

Intézményi Tudományos Diákköri Konferencia

Nanopórusok szelektivitásának modellezése
aszimmetrikus ionkoncentrációkkal a membrán két
oldalán

Készítette:

Ludézer-Vaskor Martin

Vegyésszmérnök BSc., II. évfolyam

Témavezetők:

Dr. Boda Dezső

egyetemi tanár

Dr. Valiskó Mónika

egyetemi docens

Pannon Egyetem

Természettudományi Központ

Komplex Molekuláris Rendszerek Kutatócsoport

2024

Kivonat

Adott két elektrolit oldat membránnal elválasztva, melyen található egy nanopórus, amin keresztül iontranszport folyik membrán egyik oldalán lévő tömbfázisból a másikba. Az ionok áramlásának hajtóereje a koncentrációgradiens illetve a cellára kapcsolt feszültség. A pórus negatívan töltött, azaz a kationok áramlása előnyben részesül az anionokkal szemben, de nem minden esetben.

Egy ilyen cellában lezajló folyamatok megértéséhez a Nernst-Planck transzportegyenlethez csatolt Lokális Egyensúlyi Monte Carlo szimulációt használok (NP+LEMC). A rendszer bemeneti paraméterek a cella és a pórus méretei, a koncentrációk a bal és a jobb oldalon, a pórus felületi töltéssűrűsége, és a cellára kapcsolt feszültség.

A kutatócsoport korábbi munkáihoz képest az az újítás, hogy eltérő ionkoncentrációkat alkalmazunk. Ekkor a Nernst-egyenlet értelmében mindkét ionra létezik egy-egy feszültségérték, melyen az adott iontípusra ható hajtóerők eredője zérus, tehát az adott ion árama 0. Ezt nevezhetjük Nernst-potenciálnak. Kísérletileg csak az összes ion árama mérhető, mely nem ad információt arról, hogyan függnek az ionáramok a hajtóerőktől, ha azok nincsenek egyensúlyban. Ezzel szemben az NP+LEMC módszer külön szolgáltat adatot az anion- és a kationáramról.

A jelenséget az áram-feszültség karakterisztikával (IV görbe) lehet jól szemléltetni. Reverziós potenciálnak nevezzük azt a feszültségértéket, ahol ez a görbe metszi a feszültségtengelyt, tehát ahol a teljes ionáram zérus. Változtatva a koncentrációk arányát a jobb és bal oldal között, a zérushelyek eltolódnak. Amennyiben a pórus teljesen szelektív a kationra, akkor a mért reverziós potenciál megegyezik a kation Nernst-potenciáljával. A kationszelektivitás mértékét a görbék meredekségéből lehet kifejezni. Ez nem más, mint vezetés, mely szintén függ a feszültségtől, mivel az IV-görbék nem lineárisak. Megmutatjuk, ez a szelektivitás összefügg a reverziós potenciálból definiált szelektivitással.

A dolgozat módszertani részében megmutatom, hogy az NP+LEMC módszert ki kell egészíteni a Donnan-potenciállal, ami biztosítja a szimulációs rendszer töltésemlegességét. Megmutatom, hogy erre szükség van, mert ellenkező esetben töltött rendszereket szimulálunk és az eredményeket szisztematikus hibával terheltén kapjuk.

Tartalomjegyzék

Kivonat	3
Tartalomjegyzék	3
1. Bevezetés	5
2. Alkalmazott modellek és módszerek	9
2.1. A modell paramétereit	9
2.2. Lokális egyensúlyi Monte Carlo módszer	11
2.3. Donnan potenciál alkalmazása	14
3. Eredmények	15
4. Összefoglalás	21
Függelék	22
Köszönetnyilvánítás	23
Irodalomjegyzék	23

1. fejezet

Bevezetés

Az élő szervezetek sejtjeiben lezajló biokémiai folyamatok nyomonkövetése és szabályozása, valamint a sejtek közötti információcsere bizonyos esetekben egyszerű ionok segítségével történik. Például az idegsejt axonján keresztül áramló jelet gyakorlatilag nátriumionok hozzák létre. Az izomsejtekben lévő aktin és miozin összehúzódásait pedig kalciumionok koncentráció-változása okozza. A sejtmembrán kettős lipidrétegébe beépülő fehérjék ioncsatornákat alkotnak, melyeken keresztül ionok szabályozott transzportja valósul meg [1–3].

Mesterséges, szilárd fázisú ioncsatornák sokféle anyagból készíthetők. Például az általunk is szimulált PET fóliából, melyre ólomionokkal lyukat löve tetszőleges geometria és felület alakítható ki. A fali töltéseloszlás, valamint a kémiai specificitás megszabható funkciós csoportok [4], más polimerek, vagy akár fémek felvitelével [5]. Utóbbinak az ionok egyenirányításában van jelentősége. Szintén PET nanopórust használva bioszenzorok is készíthetők, melyek egy adott molekulára szelektívek. A HIV-1 proteáz enzim jelenléte például kimutatható ilyen, így magát a fertőzést lehet igazolni [4]. Léteznek két-dimenziós grafén-oxid rétegekből épített rövid nanopórusok is, melyek például a tengervíz sómentesítésére nyújtának megoldást [6].

A pórust tartalmazó membránt elektrolit oldatba helyezve és a membrán két oldalára feszültséget kapcsolva, mérhető ionáram indul meg a nanopóruson keresztül. A nanopórusokon keresztüli iontranszport vizsgálatára az általunk használt szimulációk egy adott modellre egzakt eredményeket szolgáltatnak, így egy elmélet vizsgálata, tesztelése szempontjából a szimulációs adatok „kísérleti” adatoknak tekinthetők. A kísérlethez képest a szimulációk az elmélet szerepét töltik be [7]. Sok esetben a viselkedési szabályok, összefüggések megfigyeléséhez nem kell magát a kísérletet a gyakorlatban elvégezni, mert rendelkezésre állnak különböző felbontású szimulációk.

Az egyik lényeges különbség a kísérletek és szimulációk között az, hogy a kísérletekben csak a teljes ionáramot leíró IV-görbét tudják meghatározni: $I(U)$, ahol I a póruson át

folyó elektromos áram erőssége, U pedig az elektromos feszültség a membrán két oldala között. A szimulációk ezzel szemben külön-külön megadják az áramokat a kationokra és az anionokra ($I_+(U)$ és $I_-(U)$), ezáltal egy részletesebb analízist tesznek lehetővé.

A nanopórusnak a szelektivitása az egyik legfontosabb tulajdonsága. Ebben a dolgozatban kation- és anion-szelektivitásról beszélünk. A kation-szelektivitást a következőképpen definiálhatjuk:

$$S_+ = \frac{G_+}{G_+ + G_-}, \quad (1.1)$$

ahol G_i a pórus vezetése az i ionfajtára. A vezetést az $I_i(U)$ görbe meredeksége adja. Amennyiben ez a görbe egy egyenes, azaz az IV görbék lineárisak, G_i egy a nanopórusra jellemző szám. Ha a görbék nemlineárisak, akkor G_i és vele együtt S_+ is U -függő lehet. Mindezeket az adatokat könnyen meghatározhatjuk a szimulációs eredményekből.

Az ioncsatornákat kísérleti módszerekkel vizsgáló kutatók a reverziós potenciál módszerét használják [8,9], azaz megkeresik azt a potenciál-értéket, amin a kation és az anion árama kiegyenlíti egymást, és az eredő töltésáramlás zérus. Ennek az a lényege, hogy a membrán két oldalán különböző koncentrációjú elektrolit oldatokat helyeznek el: c_i^L és c_i^R . Ekkor az elektromos potenciálkülönbségen (feszültségen) kívül a koncentrációgradiens, pontosabban a kémiai potenciál-gradiens is hajtja az iontranszportot. A kettő együtt az elektrokémiai potenciál gradienst adja, amit a Nernst-Planck (NP) egyenletben (2.3. egy.) használunk ebben a dolgozatban.

Ha feltesszük, hogy a pórus tökéletesen szelektív a kationra, akkor egyensúlyban a kation elektrokémiai potenciálja egyenlő a membrán bal (L) és jobb (R) oldalán:

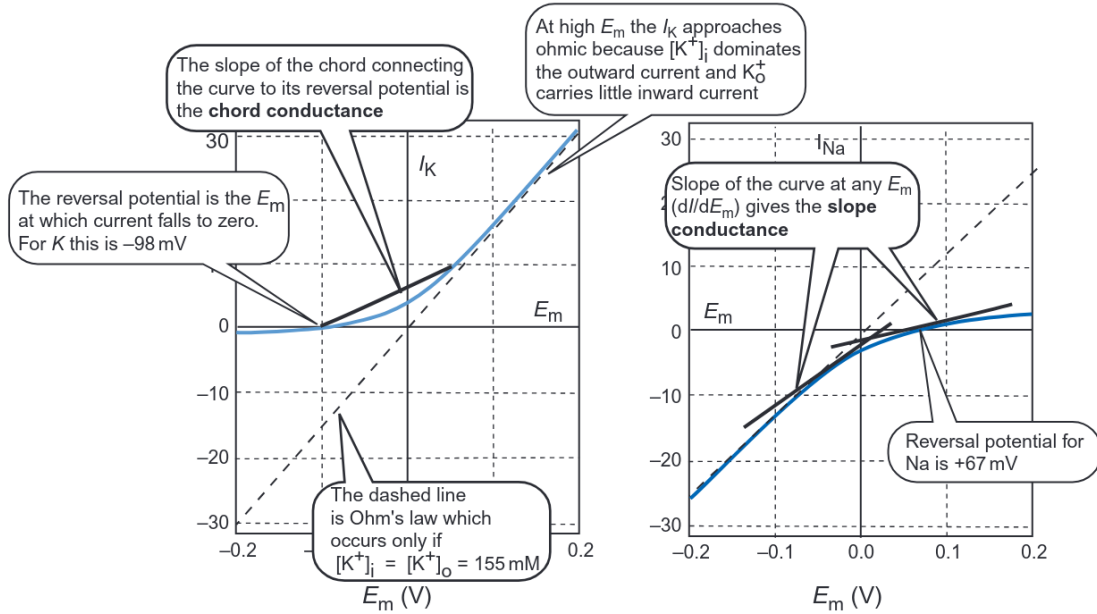
$$kT \ln a_i^L + z_i e \Phi^L = kT \ln a_i^R + z_i e \Phi^R, \quad (1.2)$$

ahol $a_i^L = \gamma_i^L c_i^L$ az aktivitás a bal oldalon, $a_i^R = \gamma_i^R c_i^R$ az aktivitás a jobb oldalon, γ_i^L és γ_i^R az aktivitási tényezők. Φ^L és Φ^R az elektromos potenciálok a bal és jobb oldalon. Ha a potenciált a jobb oldalon zérusnak definiáljuk ($\Phi^R = 0$), akkor az i ionra vonatkozó reverziós potenciált ($U_i^r = \Phi^L$) a

$$U_i^r = \frac{kT}{z_i e} \ln \left(\frac{a_i^R}{a_i^L} \right) \quad (1.3)$$

Nernst-egyenletből kapjuk. Ha tehát a teljes áram csak a kationáramból áll, akkor a kísérletekben az $I(U)$ görbe az U_+^r pontban metszi a vízszintes tengelyt. Ezeknek az jelenségeknek az illusztrációja a 1.1. ábrán látható.

Ha a pórus nem teljesen szelektív a kationra, akkor valahol U_+^r és U_-^r között metszi. Jelöljük ezt a teljes áramra vonatkozó reverziós potenciál értéket U^r -rel. A pórus szelektivitását meg lehet becsülni abból, hogy U^r melyik értékhez van közelebb, U_+^r -hez vagy



1.1. ábra. A sejtmembránon keresztül folyó áramok (kék görbék) a feszültség függvényében, amennyiben a pórus K^+ -szelektív (bal oldali panel) illetve ha Na^+ -szelektív (jobb oldali panel). [9]. Ezek a görbék a vízszintes tengelyt a K^+ illetve Na^+ koncentrációarányoknak megfelelő reverziós potenciáloknál metszik a Nernst-egyenletnek (1.3. egy.) megfelelően (a membrán egyik oldalán a Na^+ , a másik oldalán a K^+ ionok vannak többségben. A szaggatott vonalak az Ohm törvénynek felelnek meg arra az esetre, ha a koncentráció ugyanaz a két oldalon. A jobb oldalon az érintők az egy adott feszültségnél vett vezetésnek felelnek meg ("slope conductance"). A bal oldalon a húr egy átlagos vezetésnek ("chord conductance") felel meg, amit az $I_i/(U - U_i^r)$ képlettel számolunk.

U_-^r -hez.

Ha feltételezzük, hogy az $I_i(U)$ görbék lineárisak, akkor a kationszelektivitásra levezethető (lásd: 4 Függelék) a következő egyenlet:

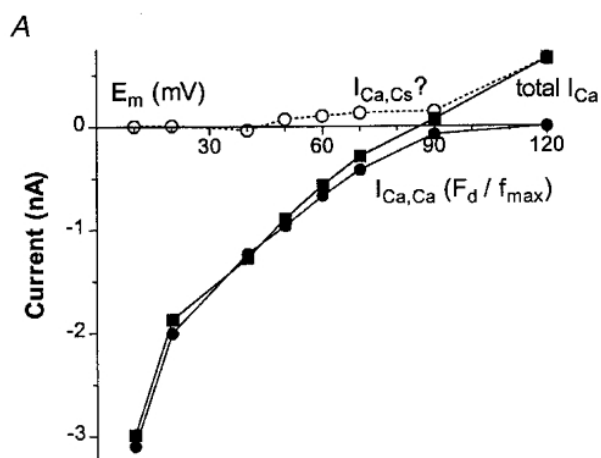
$$S_+ = \frac{U^r - U_-^r}{U_+^r - U_-^r}. \quad (1.4)$$

A görbék persze ritkán lineárisak, ezért a fenti egyenlet csak egy becslés. A 1.2 ábra egy példát mutat az L-típusú kalciumcsatornára (ennek az ioncsatornának a szelektivitását a kutatócsoport számos publikációban tanulmányozta már [10–15]). A teljes áram görbéje 90 mV környékén metszi a vízszintes tengelyt miközben a Ca^{2+} reverziós potenciálja 120 mV környékén van. Az ioncsatorna tehát nem tökéletesen kalciumszelektív, de nagyon közel van hozzá.

A kalciumcsatornára vonatkozó publikációk közül is külön említést érdemel a 2020-ban az Entropy c. folyóiratban megjelent cikk, amelyben a Ryanodine Receptor (RyR) kalciumcsatornát vizsgálták egy egyszerű, de pontos eredményeket adó modellel részben

Dirk Gillespie sűrűségfüggvény elméletével [16] és kísérleti eredményekkel összehasonlítva. Ebben a cikkben sok olyan IV görbe található, ahol az ionkoncentrációk különböznek a membrán két oldalán. Gillespie és Eisenberg egy fontos publikációt szenteltek annak, hogy a szelektivitás különböző definíciói és mérési módszerei (beleértve a reverziós potenciálok módszerét) között mi a kapcsolat [17].

A Gillespie és Eisenberg által alkalmazott módszer a Poisson-Nernst-Planck (PNP) elmélet volt, ami a nanopórusok és ioncsatornák vizsgálatára használt legelterjedtebb módszer [18, 19]. Hátránya, hogy a Poisson-Boltzmann (PB) elméletet használja az elektrolit leírására, ami egy átlagtér elmélet, és emiatt nem alkalmas a nanopórusban lévő nagy koncentrációjú rendszerek leírására. Ebben a dolgozatban a PB elmélet helyett egy Monte Carlo szimulációs módszert használok (lásd 2.2 szekció).



1.2. ábra. Az L-típusú kalciumcsatornára vonatkozó IV-görbe [20]. Négyzetes tele szimbólumok: teljes áram, kör alakú tele szimbólumok: becsült Ca^{2+} áram, kör alakú nyitott szimbólumok: becsült Cs^+ áram.

A dolgozatban a célom, hogy egy modell nanopórusra meghatározzam a kationszelektivitást mindkét módszerrel:

1. A 1.1 egyenletből az egyedi ionáramokból kapott görbék és meredekségeik felhasználásával.
2. A 1.4 egyenletből a reverziós potenciál adatokból: az U^r metszéspont a teljes áram vs feszültség görbéből meghatározható (mint a kísérletekben), míg a U_+^r és U_-^r adatok ismertek a 1.3 Nernst-egyenletből (a γ_i értékeket kísérletekben becsülni kell, vagy egyszerűen 1-nek veszik).

A két adatsor összevetéséből meg tudjuk mondani, hogy mennyire jó a 1.1 egyenlet-beli becslés.

2. fejezet

Alkalmazott modellek és módszerek

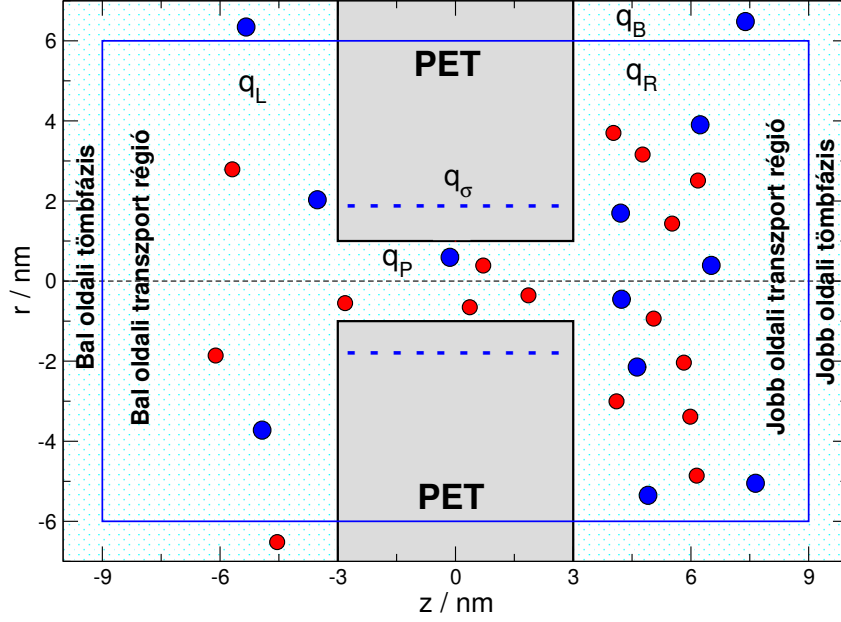
Munkám során a nanopórusos rendszerekre vonatkozó vizsgálataimban redukált modelleket használtam. A redukált modellek átmenetet képeznek a kontinuum elméletek és az atomi felbontású szimulációk között és lehetőséget nyújtanak arra, hogy kisebb számítási kapacitással is kellő pontosságú adatot kapjunk a vizsgált tulajdonságokról [21].

2.1. A modell paraméterei

A vizsgált rendszer egy membránból és annak a két oldalán elhelyezkedő tömbfázisú elektrolit oldatból áll (2.1 ábra). Ezekben különböző koncentrációkat lehet megadni, $c_i^L = 0.01$ M és $c_i^R = 0.1$ M. A jobb oldalon tehát tízszer akkora a koncentráció, mint a bal oldalon. Elektromos potenciált előíró Dirichlet-peremfeltétel (ezzel a valós mérőcellában alkalmazott elektródokat modellezzük) alkalmazásával elektromos potenciálkülönbséget (U) is kapcsolhatunk a rendszerünkre.

A tömbfázisokat egy nanopórus köti össze, amelynek a belső falára töltéseket vihetünk fel egy háló mentén. Úgy helyezem el ezeket a ponttöltéseket, hogy a kívánt felületi töltéssűrűséget (σ) kapjam. A membrán egy merev, inert anyag, a nanopórus pedig egy hengerszimmetrikus, a membránt átfúró csatorna. Ez található a forgásszimmetrikus rendszer forgástengelyén, a cella közepén. A csatorna hosszát $H = 6$ nm-nek, sugarát pedig $R = 1$ nm-nek választottam.

A munkám során az elektrolitok primitív modelljét használtam, azaz az ionokat töltéssel rendelkező merev gömbként kezeltem, melyek átmérője rögzített ($d_- = d_+ = 0.3$ nm). A $q_i = z_i e$ iontöltések az ionok középpontjában helyezkednek el ponttöltés formájában. Az oldószer (esetünkben víz) implicit módon jelenik meg egy állandó dielektromos háttérként, melynek hatását két módon vesszük figyelembe: Az ionok közötti Coulomb-kölcsönhatást



2.1. ábra. A szimulációs cella vázlatos modellje. A cella forgásszimmetrikus, amit úgy kapunk, hogy az ábrát a z -tengely körül megforgatjuk. A membrán két térrészt választ el egymástól. Ezen belül a kékkel határolt térrész az NP+LEMC rendszer megoldási tartománya, ahol a kémiai potenciál nem állandó (transzport régiók). Az ezen kívüli tömbfázis egyensúlyi régió. Az LEMC szimulációkat a teljes cellára futtatjuk. A peremfeltételt a kémiai és elektromos potenciálra a kék vonalon írjuk elő. A membránban helyezkedik el a pórus, aminek a falára töltéseket viszünk fel. A q_i töltések az adott régiókban kapott töltések átlagát jelzik (q_B , q_P , q_L , q_R). Erről a 2.3 szekcióban lesz szó részletesen.

árnyékolja a dielektromos állandón (ϵ) keresztül:

$$u_{ij}(r) = \begin{cases} \infty, & \text{ha } r < (d_i + d_j)/2 \\ \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon}, & \text{ha } r \geq (d_i + d_j)/2 \end{cases} \quad (2.1)$$

ahol u_{ij} a Coulomb-kölcsönhatás erőssége két tetszőleges ion között, r a két ion távolsága.

A második az ionok diffúziója. A valóságban az ionokat vízmolekulák veszik körbe, amelyek leárnyékolják a töltésüket és a diffúziójuk is lassabban történik meg, a kialakult klaszterek pedig a többi vízmolekulával is kölcsönhatásba lépnek, ez pedig lassítja a mozgásukat. Ezt a jelenséget az ionok diffúziós együtthatójában vesszük figyelembe ($D_i(\mathbf{r})$) a Nernst-Planck transzportegyenlet (NP) keresztül:

$$\mathbf{j}_i(\mathbf{r}) = -\frac{1}{kT} D_i(\mathbf{r}) c_i(\mathbf{r}) \nabla \mu_i(\mathbf{r}), \quad (2.2)$$

ahol $\mathbf{j}_i(\mathbf{r})$ az áramsűrűség, amely az egységnyi felületen egységnyi idő alatt átáramlott anyagmennyiség, $D_i(\mathbf{r})$ a diffúziós együttható, $c_i(\mathbf{r})$ a koncentráció, $\nabla \mu_i(\mathbf{r})$ az elektrokémiai potenciál gradiense. Ez a stacionárius transzport hajtóereje

Az elektrokémiai potenciál a 1.2. egyenletben már megadott módon a következőképpen definiálható:

$$\begin{aligned}\mu_i(\mathbf{r}) &= \mu_i^0 + kT \ln c_i(\mathbf{r}) + \mu_i^{\text{EX}}(\mathbf{r}), \\ &= \mu_i^{\text{ch}}(\mathbf{r}) + z_i e \Phi(\mathbf{r})\end{aligned}\tag{2.3}$$

ahol μ_i^0 a standard kémiai potenciál, egy helytől nem függő tag, amely nem jelenik meg a számításokban. $\mu_i^{\text{EX}}(\mathbf{r})$ a többlet kémiai potenciál, amely leírja a rendszer részecskéi között fellépő, illetve a rendszer és a külső tér között kialakuló kölcsönhatásokat és az alkalmazott feszültséget is. A bevezetőben említett alapvető fizikai kémiai mennyiségekkel (aktivitás, aktivitási együttható) a kémiai potenciálok a következő kapcsolatban vannak. A teljes kémiai potenciál: $\mu_i = \mu_i^0 + kT \ln a_i$; többlet kémiai potenciál: $\mu_i^{\text{EX}} = kT \ln \gamma_i$. Formálisan az elektrokémiai potenciál felbontható egy kémiai ($\mu_i^{\text{ch}}(\mathbf{r})$) és egy elektromos részre ($z_i e \Phi(\mathbf{r})$), amit a módszertanban felhasználunk, de fontos hangsúlyozni, hogy kíséreltetleg ez a kettő nem választható szét.

Az NP egyenletben szerepel a $c_i(\mathbf{r})$ koncentrációprofil és a $\mu_i(\mathbf{r})$ elektrokémiai potenciálprofil. Ezek között szükségünk van valamilyen összefüggésre, a probléma tehát csak úgy oldható meg, ha az NP egyenlet mellé csatolunk egy statisztikus mechanikai alapokon nyugvó elméletet, ami ezt az összefüggést biztosítja. A dolgozatban erre a célra a Lokális Egyensúlyi Monte Carlo módszert használom.

2.2. Lokális egyensúlyi Monte Carlo módszer

A nagykanonikus Monte Carlo (GCMC) szimulációkban a komponensek kémiai potenciálját rögzítjük a rendszerben. Ekkor a részecskemozgatások mellett új MC lépések végrehajtása szükséges. Mivel a részecskék száma fluktuál, a mennyiségüket véletlenszerűen változtatni kell. Ezt úgy hajtjuk végre, hogy egy véletlenszerűen kiválasztott helyre behelyezünk egy részecskét, illetve egy véletlenszerűen kiválasztott helyről eltávolítunk egy részecskét. Ezeket a lépéseket egy jól definiált valószínűséggel fogadjuk el, amelyben szerepel az energiaváltozás mellett a kémiai potenciál is.

Az LEMC módszer esetében a teljes rendszer nincs egyensúlyban, ezért a megoldási tartományt kis V^α térfogatokra osztjuk fel. A forgásszimmetrikus rendszerünket a síkot z és r irányban Δz és Δr szélességű kis téglalapokra osztjuk fel. A síkot megforgatva kapjuk a V^α térfogatelemeket (ezek tulajdonképpen gyűrűk). A kis elemi cellákban az elektrokémiai potenciál μ_i^α . Egy ion eltávolításának illetve hozzáadásának a valószínűsége

$\min(1, p_{i,\chi}^\alpha)(\mathbf{r})$, ahol

$$p_{i,\chi}^\alpha(\mathbf{r}) = \frac{N_i^\alpha! (V^\alpha)^N}{(N_i^\alpha + \chi)!} \exp\left(-\frac{\Delta E(\mathbf{r}) - \chi \mu_i^\alpha}{kT}\right). \quad (2.4)$$

Ebben az egyenletben N_i^α az i típusú ionok száma az α elemi cellában a hozzáadás illetve eltávolítás előtt, $\Delta E(\mathbf{r})$ a rendszer energiaváltozása az $\mathbf{r}$ pozícióba való hozzáadás illetve eltávolítás után, és $\chi = \pm 1$ részecske behelyezésre illetve eltávolításra. Amennyiben egy részecskét egy $\mathbf{r}^\alpha$ pozícióból $\mathbf{r}^\beta$ pozícióba mozgatunk, akkor ez a Boltzmann-faktor a következőképpen írható fel:

$$p_{\alpha \rightarrow \beta}(\mathbf{r}^\alpha, \mathbf{r}^\beta) = \exp\left(-\frac{\Delta E(\mathbf{r}^\alpha, \mathbf{r}^\beta) - (\mu_i^\beta - \mu_i^\alpha)}{kT}\right). \quad (2.5)$$

Tehát az elektrokémiai potenciálok különbségét ki kell vonni, ha két különböző elektrokémiai potenciálú cella között mozgatunk, mivel ezzel szemben munkát kell végezni. Ezekben az egyenletekben a ΔE energiaváltozás nem csak az ionok közötti kölcsönhatásokat, hanem a külső elektromos térrel való kölcsönhatást is tartalmazza ($q_i \Phi(\mathbf{r})$). A külső potenciál a $\nabla^2 \Phi(\mathbf{r}) = 0$ Laplace egyenlet megoldása, amit a rendszerre előírt elektrosztatikus peremfeltétel mellett oldunk meg. Ez legtöbbször az, hogy az egyik tömbfázisban Φ^L , amíg a másik tömbfázisban Φ^R potenciált írunk elő a megoldási tartomány felszínén (Dirichlet peremfeltétel). Így hozzuk létre a rendszerre kapcsolt külső feszültséget, amely az ionáramnak hajtóerőt biztosít a koncentrációkülönbség mellett.

A megoldási tartomány és a tömbfázis között az elektromos potenciált Φ^L , Φ^R , és a koncentrációt c_i^L és c_i^R írjuk elő peremfeltételként (lásd 2.1 ábra). A μ_i^L és μ_i^R kiszámolásához meghatározzuk a $\mu_i^{\text{CH,L}}$ és $\mu_i^{\text{CH,R}}$ kémiai potenciálokat (tömbfázisra), majd ezekhez hozzáadjuk a külső térrel való kölcsönhatásokat:

$$\mu_i^L = \mu_i^{\text{CH,L}} + q_i \Phi^L, \quad (2.6)$$

$$\mu_i^R = \mu_i^{\text{CH,R}} + q_i \Phi^R. \quad (2.7)$$

A $\mu_i^{\text{CH,L}}$ és $\mu_i^{\text{CH,R}}$ kémiai potenciálokat az Adaptív GCMC módszerrel határozzuk meg, amelyet Malasics és munkatársai dolgoztak ki [22].

Az LEMC szimulációból a diszkrétizált μ_i elektrokémiai potenciál értékekhez diszkrétizált c_i koncentrációértékeket számolunk. Ezeket az NP-egyenletbe helyettesítve nem biztos, hogy olyan fluxust kapunk, ami kielégíti a kontinuitási egyenletet. Ezért egy iterációs technikával változtatjuk az elektrokémiai potenciált, amíg a kontinuitási egyenlet igazzá nem válik. Ezzel az eljárással csatoljuk az LEMC szimulációt az NP transzport-

egyenlethez. Az iterációs mechanizmus ezen egyenlet integrálján alapul, melynek során a térfogatra vonatkoztatott integrált felületi integrállá alakítjuk át:

$$0 = \int_{\mathcal{D}^\alpha} \nabla \cdot \mathbf{j}_i(\mathbf{r}) dV = \oint_{\mathcal{S}^\alpha} \mathbf{j}_i(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}) da, \quad (2.8)$$

ahol $\mathcal{S}^\alpha$ jelöli a $\mathcal{D}^\alpha$ térfogatelemet körbevevő zárt felületet, $\mathbf{n}(\mathbf{r})$ a kifelé mutató normálvektor a felület $\mathbf{r}$ pontjában. Az $\mathcal{S}^\alpha$ felületet felosztjuk olyan $\mathcal{S}^{\alpha\beta}$ felületelemekre, amelyek mentén a $\mathcal{D}^\alpha$ elemi cella határos $\mathcal{D}^\beta$ elemi cellával. Feltételezzük, hogy ezeken a felületelemeken a koncentráció, az elektrokémiai potenciál gradiense, a diffúziós együttható és a fluxus mind konstans. Jelöljük ezeket $\hat{c}_i^{\alpha\beta}$, $\nabla \hat{\mu}_i^{\alpha\beta}$, $\hat{D}_i^{\alpha\beta}$ és $\hat{\mathbf{j}}_i^{\alpha\beta}$ -val. Ahol a két térfogatelem érintkezik, a felület mentén a koncentrációt és az elektrokémiai potenciál gradiensét numerikusan, lineáris interpolációval számoljuk, az elemi cellák középpontjaiban vett értékeinek felhasználásával. Ilyenkor az integrál felírható a zárt felületet alkotó felületelemekre történő összegzéssel:

$$0 = \sum_{\hat{\mathbf{j}}, \mathcal{S}^{\alpha\beta} \in \mathcal{S}^\alpha} \hat{\mathbf{j}}_i^{\alpha\beta} \cdot \mathbf{n}^{\alpha\beta} A^{\alpha\beta}, \quad (2.9)$$

ahol $A^{\alpha\beta}$ az $\mathcal{S}^{\alpha\beta}$ felülete. Az algoritmus a következőképpen épül fel:

1. Az előzőekben ismertetett módon meghatározzuk az elektrokémiai potenciált a megoldási tartomány felületén, majd a megoldási tartomány belsejében egy alkalmas interpolációval [23] meghatározzuk az elektrokémiai potenciálok kezdő értékeit: $\mu_i[1]$.
2. Következő lépésként LEMC szimulációt hajtunk végre az összes térfogatelemre, amelyekben ezeket az elektrokémiai potenciálokat használjuk bemeneti paraméterként. A szimulációkból az elemi cellákban kapott koncentrációk $c_i^\alpha[1]$.
3. A következő iterációs lépés elektrokémiai potenciáljait ($\mu_i^\alpha[2]$) azzal a feltételezéssel kapjuk, hogy a $c_i^\alpha[1]$ koncentrációval és ezzel a $\mu_i^\alpha[2]$ elektrokémiai potenciállal számolt fluxus kielégíti a kontinuitási egyenletet. Az ezekkel az értékekkel felírt NP egyenletet helyettesítve a $\hat{\mathbf{j}}_i^{\alpha\beta}$ helyébe a fenti egyenletbe egy általános $[n] \rightarrow [n+1]$ iterációra azt kapjuk, hogy:

$$0 = \sum_{\beta, \mathcal{S}^{\alpha\beta} \in \mathcal{S}^\alpha} \hat{D}_j^{\alpha\beta} \hat{c}_i^{\alpha\beta}[n] \nabla \hat{\mu}_i^{\alpha\beta}[n+1] \cdot \mathbf{n}^{\alpha\beta} A^{\alpha\beta}, \quad (2.10)$$

Ez egy N lineáris egyenletből álló egyenletrendszer, ahol $\hat{\mu}_i^{\alpha\beta}[n+1]$ az N ismeretlen ($i=1, \dots, N$). A megoldása numerikus úton történik GMRES iterációs módszer segítségével.

4. Az LEMC szimuláció következő iterációjának bemeneti paramétereként használhatjuk a $\hat{\mu}_i^{\alpha\beta}[n+1]$ értékeket. Ezek a szimulációk szolgáltatják a $\hat{c}_i^{\alpha\beta}[n+1]$ koncentrációkat a következő iterációra, majd ezekből a fenti egyenlet felhasználásával újabb elektrokémiai potenciál nyerhető. Ezt az iterációs mechanizmust addig folytatjuk, ameddig az eredmény nem konvergál.

Tökéletes konvergencia nem érhető el azért, mert a szimulációk mindig csak valamilyen statisztikus hibán belül adják meg az eredményeket. Emiatt az eredmények egy adott tartományon belül fluktuálnak. Ez a tartomány szűkebb, ha hosszabb szimulációt futtatunk. Tapasztalataink szerint célravezetőbb rövidebb szimulációkat futtatni, de többet iterálni, és az iterációkat átlagolni. Ez a futóátlag szolgáltatja a végeredményt.

2.3. Donnan potenciál alkalmazása

Megfigyeltem, hogy a szimulációimban a szimulációs cella nem elektromosan semleges. Ennek az az oka, hogy a jobb és bal oldalon más koncentrációjú oldatokat használunk, ezért mások a kettősrétegek kiterjedései. Ez a két különböző kapacitású kettősréteg a membrán két oldalán máshogy reagál a külső feszültségre. A rendszerbe így bevitt aszimmetria okozza, hogy a szimuláció során sérül a töltésemlegesség.

Ehhez a 2.1 ábrán látható tartományokban definiáltam az össztöltést: a pórusban (q_P), a membrán bal oldalán (q_L), jobb oldalán (q_R), illetve az NP egyenlet megoldási tartományát körülvevő egyensúlyi régióban (q_B). A pórus falán az össztöltést q_P -vel jelöltem, ahol $q_P = \sigma A_P$ (A_P a pórus felülete). Az ionok által hordozott össztöltés

$$q_{\text{ION}} = q_P + q_L + q_R + q_B. \quad (2.11)$$

Amennyiben a szimulációs cella elektromosan semleges,

$$q_{\text{TOT}} = q_{\text{ION}} + q_\sigma = 0. \quad (2.12)$$

Szerencsére van a problémára megoldás. Ha a rendszerre alkalmazunk egy adott előjelű és nagyságú potenciált (Donnan-potenciál), akkor ez az egyik iont kiszorítja, a másikat bevonzza a rendszerbe, helyre lehet tehát billenteni vele a töltésemlegességet. Ehhez egy iteratív módszerrel meghatároztam a Donnan potenciált (U_D), majd ennek használatával elektromosan semleges szimulációs cellával dolgozhattam. Az iteratív eljárás során a Donnan potenciált változtattam, kiszámoltam a szimulációs cella teljes töltését (q_{TOT}), a $U_D(q_{\text{TOT}})$ pontokra egyenest illesztettem, így becsültem azt az U_D értéket, amelyre $q_{\text{TOT}} = 0$.

3. fejezet

Eredmények

A számításaimat a következő paraméterekkel végeztem el:

- Pórus sugara: $R_P = 1$ nm
- Pórus hossza: $H = 6$ nm
- Felületi töltéssűrűség: $\sigma = -0.05$ illetve -0.2 e/nm^2
- A cella sugara: $R_C = 11$ nm
- A cella hossza: $H_C = 24$ nm
- Koncentrációk bal és jobb oldalon: $c^L = 0.01$ M, $c^R = 0.1$ M
- Feszültség: $U = -100$ mV-től 100 mV-ig

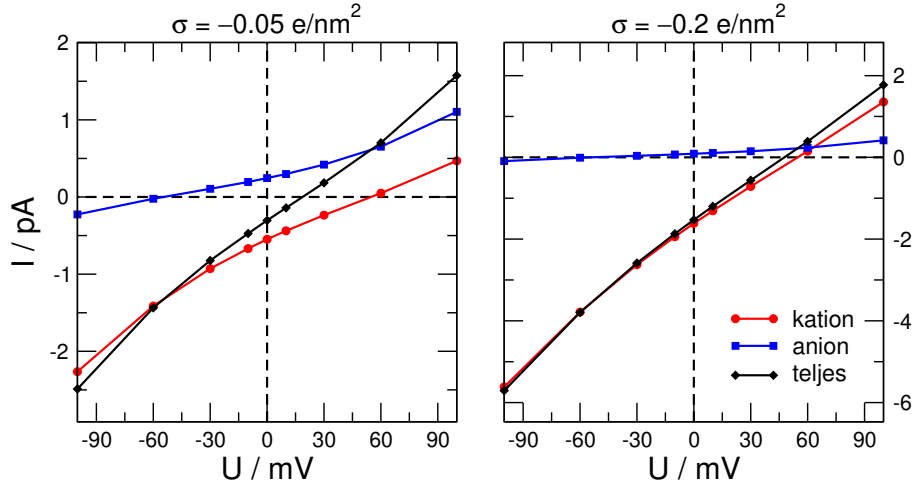
A szimuláció elsődleges eredményei a részecskeáram (J_i) adatok és az abból számított elektromos áramok ($I_i = ez_i J_i$). Az ezekre kapott eredményeket a 3.1 ábra mutatja.

A kation- és az anionáramok a U_+^r és U_-^r pontokban metszik az x -tengelyt. Ezeket a reverziós potenciál értékeket azon kívül, hogy a 3.1 ábrából meg tudjuk határozni, ki is tudjuk számítani a Nernst-egyenletből (1.3. egy.):

$$U_i^r = \frac{kT}{e} \ln \frac{a_i^R}{a_i^L} = \frac{kT}{e} \left[\ln \frac{c_i^R}{c_i^L} + \ln \frac{\gamma_i^R}{\gamma_i^L} \right] = \frac{kT}{e} \ln \frac{c_i^R}{c_i^L} + \frac{1}{e} \left(\mu_i^{\text{EX},R} - \mu_i^{\text{EX},L} \right) \quad (3.1)$$

A bemeneti adatainkból következik, hogy $kT/e = 25.69$ mV, $\mu_i^{\text{EX},L} = -0.107 kT$, $\mu_i^{\text{EX},R} = -0.279 kT$. Ezeket a többlet kémiai potenciál értékeket a Malasics és mtsai. [22] által kifejlesztett módszerrel határoztam meg.

Ha ideálisnak vesszük az oldatot ($\gamma_i = 1$), akkor a reverziós potenciálokra kapjuk, hogy $U_+^{r,\text{ID}} = 59.16$ mV és $U_-^{r,\text{ID}} = -59.16$ mV. Reális oldatra a többlet kémiai potenciálokkal korrigálva: $U_+^r = 54.74$ mV és $U_-^r = -54.74$ mV.

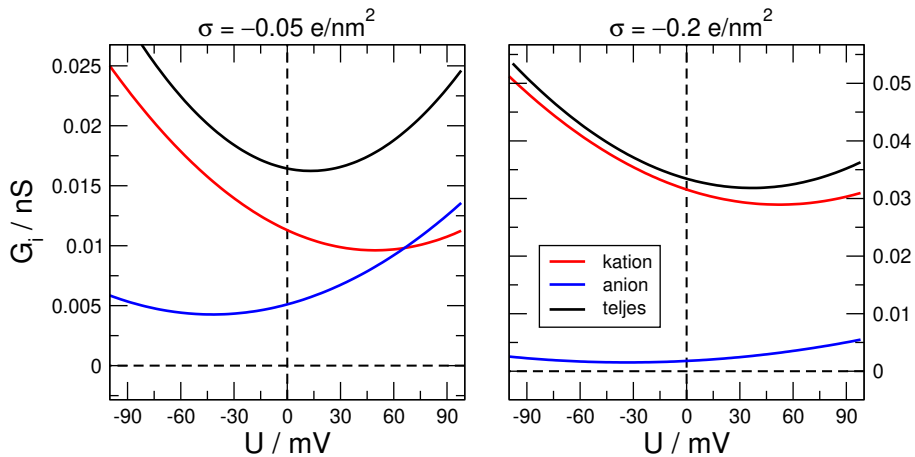


3.1. ábra. A kation- és az anionáramok, valamint a teljes ionáram a feszültség függvényében (piros, kék, illetve fekete színű görbék). $c_{\text{bal}}=0.01$ M, $c_{\text{jobb}}=0.1$ M. A bal oldali panel $\sigma=-0.05$, míg a jobb oldali -0.2 e/nm^2 felületi töltéssűrűsége vonatkozik.

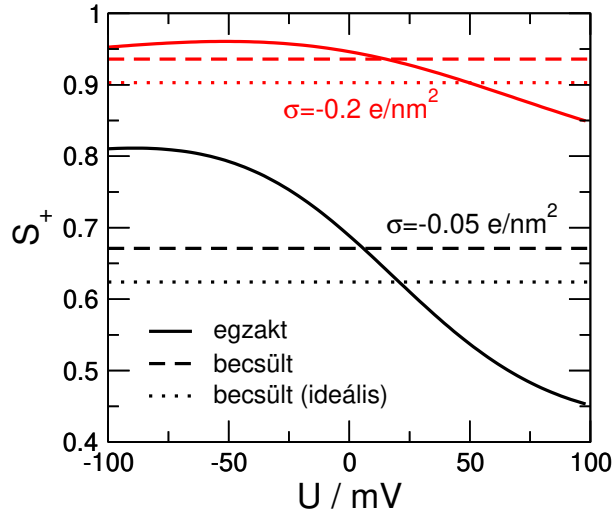
A I_i/U görbékre harmadfokú Taylor-polinomot illesztve és azt numerikusan deriválva megkapjuk az ionvezetés görbéket (G_i), amiket a 3.2 ábrán mutatunk be. Látszik, hogy a vezetés függ a feszültségtől, mert az $I_i(U)$ görbék nem lineárisak. Érdekes módon a görbéknek minimuma van. A kisebb töltéssűrűség ($\sigma=-0.05$ e/nm^2) esetében a kationra és anionra (piros és kék) vonatkozó görbék közelebb vannak egymáshoz, mint a $\sigma=-0.2$ e/nm^2 esetben. Ha a feszültség elég nagy, az anionvezetés lesz a domináns.

Az ábra a teljes vezetésre vonatkozó görbét is tartalmazza. Ez a kationvezetés és anionvezetés összege, és minél szelektívebb a pórus kationra, annál közelebb van a kationvezetés görbéjéhez.

Ezekből a görbékéből a 1.1 egyenlet felhasználásával ki tudjuk számítani a szelektivi-



3.2. ábra. A kationvezetés (piros), az anionvezetés (kék), illetve a teljes vezetés (fekete) a feszültség függvényében. $c_{\text{bal}}=0.01$ M, $c_{\text{jobb}}=0.1$ M. A bal oldali panel $\sigma=-0.05$, míg a jobb oldali -0.2 e/nm^2 felületi töltéssűrűsége vonatkozik.



3.3. ábra. A szelektivitás $\sigma = -0.05$ és -0.2 e/nm^2 esetén a feszültség függvényében (folytonos görbék), valamint a reverziós potenciálok felhasználva megbecsült szelektivitás értékek (szaggatott vonalak). $c_{\text{bal}} = 0.01 \text{ M}$, $c_{\text{jobb}} = 0.1 \text{ M}$.

tásokat, mint a feszültség függvényét. Ezt mutatja a 3.3 ábra folytonos vonalakkal. Mint látszik, a szelektivitások is függenek a feszültségtől, de a $\sigma = -0.2 \text{ e/nm}^2$ töltéssűrűsége vonatkozó szelektivitások nagyobbak, mint a $\sigma = -0.05 \text{ e/nm}^2$ töltéssűrűsége vonatkozó szelektivitások.

A 1.4 egyenlet azonban lehetőséget ad nekünk arra, hogy megbecsüljük a szelektivitást. Ehhez meg kell határozni a teljes áramra vonatkozó reverziós potenciált, azaz hogy hol metszi a teljes $I(U)$ görbe az x -tengelyt. Ezekre a következő értékeket kaptam: $U^r = 18.67 \text{ mV}$ $\sigma = -0.05 \text{ e/nm}^2$ -re, míg $U^r = 47.74 \text{ mV}$ $\sigma = -0.2 \text{ e/nm}^2$ -re. A reverziós potenciál értékekből a szelektivitások az 1.4 egyenlet alapján számolhatók, amiket a 3.3 ábrán szaggatott vonal jelöl.

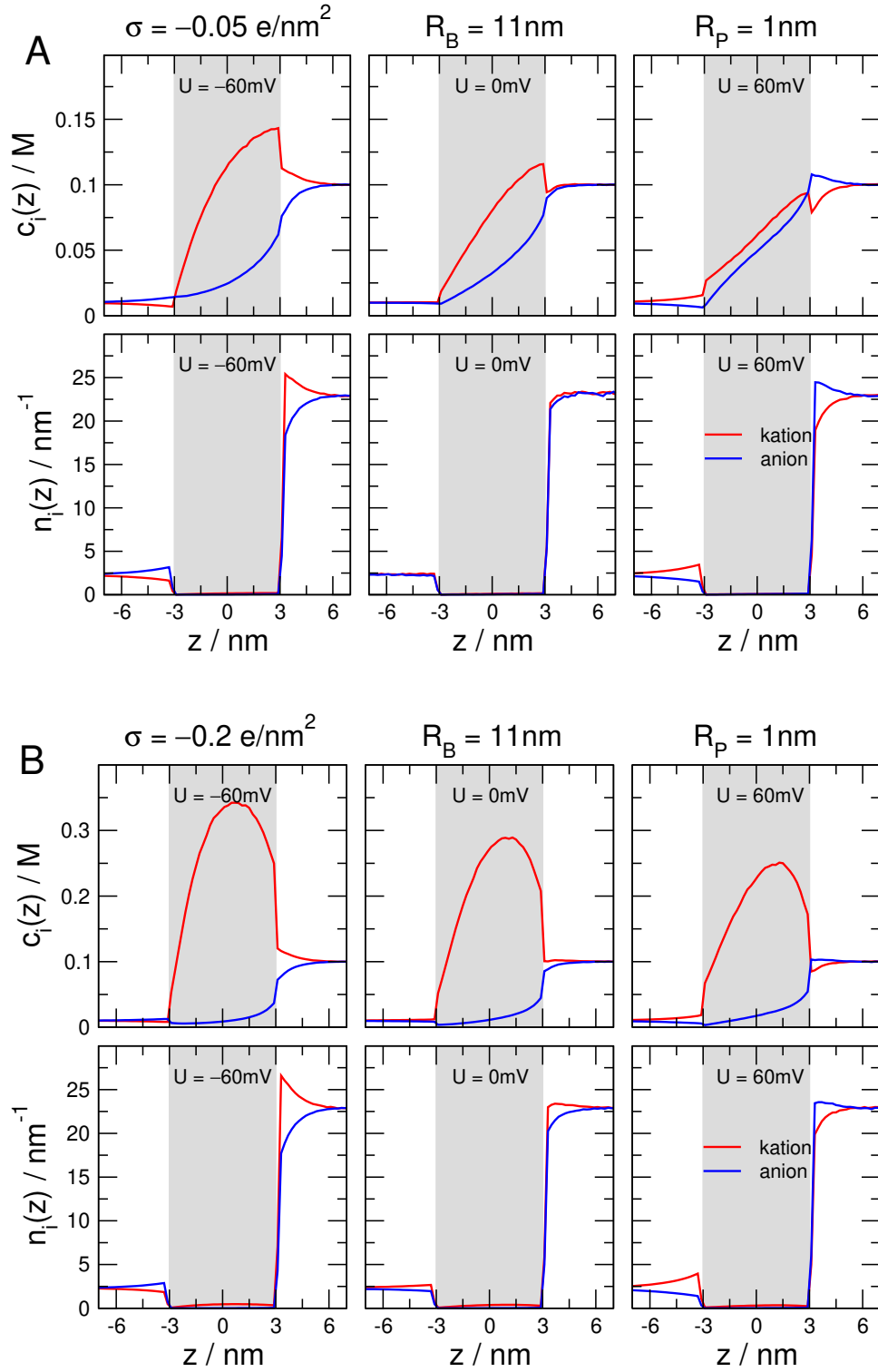
Ha nincs információnk a γ_i értékekről, akkor használhatjuk az ideális Nernst-egyenletet és a $U_{\pm}^{r, \text{ID}} = \pm 59.16 \text{ mV}$ reverziós potenciálokat. Az ezekkel számolt szelektivitásokat a 3.3 ábrán pontozott vonallal jelöltem. Látható, hogy ez sem ad rossz közelítést.

Ha jobban meg akarjuk érteni a rendszer működését, meg kell néznünk a sűrűségprofilokat. A 3.4A ábra felső sora a z -függő koncentrációprofilokat, míg az alsó sora a vonalsűrűségeket mutatja $\sigma = -0.05 \text{ e/nm}^2$ töltéssűrűsége. A 3.4B ábra ugyanezt mutatja $\sigma = -0.2 \text{ e/nm}^2$ töltéssűrűsége.

A koncentrációprofil a következőképpen számoljuk:

$$c_i(z) = \frac{1}{A(z)} \int_{A(z)} c_i(z, r) da \quad (3.2)$$

azaz a radiális koordináta szerint integrálunk és minden z értéknél a cella keresztmetszével osztunk. Ez a függvény tehát egy átlagos sűrűséget ad meg a z pontban, ezzel tehát



3.4. ábra. Axális koncentrációprofilok (felső sor) és vonalsűrűségek (alsó sor) a cella hossztenge-lye mentén, $\sigma = -0.05$ (felső tömb) és -0.2 e/nm^2 (alsó tömb) töltéssűrűség szerint csoportosítva. $c_{\text{bal}} = 0.01 \text{ M}$, $c_{\text{jobb}} = 0.1 \text{ M}$.

jobban lehet a koncentrációt jellemezni a póruson belül. Az ábrán mol/dm^3 egységben ábrázoltam ezt a profilt.

A vonalsűrűség ettől abban különbözik, hogy nem osztunk a keresztmetszettel:

$$n_i(z) = \int c_i(z, r) da. \quad (3.3)$$

Ez a függvény azt mutatja, hogy a szimulációs cella egy dz vastagságú szeletében mennyi részecske található. Ez a profil jobban jellemzi a kettősrétegek szerkezetét a membrán két oldalán.

A felső sorban látszik, hogy a pórusban az ionok által hordozott töltés (kation- és anionprofilok különbsége) csökken, ahogy növeljük a feszültséget. Ez a jobb oldali (ahol nagyobb a koncentráció) kettősréteg töltésével magyarázható. $U = -60$ mV-nál ez a kettősréteg pozitív töltésű, azaz itt kation többlet található. Ez a többlet „húzza fel” a kationkoncentrációt a pórusban. $U = 60$ mV-nál a fordítottja igaz: a kettősrétegben aniontöbblet van, ami az anionok jelenlétét segíti elő a pórusban.

Az alsó sor azt mutatja, hogy nagy mennyiségű töltés tárolódik a membrán melletti kettősrétegekben a feszültség hatására. Ezek azért válnak szét, mert a membrán egy adott kapacitású kondenzátornak tekinthető. A két oldalon a kettősrétegek a kondenzátor fegyverzeteivel analóg módon viselkednek. Ezek a töltések sokkal nagyobbak, mint a pórusban tárolt iontöltések.

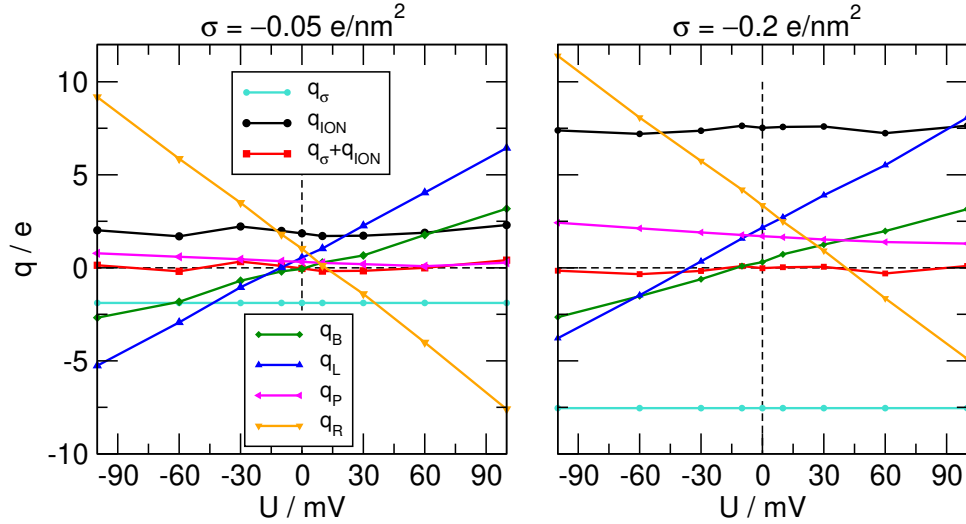
Ha megfigyeljük a középső $U=0$ V-ra vonatkozó oszlopokat, akkor azt láthatjuk, hogy a membrán két oldalán azonos (pozitív) töltésű kettősrétegek alakulnak ki. Elmondható tehát, hogy ezt a rövid ($H=6$ nm) pórust az ionok „kívülről” semlegesítik. A két oldalon a kettősrétegek különböznek, így a kapacitásuk, azaz a töltéstároló képességük is. Ennek az az oka, hogy a koncentráció különböző a két oldalon.

Ha összehasonlítjuk a kisebb és nagyobb σ -ra vonatkozó ábrákat (3.4A és B ábra), akkor először is azt vesszük észre, hogy a kation és anion profilok jobban szétválnak a nagyobb töltéssűrűségnél, mert akkor szelektívabb a pórus. Az is megfigyelhető, hogy minél kisebb a σ , annál nagyobb a külső, membrán melletti kettősréteg hatása. Kis töltéssűrűségnél például (3.4A ábra) a kationok a pórusnak a nagyobb koncentrációjú oldal felé eső szélén gyűlnek össze. Nagy töltéssűrűségnél viszont a görbék sokkal inkább szimmetrikusak, mivel a σ töltéseloszlás egyenletes, és ilyenkor az dominál.

Az iontöbblet elhelyezkedése a feszültségtől is függ: ha a feszültség negatív, a kationok a jobb oldali kettősrétegben dúsulnak fel, az anionok pedig a bal oldaliban. Pozitív feszültség esetén a helyzet fordított.

Ebből következik, hogy létezik olyan feszültségérték (külön jobb és bal oldalra), amin az egyik kettősréteg töltéssemleges. Mindez azért lehetséges, mert a két tömbfázis ionkoncentrációja eltérő.

Ha jobban meg akarjuk érteni a töltések feszültségfüggő felhalmozódását, akkor áb-



3.5. ábra. Töltések a cella különböző részeiben: A pórus felületének össztöltése (világoskék), a pórusban lévő ionok össztöltése (fekete), előbbi kettő összege, melyre a töltésemlegességet megszabtuk (piros), további össztöltések az egyensúlyi régióban (zöld), a membrán bal és jobb oldalán (kék és sárga), illetve a pórusban (magenta). $c_{\text{bal}}=0.01$ M, $c_{\text{jobb}}=0.1$ M. A bal oldali panel $\sigma=-0.05$, míg a jobb oldali -0.2 e/nm² felületi töltéssűrűségekre vonatozik.

rázolnunk kell a 2.3 szekcióban bevezetett q_σ , q_{ION} , q_{TOT} , q_B , q_L , q_P , és q_R mennyiségeket U függvényében. Ezt mutatja a 3.5 ábra.

A q_σ töltés (a pórus töltése, világoskék görbe) állandó, nem függ a feszültségtől. A fekete görbe mutatja az ionok által hordozott töltést (q_{TOT} , ami a különböző régiókban lévő töltések összege (2.11 egyenlet). Ennek a kettőnek az összege nagyjából nullát ad (piros görbe).

A régiókban lévő iontöltések közül a pórusban lévő (q_P) kisebb, mint q_σ , azaz nem elég ahhoz, hogy semlegesítse a fali töltést. Ezt a semlegesítést a póruson kívüli ionok végzik el.

Ezek közül figyeljük meg a bal és jobb oldali transzportrégiókban lévő töltéseket: q_L (kék görbék) és q_R (narancssárga görbe). Ezek közül q_L nagy pozitív feszültségnél pozitív, míg nagy negatív feszültségnél negatív. A q_R -nél ez fordítva van. A feszültség tehát úgy polarizálja a rendszert, hogy a bal oldalon egy pozitív potenciál pozitív töltéseket halmoz fel a bal oldali kettősrétegben. A két görbe nem $U=0$ -ben metszi egymást, hanem egy kicsi, de pozitív értéknél. Ennek a két oldalon a koncentrációk különbsége és így a kapacitások különbsége az oka.

4. fejezet

Összefoglalás

A nanopórusok szelektivitásuk révén értékes tulajdonságokkal bírnak, melyek a tudományos érdekességükön túl a mindennapi életben hasznos technológiai célokra is felhasználhatóak. Ehhez elengedhetetlen a felépítésük, összetételük, működésük megértése, és az ehhez szükséges mérési módszerek kidolgozása. Az alkalmazott NP+LEMC módszer segítségével lehetőségünk van információt szerezni ezeknek a nanopórusoknak a viselkedéséről, a meghatározott bemeneti paraméterekre adott válaszreakciókból kiindulva.

A dolgozat célkitűzése az volt, hogy ezzel a modellezési módszerrel megvizsgáljam a reverziós potenciál módszerét, amivel következtetést vonhatunk le a pórus szelektivitására akkor is, ha csak a teljes áram áll rendelkezésünkre, az ionáramok külön nem. Az eredményeim azt mutatják, hogy ez a módszer jól használható.

Jövőbeli terveim között szerepel ennek a munkának a folytatása különböző nanopórusok esetére, például hosszabb, vagy kisebb sugarú pórusokra. Szeretném tanulmányozni azt, hogy ezzel a módszerrel hogyan lehet megmondani egy pórusról, hogy Ca^{2+} vagy K^{+} ionokra szelektív-e.

Függelék

Ha feltesszük, hogy az ionáramok a feszültség függvényében lineárisak (a G_i vezetések konstansok), akkor írhatjuk, hogy

$$\begin{aligned} I_+ &= G_+ (U - U_+^r) \\ I_- &= G_- (U - U_-^r) \end{aligned} \quad (1)$$

Keressük azt a feszültségértéket (U^r), ahol a teljes áram zérus:

$$\begin{aligned} 0 = I &= I_+ + I_- = G_+ (U^r - U_+^r) + G_- (U^r - U_-^r) = \\ &= (G_+ + G_-) U^r - (G_+ U_+^r + G_- U_-^r), \end{aligned} \quad (2)$$

amiből

$$U^r = \frac{G_+ U_+^r + G_- U_-^r}{G_+ + G_-} = \frac{G_+}{G} U_+^r + \frac{G_-}{G} U_-^r \quad (3)$$

ahol $G = G_+ + G_-$ a teljes vezetés. Bevezetve a

$$S_+ = \frac{G_+}{G} \quad (4)$$

kationszelektivitást, kapjuk, hogy

$$U^r = S_+ U_+^r + (1 - S_+) U_-^r = S_+ (U_+^r - U_-^r) + U_-^r, \quad (5)$$

ahonnan

$$S_+ = \frac{U^r - U_-^r}{U_+^r - U_-^r} \quad (6)$$

Köszönetnyilvánítás

Jelen dolgozat elkészültéhez nagyban hozzájárultak Dr. Valiskó Mónika és Dr. Boda Dezső témavezetőim. Köszönöm nekik a türelmet, a bizalmat és azt a sok erőfeszítést annak érdekében, hogy e dolgozat elkészítése által ezt a szép tudományt megismerhessem. Lehetőséget adtak, hogy megismerjek egy kifejezetten érdekes, multidiszciplináris kutatást. Továbbá köszönöm Dr. Ható Zoltánnak a szimulációk futtatásában nyújtott segítséget és a technikai háttér biztosítását.

Irodalomjegyzék

- [1] B. Eisenberg. Asking biological questions of physical systems: the device approach to emergent properties. *J. Mol. Liq.*, 270:212–217, 2018.
- [2] B. Hille. *Ion channels of excitable membranes*. Sinauer Associates, Sunderland, 3rd edition, 2001.
- [3] H. Miedema, M. Vrouenraets, J. Wierenga, W. Meijberg, G. Robillard, and B. Eisenberg. A biological porin engineered into a molecular, nanofluidic diode. *Nano Lett.*, 7(9):2886–2891, 2007.
- [4] Y. Zhang, X. Chen, C. Wang, G. M. Roozbahani, H-C. Chang, and X. Guan. Chemically functionalized conical PET nanopore for protein detection at the single-molecule level. *Biosensors and Bioelectronics*, 165:112289, 2020.
- [5] W. Guo, Y. Tian, and L. Jiang. Asymmetric ion transport through ion-channel-mimetic solid-state nanopores. *Accounts of Chemical Research*, 46(12):2834–2846, 2013.
- [6] Y. Dong, Y. Cheng, G. Xu, H. Cheng, K. Huang, J. Duan, D. Mo, J. Zeng, J. Bai, Y. Sun, J. Liu, and H. Yao. Selectively enhanced ion transport in graphene oxide membrane/PET conical nanopore system. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 11(16):14960–14969, 2019.
- [7] M. P. Allen and D. J. Tildesley. *Computer Simulation of Liquids*. Oxford, New York, 1987.
- [8] L. Squire, D. Berg, F.E. Bloom, S. du Lac, A. Ghosh, and N.C. Spitzer. *Fundamental Neuroscience*. Academic Press, 2012.
- [9] Joseph Feher. *The Origin of the Resting Membrane Potential*, page 255–264. Elsevier, 2017.
- [10] D. Gillespie and D. Boda. The anomalous mole fraction effect in calcium channels: A measure of preferential selectivity. *Biophys. J.*, 95(6):2658–2672, 2008.

- [11] D. Boda, M. Valiskó, D. Henderson, B. Eisenberg, D. Gillespie, and W. Nonner. Ion selectivity in L-type calcium channels by electrostatics and hard-core repulsion. *J. Gen. Physiol.*, 133(5):497–509, 2009.
- [12] M. Malasics, D. Boda, M. Valiskó, D. Henderson, and D. Gillespie. Simulations of calcium channel block by trivalent ions: Gd^{3+} competes with permeant ions for the selectivity filter. *Biochim. et Biophys. Acta - Biomembranes*, 1798(11):2013–2021, 2010.
- [13] D. Boda, J. Giri, D. Henderson, B. Eisenberg, and D. Gillespie. Analyzing the components of the free energy landscape in a calcium selective ion channel by Widom’s particle insertion method. *J. Chem. Phys.*, 134(5):055102, 2011.
- [14] D. Boda, D. Henderson, and D. Gillespie. The role of solvation in the binding selectivity of the L-type calcium channel. *J. Chem. Phys.*, 139(5):055103, 2013.
- [15] D. Boda, M. Valiskó, and D. Gillespie. Modeling the device behavior of biological and synthetic nanopores with reduced models. *Entropy*, 22(11):1259, 2020.
- [16] D. Gillespie, L. Xu, Y. Wang, and G. Meissner. (De)constructing the Ryanodine Receptor: Modeling Ion Permeation and Selectivity of the Calcium Release Channel. *J. Phys. Chem. B*, 109(32):15598–15610, 2005.
- [17] D. Gillespie, W. Nonner, and R. S. Eisenberg. Coupling Poisson-Nernst-Planck and density functional theory to calculate ion flux. *J. Phys. Condens. Matter*, 14(46):12129–12145, 2002.
- [18] Hamid Mofidi and Weishi Liu. Reversal potential and reversal permanent charge with unequal diffusion coefficients via classical Poisson–Nernst–Planck models. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 80(4):1908–1935, 2020.
- [19] B. Eisenberg, W. Liu, and H. Xu. Reversal permanent charge and reversal potential: case studies via classical Poisson–Nernst–Planck models. *Nonlinearity*, 28(1):103–127, 2014.
- [20] Z. Zhou and D. M. Bers. Ca^{2+} influx via the L-type Ca^{2+} channel during tail current and above current reversal potential in ferret ventricular myocytes. *J. Physiol.*, 523(1):57–66, 2000.
- [21] D. Boda, M. Valiskó, and D. Gillespie. Modeling the device behavior of biological and synthetic nanopores with reduced models. *Entropy*, 22(11):1259, 2020.

- [22] A. Malasics and D. Boda. An efficient iterative grand canonical monte carlo algorithm to determine individual ionic chemical potentials in electrolytes. *J. Chem. Phys.*, 132(24):244103, 2010.
- [23] D. Boda and D. Gillespie. Steady state electrodiffusion from the Nernst-Planck equation coupled to Local Equilibrium Monte Carlo simulations. *J. Chem. Theor. Comput.*, 8(3):824–829, 2012.