

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫  成果報告  
 期中進度報告

## 漲落與微小生物系統

計畫類別： 個別型計畫  整合型計畫

計畫編號：NSC 97-2112-M-009-008-MY3

執行期間：97年8月1日至98年7月31日

計畫主持人：張正宏

共同主持人：

計畫參與人員：蔡政展、鄧德明、謝宏慶、王威翔

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告  完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

赴國外出差或研習心得報告一份

赴大陸地區出差或研習心得報告一份

出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、  
列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年 二年後可公開查詢

執行單位：國立交通大學物理研究所

中華民國 98 年 5 月 16 日

(一) 中、英文摘要及關鍵詞(keywords)。

本計劃探討非平衡、漲落效應對微小生物系統行為的影響，包括

- (i) 神經細胞上稀薄或不均勻分佈的離子通道對動作電位傳導的影響。
- (ii) 離散分子反應對自組裝單層膜 SAM 上孤粒子波速及波前潰散行為的影響。
- (iii) 內噪聲對生物馬達(如離子泵浦)運輸效率的影響，對擁有大漲落態的生化網路的影響。
- (iv) 外界做功速率快慢對哈密頓系統中能量耗散的影響，及熱庫大小維度對 Jarzynski 等式的影響。

**關鍵詞:** 神經細胞、離子通道、孤粒子、自組裝單層膜、離子泵浦、能量耗散、Jarzynski 等式、漲落、噪聲、非平衡統計。

This project is aimed at studying non-equilibrium statistical mechanics in small biological systems. The main concern is focused on the influence of fluctuations and intrinsic noises on small systems, including

- (i) how will the propagating property of action potentials on neuron axons be changed when the ion channels thereon are dilute or/and non-uniform.
- (ii) how does the discrete nature of a chemical reaction affect the velocity and the front broadening of the soliton wave propagating on the self-assembled monolayers.
- (iii) how do the intrinsic noise and fluctuation affect the behavior of biological motors (e.g., ion pumps) and on general biochemical networks with some large fluctuating state.
- (iv) how does the efficiency of doing work in small systems depend on the rate of energy supply and Jarzynski's equality depend on the dimension and the size of heat bathes.

**Key words:**

neuron, ion channel, soliton, SAM, ion pump, energy dissipation, Jarzynski equality, fluctuation, noise, non-equilibrium statistical mechanics.

## (二) 報告內容

### 前言(研究目的)

物理能解決的問題，常常是自由度很大或很小的系統，在這兩個極限我們有發展得很完整的 Hamilton 力學及統計熱力學兩種經典工具可用。然而隨著科技進步，人們想要了解以及操控的系統越來越趨於奈米尺度。在這個尺度的系統不大不小，所需要的理論剛好遊走於兩個學門的邊界。因此漲落、噪聲、非平衡、隨機這些特性常常伴隨著這些微觀系統，影響著它們的宏觀行為。本計劃主要是要研究這些特性對微小生物系統的影響，藉由多角度的探討，希望能對介於兩個學門間的生物問題有更多的了解。

研究目的方法，文獻探討，結果與討論(依以下四項子計劃分別列述)

#### A. 漲落對非均勻離子通道分佈下的神經訊號傳輸的影響:

##### 研究目的、方法、文獻

根據目前學說，神經訊號由動作電位(action potential)來傳遞，而動作電位來自神經細胞表面鈉鉀離子通道交替刺激而產生。早在 50 年代 Hodgkin 及 Huxley 就使用 cable 理論來描述動作電位的動態行為[Hodgkin et al, J. Physiol. 117, 500 (1952)]，然而隨著量測及操作技術的進步，訊號的細部行為越來越受到檢視，原始理論也越來越受到挑戰。例如最近的實驗發現 cortical 神經訊號啟動時，電位的陡升現象並不能用原始的 Hodgkin-Huxley 方程來描述，此現象被歸因於原始方程對細胞表面離子通道交互作用的忽略 [B.Naundorf, et al, Nature 440,1060(2006)]。另外，原始的 Hodgkin-Huxley 理論是個平均理論，離子通道密度及亂度這些自由度並不重要，因此這理論只能描述離子通道密度大的系統。然而在真實狀況下離子通道的分佈卻可以是很複雜的，例如在自然狀況下有些神經細胞上的離子通道會有群聚(cluster)現象[N. Issa, et al, PNAS 91,7578(1994)]，髓鞘內外不同種類通道會有不均勻分佈現象[Waxman, et al, Science 228,1502(1985)]；另外在化學控制狀況下，離子通道分佈更可以用藥物阻塞來改變(例如阻塞鈉通道的 tetrodotoxin 及阻塞鉀通道的 tetraethylammonium)。可以預期，在離子通道稀疏或不均勻的狀況下，漲落現象將變得重要，傳統 Hodgkin-Huxley 理論將不再正確。最近漲落對神經系統造成的影響確實已受到關注[例如 G.Schmid, et al, Phys.Biol. 1,61(2004)等]，然而到目前為止這方面的工作似乎只侷限在某個離子通道 cluster 內或 patch 內的電位變化，對 axon 上電位傳播行為甚為缺乏。因此本子計畫打算去了解漲落對神經訊號傳播的影響。

## 結果與討論

我們發現在神經 axon 上，當鈉鉀離子通道濃度不同時，有豐富多樣的電生理訊號，有別於傳統的單向傳播，包括 action potential 被 trap 住，被反轉，某離子通道濃度不均勻點形成 action potential 的 source，規則地向兩邊發射 action potential，這現象和最近實驗上觀察到的特定離子通道缺乏而產生的疼痛生理現象頗為相應。我們也用非線性動態系統分析所觀察到的 action potential 行為，部分成果已收集在學生碩士論文[劉唐宇 Transport Properties in Biological Systems(2008)]，等待較完整工作完成後一起發表。

### **B. 漲落對自組裝系統形成過程的影響:**

#### 研究目的、方法、文獻

跟生物系統中的 lipid bilayers, micelle, 及 liposome 類似，在適當的濃度及溫度下自組裝單層膜(self assembled monolayer, SAM)分子可自動形成有序層狀結構。這類結構可用傳統的液相沉積法(liquid phase deposition)或蒸氣沉積法(molecular vapor deposition)完成，通過化學鍵牢固地吸附在固體基板上，並藉著分子間凡得瓦力、氫鍵聚集結合而形成有次序的、緊密的單分子層。藉基質修飾 (surface modification)後形成具有官能基 (functional group)的表面，提供製作特定生物晶片的材料。其中蒸氣沉積法裏頭的成長過程包含了 diffusion 及 reaction 兩項，這種過程理論上可由 Fisher's equation  $d\rho/dt = D\nabla^2\rho + k_1\rho - k_2\rho^2$  來描述，其中  $\rho(x,t)$  代表在  $x$  區域已和基板鍵結分子的平均濃度[F.Sagues, et al, Rev.Mod.Phys.79,829(2007)]。這條方程的解是一個以固定波形，向擴散方向前進的孤粒子波。然而最近的 SAM 實驗發現這種波的波前寬度  $w$  會隨著反應時間變寬[J.F. Douglas, et al, PNAS, 104, 10324 (2007)]，暗示著造成孤粒子波的微觀機制有著不可忽略的漲落。此項實驗發現與多年來理論猜測相吻合，它告訴我們 Fisher equation 這條宏觀的平均方程不適合描述如 SAM 這種微觀系統的成長過程。然而我們可以從 Langevin equation 出發，加入 Kardar-Parisi-Zhang 的隨機作用力理論 [M. Kardar, et al, PRL, 56, 889 (1986)]，SAM 孤粒子波的  $w$  變寬現象照道理就可用移動座標  $(x - ct)/t^\beta$  中的重整化群指數  $\beta$  來描述，亦即  $\beta$  反應著孤粒子波平均速度的漲落。最近 Moro 使用以上的 KPZ 理論，用數值模擬確實得到  $\beta$  的理論值與反應係數  $k_1$  及  $k_2$  的關聯[E. Moro, PRL, 87, 238303 (2001)]。但是 2007 年 Douglas 的實驗發現量得的  $\beta$  和 Moro 理論算出的  $\beta$  有些差距 [J.F. Douglas, et al, PNAS, 104, 10324 (2007)]。漲落對這類自組裝系統形成過程的影響是本子計劃的關切重點。

## 結果與討論

我們已能夠從某些微觀的分子吸附機制推導出宏觀的廣義 Fisher equation， $d\rho/dt = D\nabla^2\rho + k_1\rho^m - k_2\rho^n$  (其中的 m 及 n 不再一定是 1 及 2)，它的 soliton 解在非熱力學極限下的 front 寬度漲落也可得知，此 soliton 解可視為趨向平衡的 pathway。為了解這類趨向平衡的過程，我們在 Ising lattice 上建構了一個類似的趨向平衡的 front propagation model，它有著類似 Fisher equation 的 solution。我們已完成描述此 model 的 Mathematica 程式，然而為了觀察 front 長時間下會不會趨向一個穩定形狀，在 PC 上此程式常算到 out of memory，目前正在改寫到更有效率的程式語言，完成後將有許多現象及問題要和傳統的 Fisher equation 比較。

### C. 漲落對生物馬達動態行為的影響:

#### 研究目的、方法、文獻

對於一個微小生物系統，人們通常於其行為過程中選取幾個較穩定的 conformations，藉由探討這幾個構型濃度的 kinetic 方程，來了解該生物系統的動態行為，離子泵浦(ion pump)及離子通道(ion channel)行為的研究就是一個典型的例子。ASIC (acid-sensing ion channel)是一類可以由酸鹼控制的重要離子通道，最近它的結構及電生理行為[J.Jasti, Nature,449,316(2007)],[J. Yagi, Circ. Res.,99,501(2006)]陸續被研究出來。其中電生理的曲線暗示著，在酸鹼變化時此離子通道在不同 conformations 的 population 走的是一個循環路徑。我們對這個循環系統的傳輸效率感興趣，亦即以何種波形、頻率、振幅來調控酸鹼值時該離子通道的傳輸效率最高；躁聲，漲落對傳輸效率的影響，有沒有隨機共振效應。此外，多重抗藥性泵浦(multi-drug efflux pumps)是種導致癌細胞抗藥的關鍵蛋白質[e.g., E.M. Hearn, Nature,458,367(2009)]，它的運作也是個循環系統。假如它如鈉鉀離子泵浦一樣會對電場反應，它在不同波形、頻率、振幅的電場下傳輸效率如何是另一個我們想要探討的問題。

#### 結果與討論

我們已建構出初略的 ASIC 離子通道 free energy space，它對酸鹼的變化有著和實驗相符的離子傳輸曲線，目前正在微調參數使得相對應的 rate constants 和氫離子濃度有著一般的線性關係(雖然 in general 線性非必然)。在週期的 pH 變化下，以上初略的 ASIC model 已出現離子傳輸現象，隨後將開始測不同條件下的傳輸效率及和漲落的關係。

#### D. 漲落對能量轉換效率的影響:

##### 研究目的、方法、文獻

生命是個開放、有能量進出的非平衡系統。在總體反應自由能  $G$  下降的趨勢下，local system 的  $G$  可以是上升的，此時 local system 會有被作功的現象，例如離子的細胞跨膜輸送(active transport)及 myosin head 的行走。假使系統的大小是在奈米尺度如 myosins，它的 conformation 會有可觀的漲落，系統停在某種宏觀態只是出現在該宏觀態的機率大，因此要讓系統在兩個態間變化所需做的功也會是個機率分佈。如果環境對這種遠離平衡、漲落大的系統做不可逆過程的功，兩個宏觀態間的自由能差  $\Delta G$  不再會直接等於作功的量  $w$ ，而是由 Jarzynski 等式決定： $\exp(\Delta G/kT) = \langle \exp(w/kT) \rangle$ ，其中的  $k$  為 Boltzmann 常數， $T$  為溫度， $\langle . \rangle$  為多次實驗的平均[C, Jarzynski, PRE 56, 5018 (1997)]。在過去數年此等式已獲得許多實驗的支持，拉 DNA、RNA、polymers 即為常見的例子[G.Lee, Nature, 440, 246 (2006) and references therein]。Jarzynski 等式的原始公式是在無限大的熱庫包圍下的結果，假如熱庫是有限大，Jarzynski 等式要如何改變是個我們感興趣的問題。另外，作功的效率決定於過程的不可逆程度，當過程太快系統容易瞬間產生過量的局部動能而被週遭環境(如水)帶走(能量分段釋放成為解釋生物馬達高效率的一種原因[Oster & Wang 2000])。在微觀系統能量轉換效率和作功速度間的關係是另一個我們感到興趣的問題，例如(i) polymer 以彈簧和少數相串的水分子及牆壁耦合，移動的牆壁對 polymer 作功。(ii) 水分子固定在簡諧振子晶格上，polymer 跟水分子耦合，外力藉由對水分子作功間接將能量傳給 polymer。(iii) polymer 跟真實水分子耦合，光箱對 polymer 作功，polymer 對水作功。在這些系統中水分子的數量，運動維度及外力作功的快慢是變數，觀察重點為這些環境下的 Jarzynski 等式及能量轉換過程(重新分配過程)的效率。

##### 結果與討論

Polymer 在水中被光箱拉的 molecular dynamics 模擬已完成，結果成功驗證了 Jarzynski 等式，成果收集於學生碩士論文[謝宏慶 Energy Transduction in Microscopic Systems(2008)]。目前正在了解用 Jarzynski 等式和用 WHAM (weighted histogram analysis method)計算 free energy 的效率及優劣，暑假開始後將在真實的 protein 上測試。

### (三) 計畫成果自評

#### 研究內容與原計畫相符程度

以上 A,B,C,D 四子計畫方向幾乎完全依原規劃進行中。B,C 有新系統加入，D 有新方法加入。

#### 達成預期目標情況

和原計畫相近，A 稍落後，因學生畢業當兵，六月退伍後會回來當助理繼續完成。

#### 研究成果之學術或應用價值

目前 A,B,C 成果都值得成為發表論文的一部分，D 成果雖驗證了一個理論，但只能算是研究真正問題前的成功測試，還沒到可發表的地步。

#### 主要發現

分列於上述的四子計畫內。

#### 其他有關價值綜合評估

四子計畫分別由不同學生職行，每週定期的共同討論，同學們漸漸培養出自己的專長，並以自己的專長協助彼此，此計畫大大提升我們研究群在非平衡統計力學及生物物理問題的認識及研究實力。

### (四) 參考文獻

列於(二)報告內容中。

### (五) 出席國際會議心得報告 (發表之論文)

見附件。