

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：2010年08月01日至2011年07月31日

執行機構及系所：交大物理所

計畫主持人：張正宏

共同主持人：

計畫參與人員：黃邦杰，蔡政展，鄧德明，謝宏慶，李宜芳，呂易達，張朝昇，鄭翌村，翁瑞辰。

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

本計畫除繳交成果報告外，另須繳交以下出國心得報告：

赴國外出差或研習心得報告

赴大陸地區出差或研習心得報告

出席國際學術會議心得報告

國際合作研究計畫國外研究報告

處理方式：除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

中華民國 100 年 9 月 1 日

目錄

中英文摘要與關鍵詞	2
報告內容	3.
前言、研究目的	3.
文獻探討，研究方法，及成果結論	4.
子計劃 A	4.
子計劃 B	5.
子計劃 C	6.
子計劃 D	7.
計畫成果自評	8.
出席國際學術會議心得報告	10.

中英文摘要關鍵詞

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) 非均勻離子通道分佈下的神經訊號傳輸。
- (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) 外噪聲對擁有大漲落態的生化網路的影響。
- (iv) 作功速率快慢對哈密頓系統中能量耗散的影響。

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 action potentials on neuron axons vary with the ion channel density nonuniformity.
- (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 extrinsic fluctuation affect general biochemical networks.
- (iv) how does the efficiency of doing work in small systems depend on the rate of energy supply.

Key words:

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

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。整個計劃包含以下四項子計劃。

A. 非均勻離子通道分佈下的神經訊號傳輸:

文獻

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)]，這個理論大致上成功地解釋了許多實驗上觀察到的訊號行為。然而隨著量測技術進步，訊號細部行為近來越來越受到檢視。例如 cortical 神經訊號啟動時，電位的陡升現象被歸因於離子通道交互作用[B.Naundorf, et al, Nature 440,1060(2006)]。在原始 HH 理論離子通道被假設為均勻分布，然而近來發現許多神經生理現象都跟離子通道密度及不均勻性有關[Lai et al, Nat. Rev. Neurosci. 7, 548 (2006)]。例如離子通道 cluster [N. Issa, et al, PNAS 91,7578 (1994)]，軸突，樹突，及髓鞘內通道的不均勻分佈造成的特定動作電位[Waxman, et al, Science 228,1502(1985)]。除以上 intrinsic 不均勻性，通道分佈也可在複雜的形成過程受外在環境影響而出現 extrinsic 的不均勻缺陷，如 tetrodotoxin 及 tetraethylammonium 阻塞鈉及鉀通道[H. C. Lai et al, Nat. Rev. Neurosci. 7, 548 (2006)]。本子計畫旨在探討在離子通道不均勻性對神經訊號的影響。

方法

我們使用 NEURON 程式計算 Hodgkin-Huxley model，根據不同離子通道分佈改變區域導電性，計算跨膜電壓動態系統在變化通道密度缺陷寬度及深度下的相圖及分岔(bifurcation)圖。

成果

We have successfully calculated the phase diagrams (Fig.1 and 2) of a variety of non-uniform channel densities. This channel nonuniformity affects the local neural excitability and causes several exotic behaviors unconventional to generic systems in solid state physics. They can extinguish, reflect, localize, rectify, or switch a traveling electric signal and generate multiple attractors leading to various bifurcations under defect shape variations.

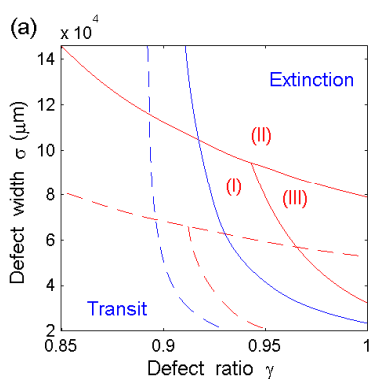


Fig. 1

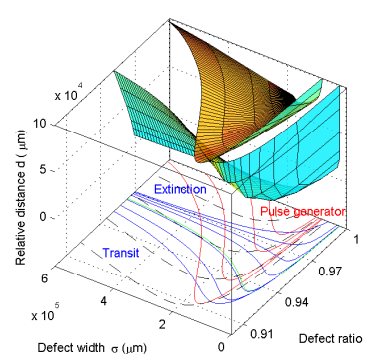
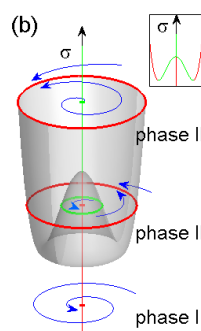


Fig. 2

結論

This subproject is finished faster than expected. We have submitted the manuscript for publication.

B. 漲落對自組裝系統形成過程的影響:

文獻:

自組裝單層膜(SAM)分子可自動形成有序層狀結構。這類結構可用蒸氣沉積法完成，因為它的成長過程包含了 diffusion 及 reaction 兩項，一般會用 Fisher's equation $dp/dt = DV^2\rho + k_1\rho - k_2\rho^2$ 來描述，其中 $\rho(x,t)$ 代表在 x 鍵結分子的平均濃度[F.Sagues, et al, Rev.Mod.Phys. 79,829(2007)]，這方程的解是個以固定波形擴散前進的孤粒子波。然而最近的 SAM 實驗發現這種波的波前寬度會隨反應時間變寬[J.F. Douglas, et al, PNAS, 104, 10324 (2007)]，這暗示著造成孤粒子波的微觀機制有著不可忽略的漲落，這是宏觀 Fisher equation 無法描述的。假如從 Langevin equation 出發，加入 KPZ 的隨機作用力理論 [M. Kardar, et al, PRL, 56, 889 (1986)]，原則上 SAM 孤粒子波寬度(平均速度的漲落)可由移動座標 $(x - ct) / t^\beta$ 中的重整化群指數 β 來描述。近來 Moro 使用 KPZ 理論，由數值模擬得到 β 的理論值與反應係數 k_1 及 k_2 的關聯[E. Moro, PRL, 87, 238303 (2001)]。但 2007 年 Douglas 實驗得到和 Moro 理論不同的 β [J.F. Douglas, et al, PNAS, 104, 10324 (2007)]。理論與實驗的聯結仍有段距離。

方法

本子計劃打算探討漲落對 SAM 形成過程的影響，理論部分從廣義的 Fisher equation 開始： $dp/dt = DV^2\rho + k_1\rho^m - k_2\rho^n$ ，該 equation 的 $k_2\rho^n$ 項部分反應了鍵結濃度 ρ 的成長受基板上已鍵結分子飽和度壓抑的程度。不同的環境會有不同的壓抑程度，我們已推導出一些 m 及 n 的平均速度及速度漲落寬度的解析解。實驗工作在國家奈米實驗室(NDL)進行，在一些分子(如 m-F8H2)上我們已得到部分波前寬的潰散速率及重整化群指數 β 。相關的理論問題為 lattice 上 spin wave 的 propagation，我們已得到部分 simulation 的結果。

成果

This subproject stopped at some stage, partly because experimentally NDL changed its center mission after a new director takes up his post. Moreover, the student working on this subproject was too busy in his family events. However, we continue the study in two other related topics including (i) stochastic resonance on spin lattices (as the energy profile for the 2-dipole case in Fig. 3) and (ii) EY spin relaxation in a quasi-1-dim system (which confirms experimental findings as in Fig. 4).

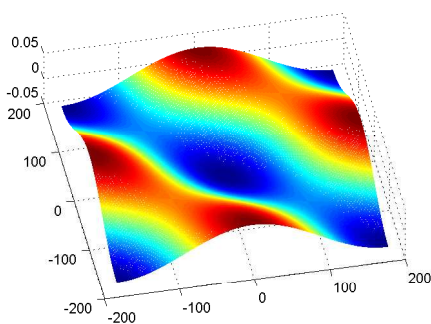


Fig.3

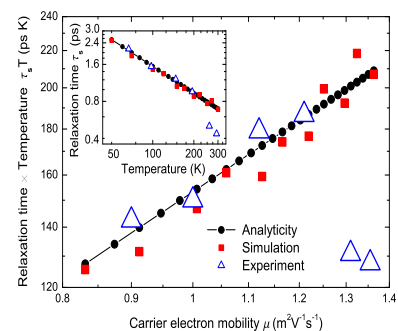


Fig. 4

結論

We have finished (ii) and submitted it. We have numerically observed stochastic resonance in (i) and are deriving a formula to explain the signal-to-noise ratio generated by the second passage in Fig.3.

C. 漲落對生物大分子動態行為的影響:

文獻:

對於一個生物大分子，人們通常選取幾個相較穩定的構型(conformations)，藉由探討這幾個構型濃度的 kinetic 方程，來了解該分子的動態行為。kinetic 方程是個宏觀平均理論，該方程描述的是大量生物分子的平均行為。然而這類大分子屬於大漲落的微小系統，對這類漲落問題前美國衛生研究院(NIH)研究員 Y.D. Chen 早期有一系列的貢獻[PNAS 82, 3654(1985)]，相關理論已被用來解釋一些生物系統[例如 F. Qin, Biophys.J.,87,1657, (2004)]，然而他們的研究侷限於內噪聲對生化網路的影響。最近 Bialek 等人探討大腸桿菌尋找食物的化學趨向性(chemotaxis)，估算 biological receptors 的物理量測極限[Bialek,PNAS 102(29),10040(2005)]，使用了一個 Langevin formalism，能夠描述 two-state kinetics 在外噪聲下的 state variance。Bialek 的 formalism 雖成功描述 receptor 量測 signal molecule 的不準度，然而僅限於可簡化成 two-state 的系統。

方法

在此子計畫，我們推廣 Bialek 的 Langevin formalism 到任何維度生化網路系統，研究在外噪聲下網路各 state 的 variance，計算白噪聲與不同色噪聲下的 variance，探討在不同 kinetic model 選取下的 variances，以及在兩個動態行為不可區分網路的 variance 大小比較。

成果

We have successfully derived a Langevin formalism (see Eq.(11) below) for general networks under extrinsic noises. This equation enables us to determine the variances (fluctuations) of general biochemical networks. Based on this formalism we have calculated the variances of all dynamically equivalent networks. On the example of biological receptors, we compare the measurement uncertainty estimated from different hierarchies of selected kinetic models for such large biological molecules.

$$\frac{d\delta\mathbf{N}}{dt} = \mathbf{M}\delta\mathbf{N} + \delta\mathbf{F}, \quad (11)$$

where $\delta\mathbf{N} = [\delta n_1, \delta n_2, \dots, \delta n_m]^\dagger$, the diagonal term $\mathbf{M}_{ii} = -\sum_j \bar{k}_{ij}$ is the sum of the outflow from i to all possible j , the off-diagonal term $\mathbf{M}_{ji} = \bar{k}_{ji}$ denotes the inflow from all possible j into i , and $\delta\mathbf{F}_{ij} = (k_B T)^{-1} \sum_j n_i \bar{k}_{ij} \delta E_{ij} - n_j \bar{k}_{ji} \delta E_{ji}$, where E_{ij} is the activation energy from state i to state j and δE_{ji} is its fluctuation. For an m -state network with p connected pairs, $\delta\mathbf{F}$ and $\delta\mathbf{N}$ are p - and m -dimensional, respectively. Due

結論

The theoretical proof has been almost complete. We are summarizing the results as a preprint.

D. 漲落對能量轉換效率的影響:

文獻:

在熱力學裏，系統有某種宏觀態只是因為出現在該宏觀態的機率大，因此要讓系統在兩個宏觀態間變化所需做的功是個機率分佈。如果環境對一個遠離熱力學極限、漲落大的小系統做不可逆的功，兩個宏觀態間的自由能差 ΔG 不會直接等於某次作功的量 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]。近來這類聚合物在 confined space 的行為受到很大關注，在這種環境裏 entropy 在 ΔG 中佔有重要貢獻。然而過去對 polymer entropy 的理論估算停留在 diffusion approximation [Edwards and Freed, J. Phys. A: Gen. Phys. 2, 145 (1969)]，它適用於 confined space 遠大於 persistent length 的環境，而不能用來計算一般狹隘空間的 entropic force。因此 confined polymer 的作功問題只能做 simulation，在 entropic force 不可忽略的系統似乎沒有詳細理論可供比對。

方法

我們以 non-self-avoiding polymer 出發，推導了一個可 exactly 計算出 confined 空間 entropic force 的公式。其地位如教科書 ideal gas 施在汽缸活塞的 entropic force 經典公式。有了 entropy 可直接求得 confined polymer 的 ΔG 。以一個作功將 polymer 拖入狹隘通道的例子，我們將理論計算得到的 ΔG 和 molecular dynamics 模擬結果以及 Jarzynski equality 計算結果比對，交互印證。

成果

Based on our theoretical formula for the entropic force of non-self-avoiding polymers, we are able to calculate the work done on pulling a polymer through a narrow channel. This theoretical method gives a result precisely confirming that obtained from our molecular simulation (Fig. 5). Furthermore, this formula is used to calculate the polymer entropic force exerted on a cylinder piston, which is compared with the conventionally discussed entropic force of an ideal gas (Fig. 6).

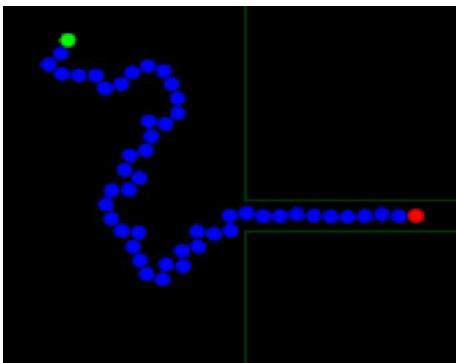


Fig. 5

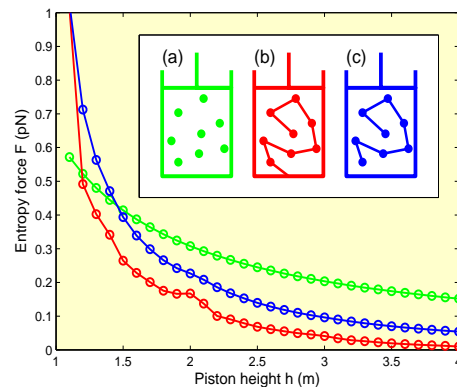


Fig. 6

結論

We are collecting more results about entropic forces on soft boundaries for a preprint.

國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

- 達成目標 90%
 未達成目標（請說明，以 100 字為限）
 實驗失敗
 因故實驗中斷
 其他原因

說明：

四子計畫(A, B, C, D)中

A 比預期快完成，成果已 submitted。

B 因實驗單位改組及學生休學而修改方向，新方向部分成果已 submitted。

C 如預期，正在寫論文。

D 深究數值跟理論微小差距，耗掉比預期多的時間，完成 80% 成果。

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：(以 100 字為限)

兩篇 papers 已 submitted，另兩篇正在撰寫。

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以500字為限）

子計畫 A 系統地計算離子通道不均勻性對神經訊號造成的影響，成果是一維軟物質裏罕見的缺陷對傳輸影響的探討，有別於凝態物理過去的長期研究。此成果一方面提供操控這類特殊材料的知識，另一方面對廣泛可激系統如何受缺陷影響提供少見的例子。

子計畫 B 的 dipole 隨機共振結果可用來設計弱電與磁的偵測系統，另外或許可以解釋動物在方向性上的靈敏偵測能力。在 spin relaxation 的研究，我們成功發展一套理論，解釋了實驗上的 EY spin relaxation。

子計畫 C 研究微觀生化網路漲落，有別於過去大量對內噪聲的探討，我們成功推導了一個 Langevin 型公式，exactly 描述外噪聲的影響。這成果不但使得網路漲落的研究更為完整，而且讓我們知道選取不同複雜程度 kinetic model 將使得漲落被高估或低估。

子計畫 D 在 confined polymer 的研究讓我們推導出一個可 exactly 計算 entropic force 的公式。在 confined polymer 的研究受到大量關注的當今，此公式相形重要，由它計算出的 entropic force 之於 non-self-avoiding polymer 的角色有如教科書中 ideal gas 的 entropic force 經典公式。

國科會補助專題研究計畫項下出席國際學術會議心得報告

日期：2011年08月20日

計畫編號	NSC 97-2112-M-009-008-MY3		
計畫名稱	漲落與微小生物系統		
出國人員姓名	張正宏	服務機構及職稱	交大物理所
會議時間	2011年7月12日 至 2011年7月16日	會議地點	Toronto, Canada
會議名稱	(中文)第21屆國際噪聲及漲落會議 (英文) 21st International Conference on Noise and Fluctuations		
發表論文題目	(中文) 無序漲落趨動的單向旋轉 (英文) Unidirectional rotation driven by random fluctuations		

一、參加會議經過

二、與會心得

五、攜回資料名稱及內容

I attended the 4 days conference “21st International Conference on Noise and Fluctuations” during 12-16 June this summer. The topics discussed in this conference range over all recent important issues in noises and fluctuations, including theory of noise fluctuations (like stochastic processes, classical, semi-classical, and quantum theory, chaos, random walk, and stochastic resonance), noise and fluctuations in material, semiconductor, electronic device, photonic device, mesoscopic conductor, circuits system, far-from-equilibrium systems, financial systems, biological systems, as well as modeling, simulation, and measurement techniques. Several topics are related to problems studied in our group and some interesting talks are close to our recent works. In the following I highlighted two most related topics.

(1) Dr. Tetsuya J. Kobayashi from Tokyo university presented “Bayesian information decoding by a cell”. Bayesian theory is a powerful tool for predicting likelihood of an event, which can widely applied to very broad disciplines. Dr. Kobayashi used this theory to study biological signaling. He emphasized

that information processing of externally introduced signals is a basic task of signal transduction pathways and genetic regulatory networks in a cell. Because of the presence of intrinsic and extrinsic noise inside and outside of a cell, such a pathway has to be robust to noise that undermines information contained in the signals. Even though molecular details of the pathways have been clarified experimentally, we still do not know what kind of intracellular reactions are relevant to the robust information processing to noise. In his presentation, he firstly derived an optimal information decoding dynamics by employing the theory of Bayesian decoding. Then, he demonstrated that this optimal decoding kinetics can be implemented by an aPadP cycle. Dynamical properties of that cycle was also be revealed from the bifurcation viewpoint. Moreover, he investigated efficiency of information decoding by several intercellular reactions including the aPadP cycle.

(2) David M. Holloway (British Columbia Institute of Technology) and Alexander V. Spirov (State University of New York at Stony Brook) presented “Gene expression noise in embryonic spatial patterning -- reliable formation of the head-to-tail axis in the fruit fly”. They used fruit flies as a model for understanding the genetic regulation involved in specifying the complex body plans of higher animals. The head-to-tail (anterior-posterior) axis of the fly is established in the first hours of development. Maternally supplied factors form concentration gradients which direct embryonic (zygotic) genes where to be activated to express proteins. These protein patterns specify the positions and cell types of the body’s tissues. Comparing between embryos, recent research has shown that the zygotic gene products are much more precisely positioned than the maternal gradients, indicating an embryonic error reduction mechanism. Within embryos, there is the additional aspect that DNA and mRNA operate at very low copy number, and the associated high relative noise has the potential to strongly affect protein expression patterns. In recent work, the authors have focused on the noise aspects of positional specification within individual embryos. They simulated activation of *hunchback* (*hb*), a primary target of the maternal Bicoid (Bcd) protein gradient, which forms an expression pattern dividing the embryo into anterior and posterior halves. By using a master equation, they simulated the stochastic dynamics of *hb* regulation, using the known details of the *hb* promoter, the region of DNA responsible for transcribing *hb* mRNA. The model was then solved stochastically to predict the noise output in different experiments.

Besides these two works, other interesting issues related to our group study include “Solutions of nonlinear stochastic differential equations with $1/f$ noise power spectrum” presented by B. Kaulakys et al, “Stochastic Resonance with Group Chase and Escape” presented by A. Kamimura, et al, “Thermal Noise driven Heat Engines” presented by L.B. Kish, “Time dependent statistical thermodynamic properties of disordered solids” presented by M. Ochiai, “The Limit Distributions of Growth Rate Fluctuation of Complex Systems” presented by Hideki Takayasu, “Ghost stochastic resonance in the model of neural auditory system”, presented by Y.V. Ushakov, “Noise and Fluctuations in Human Physiology: Anomalous Statistics in Health and Diseases” presented by Y. Yamamoto.