

- [14] *L. Kalb*, Ber. deutsch. chem. Ges. 44, 1455 (1911).  
[15] *H. Dahn & J.-D. Aubert*, unveröffentlichte Versuche.  
[16] *A. Treibs & K. Hintermeier*, Chem. Ber. 87, 1163 (1954).  
[17] *A. Treibs & K. Hintermeier*, Chem. Ber. 87, 1167 (1954).  
[18] *M. Regitz*, Liebigs Ann. Chem. 676, 101 (1964); Angew. Chem. 79, 786 (1967); *M. Regitz & A. Liedhegener*, Chem. Ber. 99, 3128 (1966); *H. J. Bestmann, H. Buckschewski & H. Leube*, *ibid.* 92, 1345 (1959); *H. J. Bestmann & H. Kolm*, *ibid.* 96, 1948 (1963); *H. J. Bestmann & O. Klein*, Liebigs Ann. Chem. 676, 97 (1964).  
[19] *H. Dahn & H. Hauth*, Helv. 47, 1424 (1964); *K. Schank*, Chem. Ber. 100, 1245 (1967).  
[20] *E. E. Blaise*, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 132, 478 (1901); *A. Horeau & J. Jacques*, Bull. Soc. chim. France 1947, 58; *J. Cason, K. L. Rinehart & S. D. Thornton*, J. org. Chemistry 18, 1594 (1953).  
[21] *M. J. Effront*, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 154, 1296 (1912).  
[22] *H. Dahn & A. Donzel*, Helv. 50, 1911 (1967).  
[23] *E. E. Blaise & A. Courtot*, Bull. Soc. chim. France [3] 35, 360, 589 (1906); *A. Eschenmoser, H. Schinz, R. Fischer & J. Colonge*, Helv. 34, 2329 (1951); *H. O. House*, J. Amer. chem. Soc. 76, 1235 (1954); 78, 2298 (1956); *H. O. House & G. D. Ryerson*, *ibid.* 83, 979 (1961).  
[24] *C. K. Ingold*, Annu. Reports 25, 124 (1928).  
[25] *G. S. Hammond*, J. Amer. chem. Soc. 77, 334 (1955).  
[26] *A. Vollmer & M. S. Dunn*, J. org. Chemistry 25, 387 (1960).  
[27] *W. L. Judefind & E. E. Reid*, J. Amer. chem. Soc. 42, 1043 (1920).

## 188. Mechanismus und Selektivität des Alkali-Ionentransportes in Modell-Membranen in Gegenwart des Antibioticums Valinomycin

von **H.-K. Wipf, A. Olivier und W. Simon**

Organisch-Chemisches Laboratorium, Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich

(27. VII. 70)

*Summary.* Selective transport of potassium ions through synthetic membranes impregnated with valinomycin in octane-2-ol in the presence of equal amounts of  $K^+$  and  $Na^+$  or  $Li^+$  ions is induced on application of a potential difference across these membranes. By using  $^{14}C$ -labelled valinomycin it is shown that transport of potassium ions is accompanied by an equivalent transport of valinomycin within the membrane, consistent with the formation of a 1:1 complex of  $K^+$  with valinomycin. The exchange of ligands is shown to occur during the transport process so that a carrier-relay mechanism, as proposed earlier for macrotetrolide-mediated potassium transport, accounts for all experimental results on the bulk membranes studied.

Kürzlich konnte gezeigt werden [1], dass Antibiotica der Makrotetrolidgruppe [2] in Modellmembranen in Gegenwart eines elektrischen Potentialgradienten zu einem selektiven Kalium-Ionentransport führen. Mit Hilfe von Markierungsexperimenten wurde geschlossen, dass von den in Fig. 1 schematisch wiedergegebenen Transportmechanismen das Modell der Träger-Staffette am besten zutrifft [3]. In der vorliegenden Arbeit wird über analoge Untersuchungen am Träger-Antibioticum Valinomycin [4] berichtet. Sämtliche Messungen erfolgten an der in Fig. 2 vereinfacht dargestellten Elektrolyseeinrichtung, wobei das Antibioticum in einem Lösungsmittel auf das inerte poröse Trägermaterial aufgebracht wurde (vgl. «Membran» in Fig. 2).

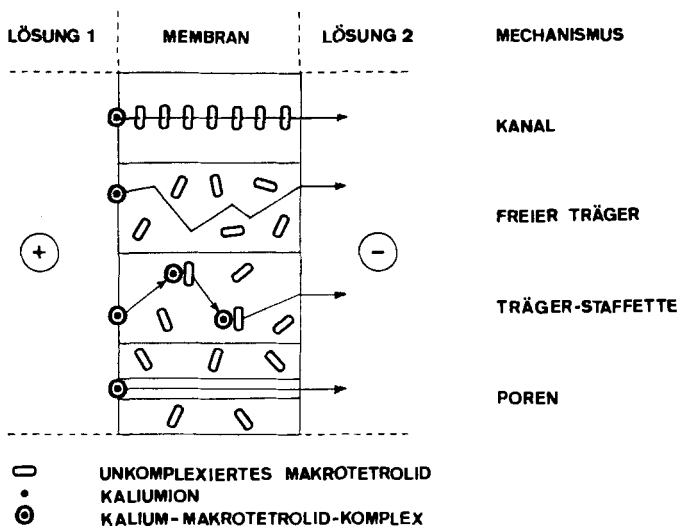


Fig. 1. Mögliche Transportmechanismen für geladene Antibiotikakomplexe in einem elektrischen Potential

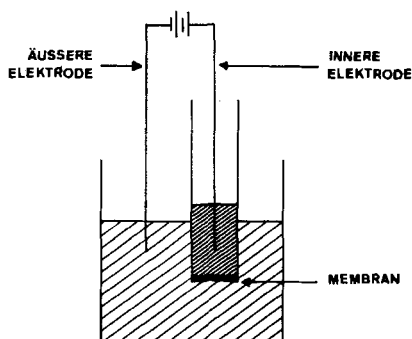


Fig. 2. Schematische Anordnung der Elektrolyseeinrichtung

Mit Hilfe von Isotopenmarkierung ( $^{42}\text{K}$ ) konnte gezeigt werden, dass die Überführungszahl des Kalium-Ions (Ladung transportiert von  $\text{K}^+$ /total transportierte Ladung) durch gleichzeitige Anwesenheit äquimolarer Mengen von Natrium- bzw. Lithium-Ionen nicht signifikant beeinflusst wird (Tab. 1). Somit tritt in diesen Modellmembranen ein selektiver Kaliumtransport in Gegenwart anderer Alkali-Kationen auf. Derartige selektive Transporte sind selbst entgegen dem Konzentrationsgradienten der Kalium-Ionen möglich (vgl. Tab. 1).

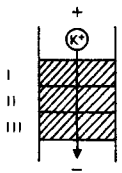
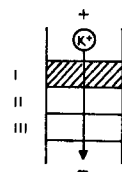
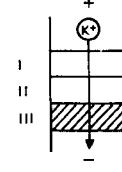
Die Überführungszahlen von Kalium-Ionen in identischen Modellmembranen sind in Gegenwart von Valinomycin kleiner als in Gegenwart von Makrotetroliden (0,42 [1]), wie dies auf Grund der unterschiedlichen Grössen der Komplex-Ionen zu erwarten ist<sup>1)</sup>. Bei Abwesenheit von Träger-Antibiotica konnte keine signifikante Selektivität im Ionentransport beobachtet werden [1].

<sup>1)</sup> Nach Stokes ist die Leitfähigkeit kugelförmiger Ionen umgekehrt proportional deren Radius.

Tabelle 1. *Überführungszahlen von Kalium-Ionen durch die Modellmembran in Richtung der Innenelektrode*

Aussenelektrolyt	Innenelektrolyt	Überführungszahl von K <sup>+</sup>	Innenelektrode
0,1 M K*Cl	0,1 M KCl	0,32 ± 0,02	Kathode
0,1 M K*Cl	0,1 M KCl	0,00	Anode
0,05 M K*Cl + 0,05 M NaCl	0,1 M KCl	0,33 ± 0,02	Kathode
0,05 M K*Cl + 0,05 M NaCl	0,1 M KCl	0,00	Anode
0,05 M K*Cl + 0,05 M LiCl	0,1 M KCl	0,35 ± 0,02	Kathode
0,05 M K*Cl + 0,05 M LiCl	0,1 M KCl	0,00	Anode

Tabelle 2. *Überführungszahl von <sup>14</sup>C-markiertem Valinomycin*

Markierung des Valinomycins in der Membran	Überführungszahlen von markiertem Valinomycin		
	Transport aus I (Abnahme)	Transport nach III (Zunahme)	Transport nach I (Zunahme)
a) 	0,35 ± 0,04	0,37 ± 0,04	-
b) 	-	0,09 ± 0,04	-
c) 	-	-	0,009 ± 0,003

Zur Abklärung des Transportmechanismus fand ebenfalls die in Fig. 2 wiedergegebene Messanordnung Verwendung, wobei jedoch die Membran aus drei gleichartigen, 0,75 mm dicken Schichten aufgebaut war. Entsprechend Tab. 2 wurden die drei Schichten mit <sup>14</sup>C-markiertem Valinomycin getränkt, das uns freundlicherweise von *Yu. A. Ovchinnikov* überlassen wurde. Die in Tab. 2 angegebenen Überführungszahlen entsprechen jenem Anteil der total durch die Dreischichtenmembran transportierten

Ladung, der von einer Wanderung von  $^{14}\text{C}$ -markiertem Valinomycin begleitet ist. Auf Grund der Ergebnisse in Tab. 2a liegen die Überföhrungszahlen für Valinomycin um 0,36 und stimmen damit innerhalb der experimentellen Unsicherheiten mit jenen der Kalium-Ionen von etwa 0,33 (vgl. Tab. 1) überein. Dementsprechend ist jedes transportierte Kalium-Ion von einer Valinomycinmolekel begleitet, in Übereinstimmung mit der beobachteten 1:1-Komplexbildung [5]. Somit sind die Messergebnisse mit einem Kanal-Mechanismus (Fig. 1) unvereinbar. Da nach Tab. 2b (vgl. auch 2c) nur etwa 25% des transportierten Valinomycins direkt aus der Membran-Zone I nach der Zone III übergeföhrt wird (Überföhrungszahl 0,09), scheidet zudem der reine freie Träger (Carrier)- und der Poren-Mechanismus aus. In Analogie zum Verhalten der Makrotetrolide findet in den untersuchten Modellmembranen vorwiegend ein Ionentransport nach dem Träger-Staffetten-Mechanismus statt. Es ist anzunehmen, dass dieser Mechanismus in den dünnen biologischen Membranen zu einem reinen freien Träger-Mechanismus entartet.

**Experimentelles.** – Für die Elektrolysenversuche fanden Membranen aus porösem Polyvinylchlorid (Porvic S, *Porous Plastics Ltd.*, Dagenham Dock, Essex, England) als inertes Trägermaterial Verwendung. Sie wurden mit Lösungen von 8,6 mg/ml Valinomycin in Octanol-(2) (gesättigt an verdünnter Salzsäure vom pH 3,5) getränkt. Weitere experimentelle Einzelheiten sind früheren Arbeiten zu entnehmen [1] [3].

Wir danken Prof. Dr. *Yu. A. Ovchinnikov* für die Überlassung eines  $^{14}\text{C}$ -markierten Valinomycinpräparates.

Die vorliegende Arbeit wurde durch den *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* unterstützt.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H.-K. Wipf & W. Simon*, *Biochem. biophysic. Res. Commun.* **34**, 707 (1969).
  - [2] *W. Keller-Schierlein & H. Gerlach*, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* **26**, 161 (1968).
  - [3] *H.-K. Wipf, W. Pache, P. Jordan, H. Zähler, W. Keller-Schierlein & W. Simon*, *Biochem. biophysic. Res. Commun.* **36**, 387 (1969).
  - [4] *H. Brockmann & G. Schmidt-Kastner*, *Chem. Ber.* **88**, 57 (1955); *H. Brockmann, M. Springorum, G. Träxler & I. Höfer*, *Naturwiss.* **50**, 689 (1963); *M. M. Shemyakin, N. A. Aldanova, E. I. Vinogradova & M. Yu. Feigina*, *Tetrahedron Letters* **1963**, 1921.
  - [5] *L. A. R. Pioda, H.-K. Wipf & W. Simon*, *Chimia* **22**, 189 (1968); *H.-K. Wipf, L. A. R. Pioda, Z. Štefanac & W. Simon*, *Helv.* **51**, 377 (1968); *M. M. Shemyakin, Yu. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov, V. K. Antonov, A. M. Shkrob, I. I. Mikhaleva, A. V. Evstratov & G. G. Malenkov*, *Biochem. biophysic. Res. Commun.* **29**, 834 (1967).
-