서 Rb<sup>+</sup>가 이온채널에 강하게 결합하고 이온채널이 Rb<sup>+</sup>에 의해서 더 많이 점유될 때, 채널의 이온 선택성에 의해서 Rb<sup>+</sup>가 이온채널을 점유하다가 이온채널로부터 떨어지면서 NH<sub>4</sub><sup>+</sup>에 강하게 결합한다. 따라서 Rb<sup>+</sup>가 낮은 이온전도도를 가질 때, 이러한 Rb<sup>+</sup> 첨가가 측정된 전류를 감소시킨다. 반면에 Rb<sup>+</sup>의 몰분율이 점점 증가함에 따라 이온채널에 두 번째 Rb<sup>+</sup> 자리가 점유되면 첫 번째 이온이 두 번째 이온으로부터 밀려나서 이온채널을 통과하는 속도가 빨라지고 그



**Figure 6.** Rb<sup>+</sup> 몰분율이 0.40 일 때의 PNP 계산과 Rb<sup>+</sup>에 대한 이온선택성을 반영한 KLGCMC 모의실험 방법을 통해서 비교한 z 축에 따른 농도 그래프

Figure 6 은 Rb<sup>+</sup> 몰분율이 0.40 일 때 이온채널 내부의 쌍극자와 서로 다른 이온들간의 상호작용 세기를 각각 다르게 설정한 후에 PNP 계산과 KLGCMC 모의실험 방법을 통해서 관측한 결과로서 z 축에 따른 농도 변화를 나타낸다. Figure 6 은 Figure 3 과는 다르게 PNP 프로그램과 KLGCMC 모의실험 방법을 통해서 관측한 농도 그래프가 서로 일치하지 않는다는 것을 확인할 수 있었다.

**결론**

본 연구에서는 KLGCMC 모의실험 방법을 이용하여 비정상 물분율 효과에 대해서 알아보았다. 이를 위해서 이온 혼합물에서의 Rb<sup>+</sup> 몰분율의 함수로 이온전도도를 계산하였지만, 이온전도도가 급격하게 감소하면서 최솟값을 가지고 다시 증가하는 현상 등을 보이는 비정상 물분율 효과를 관찰할 수 없었다. 비정상 물분율 효과에 영향을 미치는 다른 요인에 대해서 알아본 결과, 이온채널과 이온 종간의 서로 다른 국부 상호작용에 의해서 비정상 물분율 효과가 발생할 수 있다는 것을 알아내었다. 또한 국부 상호작용을 반영해서 수정한 KLGCMC 모의 실험 방법을 통해서 이온 혼합물에서 Rb<sup>+</sup> 몰분율이 증가함에 따라서 이온전도도가 특정한

## EDISON 계산화학 경진대회

### 비정상 물분율 효과에 대한 격자 기반 Monte Carlo 모의 실험 연구

구간에서 최솟값을 가지며 선형적이 아닌 비선형적으로 변화하는 등의 비정상 물분율 효과가 나타남을 확인할 수 있었다. 본 연구를 통해서 이온 혼합물이 이온채널을 통과할 때, 비정상 물분율 효과가 이온전도도에 미치는 영향에 대해서 이해하고, 신약 개발 과정에서 중요한 역할을 하는 이온 채널을 집중적으로 연구함으로써 다른 분야에서 이온채널을 응용하려는 연구에 도움이 될 것으로 기대된다.

감사의 말. 이 연구는 EDISION 과제를 통해 지원받아 수행되었습니다.

### 참고문헌

1. Hille, B. *Ion Channels of Excitable Membranes* (3<sup>rd</sup> Ed), Sunderland, Mass Sinauer Associates, **2001**, 5
2. Camerino, D. C.; Tricarico, D.; Desaphy, J.-F. *Neurotherapeutics*, **2007**, *4*, 184.
3. Verkman, A. S.; Galletta, L. J. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2009**, *8*, 153.
4. Camerino, D. C.; Desaphy, J. -F.; Tricaico, D.; Pierno, S.; Loamtpmop, A. *Adv. Gemet. Advances om Genetics* **2008**, *64*, 81.
5. Eisenman, G.; Latorre, R.; Miller, C. *Biophys. J.* **1986**, *50*, 1025.
6. 강영희, *생명과학대사전*, 아카데미서적, **2008**,
7. Gillespie, D.; Boda, D.; He, Y.; Apel, P.; Siwy, Z. S. *Biophys. J.* **2008**, *95*, 609.
8. Gillespie, D.; Giri, J.; Fill, M. *Biophys. J.* **2009**, *97*, 2212
9. Nonner, W.; Chen, D. P.; Eisenberg, B. *Biophys. J.* **1998**, *74*, 2327.
10. Hwang, H.; Schatz, G. C.; Ratner, M. A. *J. Phys. Chem. A*, **2007**, *111*, 12506.
11. Almers, W.; McCleskey, E. *J. Physiol.* **1984**, *353*, 585.
12. Hess, P.; Tsien, R. W.. *Nature* **1984**, *309*, 453.
13. Hille, B.; Schwarz, W. *J. Gen. Physiol.* **1978**, *72*, 409.