

國立交通大學
物理研究所
碩士論文

生物受器上的量測不準度

Measurement Uncertainty in Biological Receptor



研究生：呂易達

指導教授：張正宏 副教授

中華民國一百年七月

生物受器上的量測不準度

Measurement Uncertainty in Biological Receptor

研究生：呂易達

Student : Yi-Ta Lu


指導教授：張正宏

Advisor : Cheng-Hung Chang

國立交通大學

物理研究所

碩士論文

The logo of National Chiao Tung University is a circular emblem. It features a gear-like outer border. Inside, there are stylized representations of a book, a microscope, and a test tube. The letters 'ES' and 'A' are prominently displayed in the center. Below the emblem, the text reads: 'A Thesis', 'Submitted to Institute of Physics', 'College of Science', 'National Chiao Tung University', 'In partial Fulfillment of the Requirements', 'for the Degree of', 'Master', 'in', 'Physics'.

A Thesis
Submitted to Institute of Physics
College of Science
National Chiao Tung University
In partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of
Master
in
Physics

July 2011

Hsinchu, Taiwan, Republic of China

中華民國一百年七月

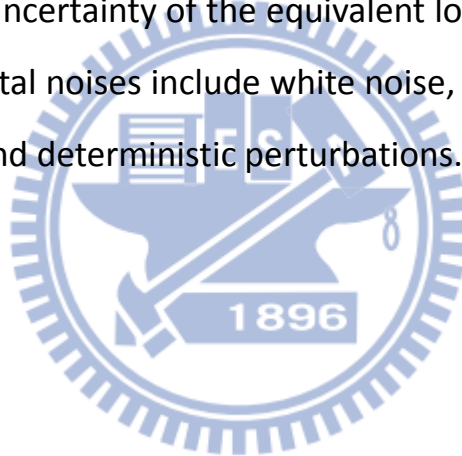
中文摘要

生物大分子無時無刻處在外界環境的擾動下，如熱擾動及雜訊。假如此分子有多個狀態，在達到平衡時，處在各狀態的比例是個機率分布。在此我們研究多階(狀態)系統在外噪聲干擾下，此比例偏離最大機率的變異數(variance)，假如這個大分子是細胞膜上偵測訊號分子的受器，此 variance 即為受器的量測不準度。本文推導多階系統的量測不準度，並跟慣用的等效低階模型的不準度做比較，討論的環境擾動包括白噪聲、不同相關函數的色噪聲，以及 deterministic 的微擾。



Abstract

Biological molecule is perturbed by the external environment at all time, such as thermal fluctuation and noise. If the molecule has multiple states, the proportion of these states is a probability distribution when the system reaches equilibrium. Here we discuss the variance of the probability distribution of the multi-state system under external noise, and if the biological molecule is just the receptor on the membrane, the variance is the measurement uncertainty of the receptor. We derive the measurement uncertainty of multi-state system, and compare with the uncertainty of the equivalent lower-state model we used to use. The environmental noises include white noise, colored noise with varied correlation functions, and deterministic perturbations.



誌謝

能夠完成「生物受器上的量測不準度」這篇論文，在整體人類的巨觀尺度上，僅僅是微乎其微的小成就，但是對於我渺小的個人而言，不只是碩士學位的完成，也讓我有機會對學術研究初窺堂奧，「雖然是全人類的一小步，卻是我個人的一大步。」我想，這全都歸功於父母、老師的栽培，以及學長和同學們的切磋幫忙。首先，感謝父母對我生活及精神上的默默支持，作我最強而有力的後盾和避風港，時時刻刻給我力量和溫暖。其次，感謝張正宏老師在碩士班兩年中，不厭其煩的給我研究上的指導，在提供想法之餘又給予充分的自主，猶如燈塔般引領我走出正確的方向。最後，也感謝鄧德明學長、謝宏慶學長每一次的討論和幫忙，你們的任何一點經驗都對我助益匪淺，另外還有物理所 98 級所有同學的照顧與陪伴，你們都是缺一不可的水手，才能讓我航向更遠的未來。



目錄

中文摘要	i
Abstract.....	ii
誌謝	iii
表目錄	v
圖目錄	v
Chapter1 緒論	1
1.1 引言	1
1.2 細胞膜上訊號分子受器的二階系統	2
Chapter2 白噪聲下的量測不準度	6
2.1 解二階系統的微分方程	6
2.2 動力學等效條件	9
2.3 三階系統的動力方程組	11
2.4 動力學等效條件下的比較	19
2.5 熱力學等效條件下的比較	21
Chapter3 色噪聲下的量測不準度	23
3.1 狀態 1 和狀態 3 一起震動	23
3.2 Exp 型式的相關函數	24
3.3 Sin 型式的漲落	26
Chapter4 結論與展望	29
附錄 A.....	31
參考資料.....	33

表目錄

表格 4-1	29
--------	----

圖目錄

Fig 1-1 細胞膜上受器及訊號分子的系統示意圖	2
Fig 0-2 二階系統在自由能面上的符號說明	6
Fig 0-3	9
Fig 0-4 「動力學等效」和「熱力學等效」的關係。	10
Fig 0-5 方塊 n_1 、 n_2 、 n_3 代表三個狀態， k_{ij} 為反應常數。	11
Fig 0-6 三階系統的自由能面	15
Fig 0-7 三階系統等效成二階系統	22
Fig A-1	31

Chapter1 緒論

1.1 引言

在生物系統中，某些重要的反應過程可能僅由非常小數量的分子所造成。最廣為人知的例子就是在 DNA 分子中基因的遺傳訊息，只要分子的結構改變，就有可能造成突變，影響人或動物的行為或外在結構。如果把時間的尺度縮得比較小一些，我們的眼睛之所以能看到物體，是由於一個視網膜色素的分子吸收到一個光子，而有些動物敏銳的嗅覺也是因為能夠接收到微小數量的氣味分子^[4]。然而，這些分子在微觀上也會受到不可避免的漲落(fluctuation)與噪聲(noise)影響，造成捕捉到的訊號分子濃度也有微觀上的誤差。在 William Bialek 和 Sima Setayeshgar 2005 年所寫的文章中，以細胞膜上接收訊號分子的受器(receptor)為對象，利用和描述布朗運動的朗之萬方程式(Langevin equation)類似的方法，計算了它們在受到環境噪聲(noise)的影響之下，捕捉到訊號分子濃度的準確度^[1]。

生物學中，一個擁有 m 個狀態的生物大分子，是指它的自由能面上有 m 個 local minimums，而經常看到兩個或三個狀態的生物分子(如離子通道、受器...)，其實是取其中最深的兩三個，或是將 m 個狀態中數個相同性質的狀態等效成最重要的兩或三個。在 Bialek 的文章裡研究的就是二階系統的濃度 variance，像這樣的二階系統對生物學家而言是個很一般而自然的簡化，但是它的 variance 跟簡化前多階系統的 variance 通常不會一樣，因此簡化過的系統將會高估或低估原本系統的量測不準度。本論文一方面推導描述 variance 的方程式到多階系統，另一方面以三階系統為例，在不同微擾下探討簡化前後的效應。

1.2 細胞膜上訊號分子受器的二階系統

William Bialek 和 Sima Setayeshgar 在 PNAS 的文章「Physical limits to biochemical signaling」中進行了以下推導^[1]。

首先，考慮一個由細胞膜上接收訊號分子的受器和其周圍的訊號分子所構成的系統，並分別以訊號分子接合和脫離作為系統的兩個狀態，而 n 代表訊號分子接合在受器上的比例或機率， $1-n$ 代表訊號分子脫離的比例或機率， k_+ 和 k_- 表示兩個方向的反應速率常數，但因為訊號分子在接合的過程中，碰撞的頻率會和溶質中分子濃度成正比，所以我們將 k_+ 乘上濃度 c 。以簡圖示意如下：

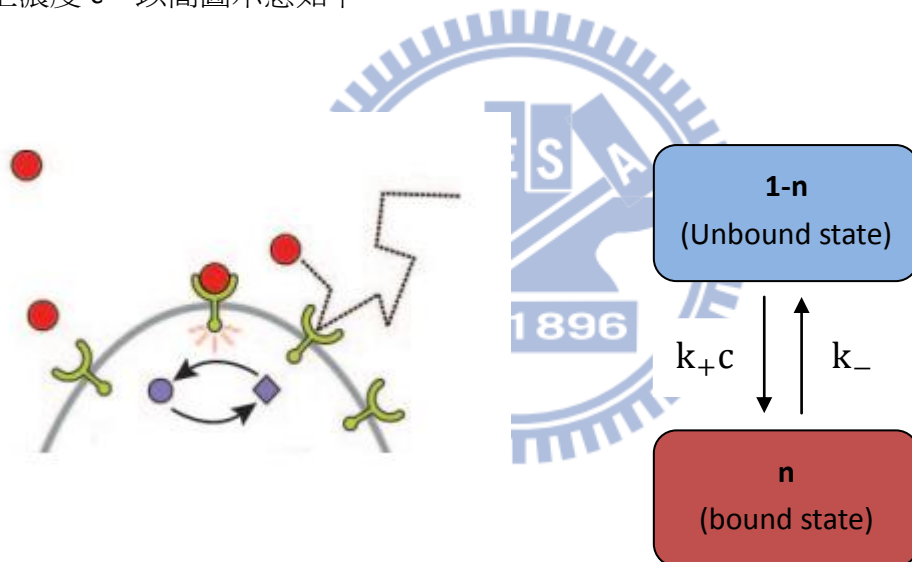


Fig 1-1 細胞膜上受器及訊號分子的系統示意圖

寫出系統的動力方程式

$$\frac{dn(t)}{dt} = k_+c[1 - n(t)] - k_-n(t)$$

1-1

以微觀的角度來看，當系統處在平衡時，仍然會受到微小的熱擾動，影響接合與脫離兩個狀態間的自由能差，造成濃度和反應速率常數也在平均值 \bar{n} 、 \bar{k}_+ 、 \bar{k}_- 附近小

幅度的震盪，因此我們可以將 $n(t)$ 、 k_+ 和 k_- 分別寫成 $\bar{n} + \delta n(t)$ 、 $\bar{k}_+ + \delta k_+(t)$ 和 $\bar{k}_- + \delta k_-(t)$ ，而 1-1 式就變成

$$\frac{d\bar{n} + \delta n(t)}{dt} = (\bar{k}_+ + \delta k_+(t))c[1 - (\bar{n} + \delta n(t))] - (\bar{k}_- + \delta k_-(t))(\bar{n} + \delta n(t))$$

由於 $\frac{d\bar{n}}{dt} = 0$ ，且細部平衡(detailed balance)的條件為 $\bar{k}_+c(1 - \bar{n}) = \bar{k}_-\bar{n}$ ，在忽略 δk 和 δn 相乘的二次項之後，可以得到

$$\frac{d\delta n(t)}{dt} = -(\bar{k}_+c + \bar{k}_-)\delta n(t) + c(1 - \bar{n})\delta k_+(t) - \bar{n}\delta k_-(t)$$

將附錄 A 所得到的 $\frac{\delta k_+}{\bar{k}_+} - \frac{\delta k_-}{\bar{k}_-} = \frac{\delta F}{k_B T}$ 代入上式：

$$\begin{aligned} \frac{d\delta n(t)}{dt} &= -(\bar{k}_+c + \bar{k}_-)\delta n(t) + \bar{k}_+c(1 - \bar{n}) \left[\frac{\delta k_+(t)}{\bar{k}_+} - \frac{\bar{n}}{\bar{k}_+c(1 - \bar{n})} \delta k_-(t) \right] \\ &= -(\bar{k}_+c + \bar{k}_-)\delta n(t) + \bar{k}_+c(1 - \bar{n}) \left[\frac{\delta k_+(t)}{\bar{k}_+} - \frac{\delta k_-(t)}{\bar{k}_-} \right] \\ &= -(\bar{k}_+c + \bar{k}_-)\delta n(t) + \bar{k}_+c(1 - \bar{n}) \frac{\delta F}{k_B T} \end{aligned}$$

其中 δF 為接合與脫離兩個狀態間，自由能差的變化。

移項整理之後即為

$$\frac{k_B T}{\bar{k}_+c(1 - \bar{n})} \frac{d\delta n(t)}{dt} + \frac{k_B T(\bar{k}_+c + \bar{k}_-)}{\bar{k}_+c(1 - \bar{n})} \delta n(t) = \delta F$$

1-2

此式非常類似描述一個布朗粒子以彈簧連接、浸泡在液體中運動的位置函數的朗之萬方程式(Langevin equation)

$$\gamma \frac{dX(t)}{dt} + \kappa X(t) = f(t)$$

其中 γ 為阻力常數， κ 為彈力常數。 $f(t)$ 為布朗粒子在溶液中所遭遇的外力，它滿足漲

落耗散定理[2] (fluctuation-dissipation theorem)

$$\langle f(t)f(t + \tau) \rangle = 2k_B T\gamma\delta(\tau)$$

1-3

其中 k_B 為波茲曼常數(Boltzmann constant)， T 為絕對溫度。

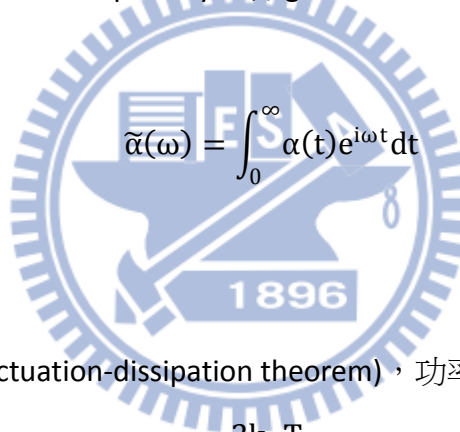
一般性地說，我們可以寫下廣義座標 $X(t)$ 相對於外力 $F(t)$ 的線性響應函數(linear response function)

$$X(t) = \int_0^{\infty} \alpha(t')F(t-t')dt'$$

並定義 $\alpha(t)$ 為 generalized susceptibility。將 generalized susceptibility 作傅立葉轉換後可得

$$\tilde{\alpha}(\omega) = \int_0^{\infty} \alpha(t)e^{i\omega t} dt$$

且 $\tilde{X}(\omega) = \tilde{\alpha}(\omega)\tilde{F}(\omega)$ 。



而由漲落耗散定理(fluctuation-dissipation theorem)，功率譜(power spectrum)為^[2]

$$S_X(\omega) = \frac{2k_B T}{\omega} \text{Im}[\tilde{\alpha}(\omega)]$$

我們可以将 $\delta n(t)$ 、 $\delta F(t)$ 做傅立葉轉換之後代入 1-2 式：

$$\left[-i\omega \frac{k_B T}{\bar{k}_+ c(1 - \bar{n})} + \frac{k_B T(\bar{k}_+ c + \bar{k}_-)}{\bar{k}_+ c(1 - \bar{n})} \right] \delta n(t) = \delta F(t)$$

得到生物受器系統的 generalized susceptibility

$$\tilde{\alpha}(\omega) = \frac{\delta \tilde{n}(\omega)}{\delta \tilde{F}(\omega)} = \frac{1}{k_B T} \frac{\bar{k}_+ c(1 - \bar{n})}{-i\omega + (\bar{k}_+ c + \bar{k}_-)}$$

而 $\delta n(t)$ 的功率譜(power spectrum)

$$\begin{aligned}
S_n(\omega) &= \frac{2k_B T}{\omega} \text{Im}[\tilde{\alpha}(\omega)] = \frac{2k_B T}{\omega} \text{Im} \left[\frac{\delta \tilde{n}(\omega)}{\delta \tilde{F}(\omega)} \right] = \frac{2k_B T}{\omega} \text{Im} \left[\frac{1}{k_B T} \frac{\bar{k}_+ c(1 - \bar{n})}{-i\omega + (\bar{k}_+ c + \bar{k}_-)} \right] \\
&= \frac{2\bar{k}_+ c(1 - \bar{n})}{\omega^2 + (\bar{k}_+ c + \bar{k}_-)^2} = \langle \delta n^2 \rangle \frac{2\tau_c}{1 + (\omega\tau_c)^2}
\end{aligned}$$

最後一個等式是因為

$$\tau_c = \frac{1}{\bar{k}_+ c + \bar{k}_-}$$

以及

$$\langle \delta n^2 \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{d\omega}{2\pi} S_n(\omega) = k_B T \frac{\delta \tilde{n}(\omega)}{\delta \tilde{F}(\omega)}_{\omega=0} = \frac{\bar{k}_+ c(1 - \bar{n})}{\bar{k}_+ c + \bar{k}_-} = \bar{n}(1 - \bar{n})$$

1-4

(詳細過程可見參考資料^[2])



Chapter2 白噪聲下的量測不準度

2.1 解二階系統的微分方程

爲了方便後續的推廣，我們改變了原論文中的一些設定。首先將前一章兩狀態間自由能差 F 的漲落 δF ，以接合態到脫離態及脫離態到接合態的活化能 E_- 、 E_+ 的漲落相減取代(即 $\delta E_-(t) - \delta E_+(t)$)，如以下示意圖。

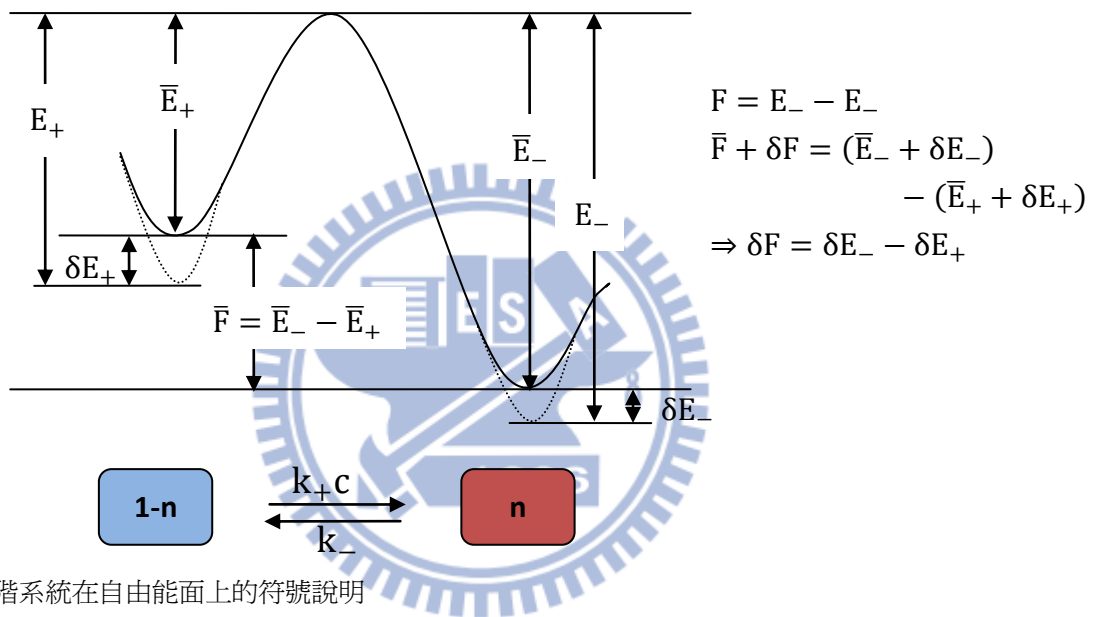


Fig 2-1 二階系統在自由能面上的符號說明

其次，令 $\langle \delta F(t) \delta F(t') \rangle = c_0 \delta(t - t')$ 。在一般 Langevin equation 中所描述的布朗粒子 (Brownian particle)，由於能量均分定理(equipartition theorem)，隨機力 δF 滿足漲落耗散定理(Fluctuation-Dissipation theorem) $\langle \delta F(t) \delta F(t') \rangle = c_0 \delta(t - t')$ ，其中隨機力的強度和阻力常數的關係爲^[2]

$$c_0 = 2k_B T \gamma$$

但是生物受器 $\delta n(t)$ 的方程式(1-2 式)是描述一個不同物理量，能量均分定理不存在，然而 Bialek 仍假設自由能的隨機震盪有 $c_0 = 2k_B T \gamma$ 的關係，自然是比較有討論空間。因此我們保留 c_0 不同的可能性作爲隨機力的強度進行後續推導，而不寫成

$$c_0 = 2k_B T \gamma。$$

以下，我們以解微分方程的方式，一樣也可以解出和 1-4 式相同的變異數(variance)。

原方程式 1-2 為

$$\frac{k_B T}{\bar{k}_+ c(1-\bar{n})} \frac{d\delta n}{dt} + \frac{k_B T(\bar{k}_+ c + \bar{k}_-)}{\bar{k}_+ c(1-\bar{n})} \delta n = \delta E_-(t) - \delta E_+(t)$$

2-1

可以寫為如下形式：

$$\gamma \frac{d\delta n}{dt} + \kappa \delta n = \delta E_-(t) - \delta E_+(t)$$

2-2

其中 $\kappa = \frac{k_B T(\bar{k}_+ c + \bar{k}_-)}{\bar{k}_+ c(1-\bar{n})}$ ， $\gamma = \frac{k_B T}{\bar{k}_+ c(1-\bar{n})}$ ，且 δE_+ 滿足

$$\begin{aligned} & \langle (\delta E_-(t) - \delta E_+(t))(\delta E_-(t') - \delta E_+(t')) \rangle \\ &= \langle \delta E_-(t)\delta E_-(t') \rangle + \langle \delta E_+(t)\delta E_+(t') \rangle - \langle \delta E_-(t)\delta E_+(t') \rangle \\ & \quad - \langle \delta E_+(t)\delta E_-(t') \rangle = c_0 \delta(t-t') \end{aligned}$$

在這裡我們假設不同狀態的活化能(activation energy)變化之間沒有相關(correlation)，

而同狀態的活化能(activation energy)變化在相同時間才有相關(correlation)，且

$\langle \delta E_-(t)\delta E_-(t') \rangle$ 及 $\langle \delta E_+(t)\delta E_+(t') \rangle$ 皆為 $\frac{c_0}{2} \delta(t-t')$ 。

已知方程式 2-2 有解

$$\delta n(t) = e^{-\frac{\kappa}{\gamma}t} \int_0^t e^{\frac{\kappa}{\gamma}t'} \frac{\delta E_-(t') - \delta E_+(t')}{\gamma} dt'$$

$$\begin{aligned} \langle \delta n^2(t) \rangle &= e^{-\frac{2\kappa}{\gamma}t} \int_0^t \int_0^t e^{\frac{\kappa}{\gamma}(t'+t'')} \frac{\langle (\delta E_-(t') - \delta E_+(t'))(\delta E_-(t'') - \delta E_+(t'')) \rangle}{\gamma^2} dt' dt'' \\ &= e^{-\frac{2\kappa}{\gamma}t} \int_0^t e^{\frac{\kappa}{\gamma}2t'} \frac{c_0}{\gamma^2} dt' = \frac{c_0}{2\kappa\gamma} \left(1 - e^{-\frac{2\kappa}{\gamma}t}\right) \end{aligned}$$

在 $t \rightarrow \infty$ 時，系統趨近於平衡， $\langle \delta n^2 \rangle = \frac{c_0}{2\kappa\gamma} = \frac{c_0}{2(k_B T)^2} \frac{[\bar{k}_+ c(1-\bar{n})]^2}{\bar{k}_+ c + \bar{k}_-}$ 。

值得注意的是，如果我們根據 1-3 式，讓 $c_0 = 2k_B T\gamma$ ，則 $\langle \delta n^2 \rangle = \frac{\bar{k}_+ c(1-\bar{n})}{\bar{k}_+ c + \bar{k}_-} = \bar{n}(1 - \bar{n})$ ，

即和 1-4 式的結果一致。



2.2 動力學等效條件

在討論三階系統之前，先讓我們來談談等效條件。考慮如下圖兩個系統：

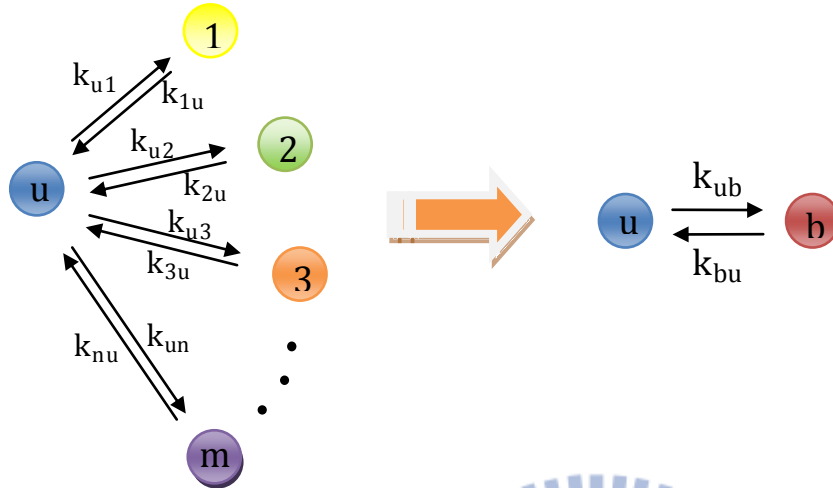


Fig 2-2

我們用以下兩個方程組分別描述上圖左右兩個系統的動力行為：

$$\begin{cases} \frac{dn_u}{dt} = -\left(\sum_{i=1}^m k_{ui}\right) n_u + \sum_{i=1}^m k_{iu} n_i \\ \frac{d(\sum_{i=1}^m n_i)}{dt} = \left(\sum_{i=1}^m k_{ui}\right) n_u - \sum_{i=1}^m k_{iu} n_i \end{cases}$$

2-4

及

$$\begin{cases} \frac{dn_u}{dt} = -k_{ub} n_u + k_{bu} n_b \\ \frac{dn_b}{dt} = k_{ub} n_u - k_{bu} n_b \end{cases}$$

2-5

如果要讓左右兩個系統在動力行為上完全等效的話，我們可以取 $\sum_{i=1}^m k_{ui} = k_{ub}$ ，

$k_{iu} = k_{bu}$ ，且 $\sum_{i=1}^m n_i = n_b$ ，則 2-4 式可寫為

$$\begin{cases} \frac{dn_u}{dt} = -\left(\sum_{i=1}^m k_{ui}\right) n_u + \sum_{i=1}^m k_{iu} n_i = -k_{ub} n_u + k_{bu} \sum_{i=1}^m n_i \\ \frac{d(\sum_{i=1}^m n_i)}{dt} = \left(\sum_{i=1}^m k_{ui}\right) n_u - \sum_{i=1}^m k_{iu} n_i = k_{ub} n_u - k_{bu} \sum_{i=1}^m n_i \end{cases}$$

即

$$\begin{cases} \frac{dn_u}{dt} = -k_{ub} n_u + k_{bu} n_b \\ \frac{dn_b}{dt} = k_{ub} n_u - k_{bu} n_b \end{cases}$$

因此，當兩個系統的速率常數符合 $\sum_{i=1}^m k_{ui} = k_{ub}$ 及 $k_{iu} = k_{bu}$ 兩個條件時，不論是否有達到平衡，我們都可以將它們視為動力行為上完全等效的兩個系統，稱之「動力學等效條件」。

此外，不同於動力學等效條件的，還有「熱力學等效條件」，它是一種較寬鬆的等效條件，只要兩個系統在平衡時各個狀態的機率分布是相等的，我們就將它們視為等效。

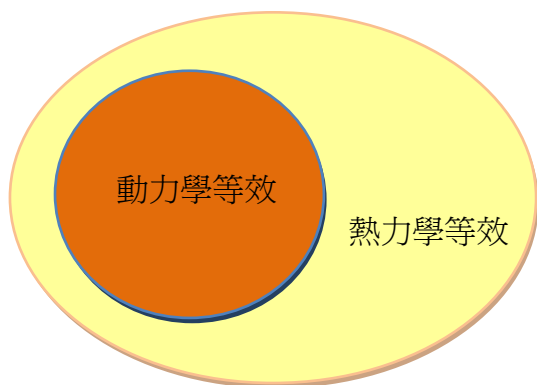


Fig 2-3 「動力學等效」和「熱力學等效」的關係。

2.3 三階系統的動力方程組

在一個生物大分子(如蛋白質)的自由能面上，通常有多個 local minimum，爲了研究此類系統，我們常常將它簡化成二階系統，它可以是多階系統中選取兩個或將多個狀態等效成兩個。爲了了解這些簡化之後的效應，我們以一個三階的環狀系統爲例做討論，如下圖：

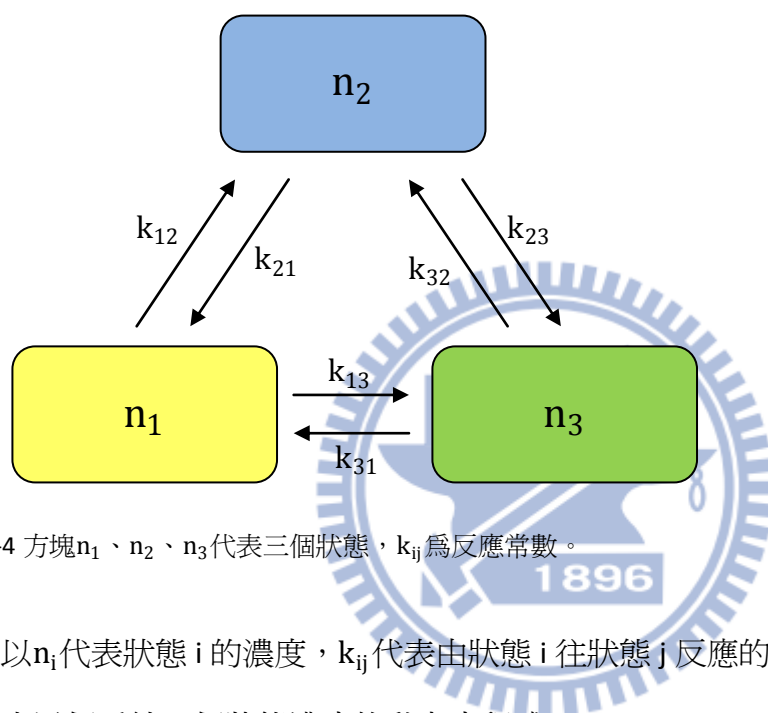


Fig 2-4 方塊 n_1 、 n_2 、 n_3 代表三個狀態， k_{ij} 爲反應常數。

以 n_i 代表狀態 i 的濃度， k_{ij} 代表由狀態 i 往狀態 j 反應的速率常數，我們可以分別寫出這個系統三個狀態濃度的動力方程式：

$$\frac{dn_1(t)}{dt} = -(k_{12} + k_{13})n_1(t) + k_{21}n_2(t) + k_{31}n_3(t)$$

$$\frac{dn_2(t)}{dt} = k_{12}n_1(t) - (k_{21} + k_{23})n_2(t) + k_{32}n_3(t)$$

$$\frac{dn_3(t)}{dt} = k_{13}n_1(t) + k_{23}n_2(t) - (k_{31} + k_{32})n_3(t)$$

爲討論系統在平衡態附近的微小濃度變化，我們取

$$n_1(t) = \bar{n}_1 + \delta n_1(t)$$

$$n_2(t) = \bar{n}_2 + \delta n_2(t)$$

$$n_3(t) = \bar{n}_3 + \delta n_3(t)$$

$$k_{12}(t) = \bar{k}_{12} + \delta k_{12}(t) \quad k_{21}(t) = \bar{k}_{21} + \delta k_{21}(t)$$

$$k_{23}(t) = \bar{k}_{23} + \delta k_{23}(t) \quad k_{32}(t) = \bar{k}_{32} + \delta k_{32}(t)$$

$$k_{31}(t) = \bar{k}_{31} + \delta k_{31}(t) \quad k_{13}(t) = \bar{k}_{13} + \delta k_{13}(t)$$

其中 \bar{n}_i 和 \bar{k}_{ij} 代表平均值， δn_i 和 δk_{ij} 代表微觀的變化。

將以上式子代入原方程組：

$$\begin{aligned} \frac{d(\bar{n}_1 + \delta n_1(t))}{dt} = & \\ - & \left(\bar{k}_{12} + \delta k_{12}(t) + \bar{k}_{13} + \delta k_{13}(t) \right) (\bar{n}_1 + \delta n_1(t)) + \left(\bar{k}_{21} + \delta k_{21}(t) \right) (\bar{n}_2 + \delta n_2(t)) + \\ & \left(\bar{k}_{31} + \delta k_{31}(t) \right) (\bar{n}_3 + \delta n_3(t)) \end{aligned} \quad 2-6$$

其中 $\frac{d\bar{n}_1}{dt} = 0$ ，且由細部平衡(detailed balance)條件： $\bar{n}_1 \bar{k}_{12} = \bar{n}_2 \bar{k}_{21}$ 、 $\bar{n}_1 \bar{k}_{13} = \bar{n}_3 \bar{k}_{31}$ ，並忽略 δk 和 δn 相乘的二次項，2-6 式就可以簡化成

$$\begin{aligned} \frac{d\delta n_1(t)}{dt} = & -(\bar{k}_{12} + \bar{k}_{13})\delta n_1(t) + \bar{k}_{21}\delta n_2(t) + \bar{k}_{31}\delta n_3(t) + (\bar{n}_2\delta k_{21} - \bar{n}_1\delta k_{12}) \\ & - (\bar{n}_1\delta k_{13} - \bar{n}_3\delta k_{31}) \end{aligned} \quad 2-7$$

同 1.2 小節所描述，任何兩個狀態之間的速率常數(rate constant)會受到兩個狀態之間自由能差變化的影響，即 $\frac{\delta k_{21}}{k_{21}} - \frac{\delta k_{12}}{k_{12}} = \frac{\delta E_{12}(t) - \delta E_{21}(t)}{k_B T}$ 、 $\frac{\delta k_{13}}{k_{13}} - \frac{\delta k_{31}}{k_{31}} = \frac{\delta E_{31}(t) - \delta E_{13}(t)}{k_B T}$ ，其中 E_{ij} 為由狀態 i 到狀態 j 所需克服的活化能(activation energy)，而 δE_{ij} 則為它在平衡值附近的微小震動。將這兩式及細部平衡(detailed balance)的條件代入 2-7 式得：

$$\begin{aligned}
\frac{d\delta n_1(t)}{dt} &= -(\bar{k}_{12} + \bar{k}_{13})\delta n_1(t) + \bar{k}_{21}\delta n_2(t) + \bar{k}_{31}\delta n_3(t) + \bar{n}_2 k_{21} \left(\frac{\delta k_{21}}{k_{21}} - \frac{\bar{n}_1}{\bar{n}_2 k_{21}} \delta k_{12} \right) \\
&\quad - \bar{n}_1 k_{13} \left(\frac{\delta k_{13}}{k_{13}} - \frac{\bar{n}_3}{\bar{n}_1 k_{13}} \delta k_{31} \right) \\
&= -(\bar{k}_{12} + \bar{k}_{13})\delta n_1(t) + \bar{k}_{21}\delta n_2(t) + \bar{k}_{31}\delta n_3(t) + \bar{n}_2 k_{21} \left(\frac{\delta k_{21}}{k_{21}} - \frac{\delta k_{12}}{k_{12}} \right) \\
&\quad - \bar{n}_1 k_{13} \left(\frac{\delta k_{13}}{k_{13}} - \frac{\delta k_{31}}{k_{31}} \right) \\
&= -(\bar{k}_{12} + \bar{k}_{13})\delta n_1(t) + \bar{k}_{21}\delta n_2(t) + \bar{k}_{31}\delta n_3(t) \\
&\quad + \frac{\bar{n}_2 k_{21}}{k_B T} (\delta E_{12}(t) - \delta E_{21}(t)) - \frac{\bar{n}_1 k_{13}}{k_B T} (\delta E_{31}(t) - \delta E_{13}(t))
\end{aligned}$$

同理

$$\begin{aligned}
\frac{d\delta n_2(t)}{dt} &= \bar{k}_{12}\delta n_1(t) - (\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23})\delta n_2(t) + \bar{k}_{32}\delta n_3(t) - \frac{\bar{n}_2 k_{21}}{k_B T} (\delta E_{12}(t) - \delta E_{21}(t)) \\
&\quad + \frac{\bar{n}_3 k_{32}}{k_B T} (\delta E_{23}(t) - \delta E_{32}(t)) \\
\frac{d\delta n_3(t)}{dt} &= \bar{k}_{13}\delta n_1(t) + \bar{k}_{23}\delta n_2(t) - (\bar{k}_{31} + \bar{k}_{32})\delta n_3(t) + \frac{\bar{n}_1 k_{13}}{k_B T} (\delta E_{31}(t) - \delta E_{13}(t)) \\
&\quad - \frac{\bar{n}_3 k_{32}}{k_B T} (\delta E_{23}(t) - \delta E_{32}(t))
\end{aligned}$$

如果將以上三個式子寫成矩陣的形式就是

$$\begin{aligned}
&\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \delta n_1(t) \\ \delta n_2(t) \\ \delta n_3(t) \end{pmatrix} \\
&= \begin{pmatrix} -(\bar{k}_{12} + \bar{k}_{13}) & \bar{k}_{21} & \bar{k}_{31} \\ \bar{k}_{12} & -(\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23}) & \bar{k}_{32} \\ \bar{k}_{13} & \bar{k}_{23} & -(\bar{k}_{31} + \bar{k}_{32}) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \delta n_1(t) \\ \delta n_2(t) \\ \delta n_3(t) \end{pmatrix} \\
&\quad + \frac{1}{k_B T} \begin{pmatrix} \bar{n}_2 \bar{k}_{21} & 0 & \bar{n}_1 \bar{k}_{13} \\ -\bar{n}_2 \bar{k}_{21} & \bar{n}_3 \bar{k}_{32} & 0 \\ 0 & -\bar{n}_3 \bar{k}_{32} & \bar{n}_1 \bar{k}_{13} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \delta E_{12}(t) - \delta E_{21}(t) \\ \delta E_{23}(t) - \delta E_{32}(t) \\ \delta E_{31}(t) - \delta E_{13}(t) \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

2-8

由以上我們可以看出，任何階數的系統都可以寫為類似的形式，如四階系統即為

$$\begin{aligned}
& \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \delta n_1 \\ \delta n_2 \\ \delta n_3 \\ \delta n_4 \end{pmatrix} \\
&= \begin{pmatrix} -(\bar{k}_{12} + \bar{k}_{13} + \bar{k}_{14}) & \bar{k}_{21} & \bar{k}_{31} & \bar{k}_{41} \\ \bar{k}_{12} & -(\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} + \bar{k}_{24}) & \bar{k}_{32} & \bar{k}_{42} \\ \bar{k}_{13} & \bar{k}_{23} & -(\bar{k}_{31} + \bar{k}_{32} + \bar{k}_{34}) & \bar{k}_{43} \\ \bar{k}_{14} & \bar{k}_{24} & \bar{k}_{34} & -(\bar{k}_{41} + \bar{k}_{42} + \bar{k}_{43}) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \delta n_1 \\ \delta n_2 \\ \delta n_3 \\ \delta n_4 \end{pmatrix} \\
&+ \frac{1}{k_B T} \begin{pmatrix} \bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_3 \bar{k}_{31} & \bar{n}_3 \bar{k}_{31} & 0 & -\bar{n}_4 \bar{k}_{41} \\ -\bar{n}_2 \bar{k}_{21} & \bar{n}_3 \bar{k}_{31} - \bar{n}_2 \bar{k}_{24} & -\bar{n}_2 \bar{k}_{24} & 0 \\ -\bar{n}_3 \bar{k}_{31} & -\bar{n}_3 \bar{k}_{31} - \bar{n}_3 \bar{k}_{32} & \bar{n}_4 \bar{k}_{43} & 0 \\ 0 & \bar{n}_2 \bar{k}_{24} & \bar{n}_2 \bar{k}_{24} - \bar{n}_4 \bar{k}_{43} & \bar{n}_4 \bar{k}_{41} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \delta E_{12}(t) - \delta E_{21}(t) \\ \delta E_{23}(t) - \delta E_{32}(t) \\ \delta E_{34}(t) - \delta E_{43}(t) \\ \delta E_{41}(t) - \delta E_{14}(t) \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

現在，讓我們將 2-8 式寫成

$$\begin{aligned}
& \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \delta n_1(t) \\ \delta n_2(t) \\ \delta n_3(t) \end{pmatrix} \\
&= \begin{pmatrix} -(\bar{k}_{12} + \bar{k}_{13}) & \bar{k}_{21} & \bar{k}_{31} \\ \bar{k}_{12} & -(\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23}) & \bar{k}_{32} \\ \bar{k}_{13} & \bar{k}_{23} & -(\bar{k}_{31} + \bar{k}_{32}) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \delta n_1(t) \\ \delta n_2(t) \\ \delta n_3(t) \end{pmatrix} \\
&+ \frac{1}{k_B T} \begin{pmatrix} \bar{n}_2 \bar{k}_{21} & 0 & \bar{n}_1 \bar{k}_{13} \\ -\bar{n}_2 \bar{k}_{21} & \bar{n}_3 \bar{k}_{32} & 0 \\ 0 & -\bar{n}_3 \bar{k}_{32} & \bar{n}_1 \bar{k}_{13} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Delta_1(t) - \Delta_2(t) \\ \Delta_2(t) - \Delta_3(t) \\ \Delta_3(t) - \Delta_1(t) \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

其中 $\Delta_1(t) = \delta E_{12}(t) = \delta E_{13}(t)$ ， $\Delta_2(t) = \delta E_{21}(t) = \delta E_{23}(t)$ ， $\Delta_3(t) = \delta E_{31}(t) =$

$\delta E_{32}(t)$ ， Δ_i 代表自由能面 (free energy landscape) 上狀態 i 的波谷相對於波峰的震動，

如圖 Fig 2-5。

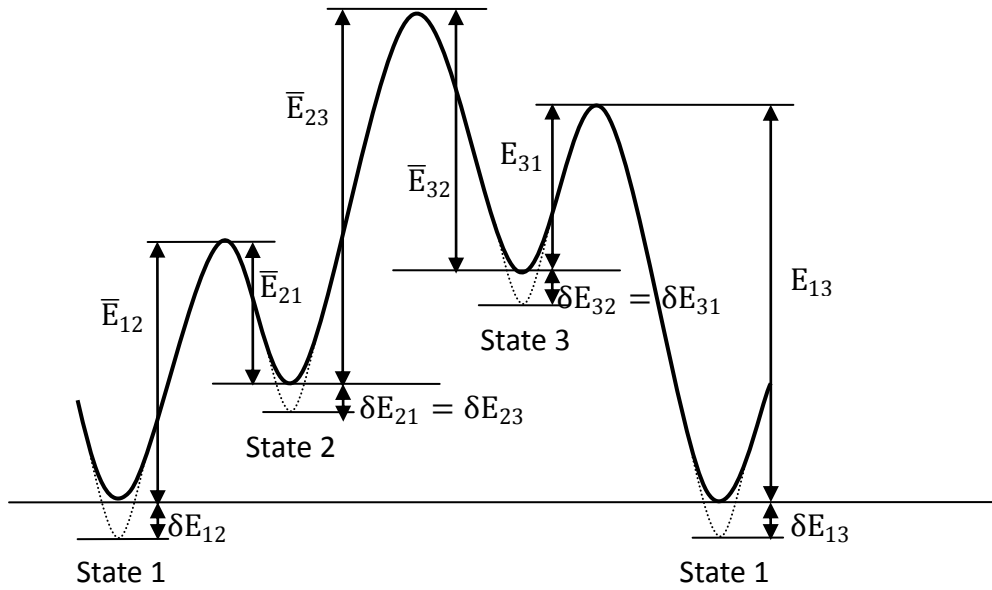


Fig 2-5 三階系統的自由能面

我們將 $\delta n_3 = -\delta n_1 - \delta n_2$ 代入方程式，降階後得到以下方程組：

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \delta n_1(t) \\ \delta n_2(t) \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} -(\bar{k}_{12} + \bar{k}_{13} + \bar{k}_{31}) & \bar{k}_{21} - \bar{k}_{31} \\ \bar{k}_{12} - \bar{k}_{32} & -(\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} + \bar{k}_{32}) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \delta n_1(t) \\ \delta n_2(t) \end{pmatrix} \\ &+ \frac{1}{k_B T} \begin{pmatrix} (\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_1 \bar{k}_{13}) \Delta_1 + (-\bar{n}_2 \bar{k}_{21}) \Delta_2 + (-\bar{n}_1 \bar{k}_{13}) \Delta_3 \\ (-\bar{n}_2 \bar{k}_{21}) \Delta_1 + (\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_2 \bar{k}_{23}) \Delta_2 + (-\bar{n}_2 \bar{k}_{23}) \Delta_3 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

2-9

簡寫成 $\frac{d\delta N}{dt} = \mathbf{M}\delta N + \mathbf{F}$ ，粗體字代表矩陣。微分方程中 δN 的一般解為

$$\delta N_0 e^{\mathbf{M}t} + \int_0^t e^{\mathbf{M}(t-t')} \mathbf{F}(t') dt'$$

令 $t < 0$ 時，外力矩陣 $\mathbf{F}(t) = 0$ ，且 $t = 0$ 時 $\delta N(t) = 0$ ，則 $\delta N_0 = 0$ ，因此

$$\delta N = \int_0^t e^{\mathbf{M}(t-t')} \mathbf{F}(t') dt'$$

而

$$\delta N_i = \sum_{\alpha} \int_0^t e^{\mathbf{M}(t-t')}_{i\alpha} \mathbf{F}_{\alpha}(t') dt'$$

套用動力學等效條件 $\bar{k}_{-} = \bar{k}_{12} = \bar{k}_{32}$ ，並求矩陣 \mathbf{M} 的特徵值和相似矩陣，得到

$$e^{\mathbf{M}(t-t')} = \begin{pmatrix} e^{-(\bar{k}_{13} + \bar{k}_{31} + \bar{k}_{32})(t-t')} & \frac{(\bar{k}_{21} - \bar{k}_{31})[e^{-(\bar{k}_{13} + \bar{k}_{31} + \bar{k}_{32})(t-t')} - e^{-(\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} + \bar{k}_{32})(t-t')}]}{\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} - \bar{k}_{13} - \bar{k}_{31}} \\ 0 & e^{-(\bar{k}_{13} + \bar{k}_{31} + \bar{k}_{32})(t-t')} \end{pmatrix}, \text{ 以}$$

$e^{\mathbf{M}(t-t')}$ 表示矩陣的各個元素。

由以上解法我們可以得到

$$\begin{aligned} \langle \delta N_2^2 \rangle = & \int_0^t \int_0^t dt' dt'' [e^{\mathbf{M}(t-t')}_{21} e^{\mathbf{M}(t-t'')}_{21} \langle \mathbf{F}_1(t') \mathbf{F}_1(t'') \rangle \\ & + e^{\mathbf{M}(t-t')}_{21} e^{\mathbf{M}(t-t'')}_{22} \langle \mathbf{F}_1(t') \mathbf{F}_2(t'') \rangle + e^{\mathbf{M}(t-t')}_{22} e^{\mathbf{M}(t-t'')}_{21} \langle \mathbf{F}_2(t') \mathbf{F}_1(t'') \rangle \\ & + e^{\mathbf{M}(t-t')}_{22} e^{\mathbf{M}(t-t'')}_{22} \langle \mathbf{F}_2(t') \mathbf{F}_2(t'') \rangle] \end{aligned}$$

2-10

其中

$$\begin{aligned} \langle \mathbf{F}_1(t') \mathbf{F}_1(t'') \rangle &= \frac{1}{(k_B T)^2} \langle [(\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_1 \bar{k}_{13}) \Delta_1(t') + (-\bar{n}_2 \bar{k}_{21}) \Delta_2(t') \\ &+ (-\bar{n}_1 \bar{k}_{13}) \Delta_3(t')] [(\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_1 \bar{k}_{13}) \Delta_1(t'') + (-\bar{n}_2 \bar{k}_{21}) \Delta_2(t'') \\ &+ (-\bar{n}_1 \bar{k}_{13}) \Delta_3(t'')] \rangle \\ &= \frac{1}{(k_B T)^2} [(\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_1 \bar{k}_{13})^2 \langle \Delta_1(t') \Delta_1(t'') \rangle + (-\bar{n}_2 \bar{k}_{21})^2 \langle \Delta_2(t') \Delta_2(t'') \rangle \\ &+ (-\bar{n}_1 \bar{k}_{13})^2 \langle \Delta_3(t') \Delta_3(t'') \rangle] \\ &= \frac{c_0 \delta(t' - t'')}{2(k_B T)^2} [(\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_1 \bar{k}_{13})^2 + (-\bar{n}_2 \bar{k}_{21})^2 + (-\bar{n}_1 \bar{k}_{13})^2] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\langle \mathbf{F}_1(t') \mathbf{F}_2(t'') \rangle &= \frac{1}{(k_B T)^2} \langle [(\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_1 \bar{k}_{13}) \Delta_1(t') + (-\bar{n}_2 \bar{k}_{21}) \Delta_2(t') \\
&+ (-\bar{n}_1 \bar{k}_{13}) \Delta_3(t')] [(-\bar{n}_2 \bar{k}_{21}) \Delta_1(t'') + (\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_2 \bar{k}_{23}) \Delta_2(t'') \\
&+ (-\bar{n}_2 \bar{k}_{23}) \Delta_3(t'')] \rangle \\
&= \frac{1}{(k_B T)^2} [(\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_1 \bar{k}_{13})(-\bar{n}_2 \bar{k}_{21}) \langle \Delta_1(t') \Delta_1(t'') \rangle \\
&+ (-\bar{n}_2 \bar{k}_{21})(\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_2 \bar{k}_{23}) \langle \Delta_2(t') \Delta_2(t'') \rangle \\
&+ (-\bar{n}_1 \bar{k}_{13})(-\bar{n}_2 \bar{k}_{23}) \langle \Delta_3(t') \Delta_3(t'') \rangle] \\
&= \frac{c_0 \delta(t' - t'')}{2(k_B T)^2} [(\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_1 \bar{k}_{13})(-\bar{n}_2 \bar{k}_{21}) + (-\bar{n}_2 \bar{k}_{21})(\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_2 \bar{k}_{23}) \\
&+ (-\bar{n}_1 \bar{k}_{13})(-\bar{n}_2 \bar{k}_{23})]
\end{aligned}$$

$$\langle \mathbf{F}_2(t') \mathbf{F}_1(t'') \rangle = \langle \mathbf{F}_1(t') \mathbf{F}_2(t'') \rangle$$

$$\langle \mathbf{F}_2(t') \mathbf{F}_2(t'') \rangle$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{1}{(k_B T)^2} \langle [(-\bar{n}_2 \bar{k}_{21}) \Delta_1(t') + (\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_2 \bar{k}_{23}) \Delta_2(t') \\
&+ (-\bar{n}_2 \bar{k}_{23}) \Delta_3(t')] [(-\bar{n}_2 \bar{k}_{21}) \Delta_1(t'') + (\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_2 \bar{k}_{23}) \Delta_2(t'') \\
&+ (-\bar{n}_2 \bar{k}_{23}) \Delta_3(t'')] \rangle \\
&= \frac{1}{(k_B T)^2} [(-\bar{n}_2 \bar{k}_{21})^2 \langle \Delta_1(t') \Delta_1(t'') \rangle + (\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_2 \bar{k}_{23})^2 \langle \Delta_2(t') \Delta_2(t'') \rangle \\
&+ (-\bar{n}_2 \bar{k}_{23})^2 \langle \Delta_3(t') \Delta_3(t'') \rangle] \\
&= \frac{c_0 \delta(t' - t'')}{2(k_B T)^2} [(-\bar{n}_2 \bar{k}_{21})^2 + (\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_2 \bar{k}_{23})^2 + (-\bar{n}_2 \bar{k}_{23})^2]
\end{aligned}$$

將以上四式代入 2-10 式積分，得到

$$\langle \delta N_2^2 \rangle = \langle \delta n_2^2(t) \rangle = \frac{[1 - e^{-2(\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} + \bar{k}_{32})t}] (\bar{k}_{21}^2 + \bar{k}_{21} \bar{k}_{23} + \bar{k}_{23}^2)}{\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} + \bar{k}_{32}} \bar{n}_2$$

在趨近於平衡，即 $t \rightarrow \infty$ 之後

$$\langle \delta n_2^2 \rangle = \frac{c_0}{2(k_B T)^2} \frac{(\bar{k}_{21}^2 + \bar{k}_{21} \bar{k}_{23} + \bar{k}_{23}^2)}{\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} + \bar{k}_{32}} \bar{n}_2$$

2-11



2.4 動力學等效條件下的比較

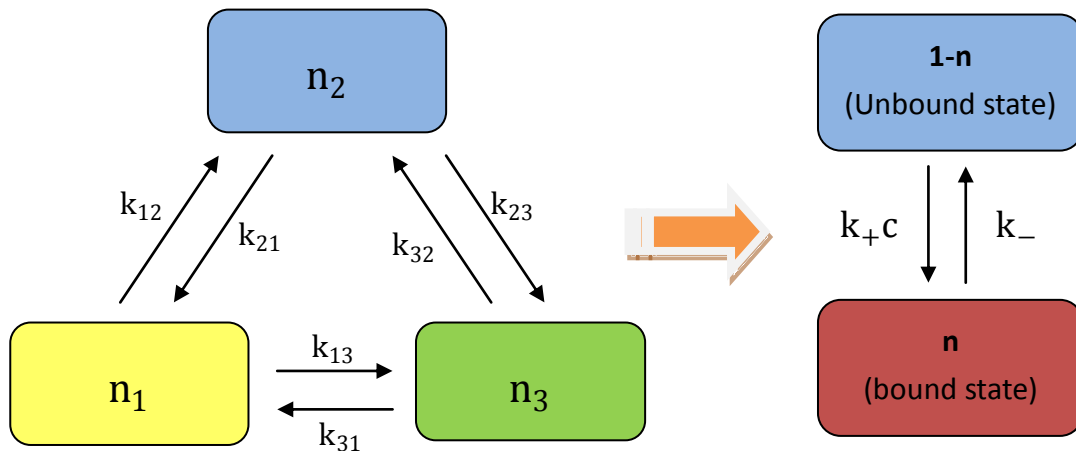


Fig 2-6 三階系統等效成二階系統

經過了前三小節的推導，讓我們接著思考它們的物理意義。假設一個三階系統可以動力學等效於一個二階系統，實驗學家可能將它誤認為一個二階系統(如圖 Fig 2-6)，或是在已知為三階系統的狀況下，為了簡化計算而採用了二階模型來推導，得出 2.1 小節的 2-3 式：

$$\langle \delta n^2 \rangle = \frac{c_0 [\bar{k}_+(1 - \bar{n})]^2}{2(k_B T)^2 \bar{k}_+ c + \bar{k}_-}$$

但其實在動力學等效條件下， \bar{k}_+ 、 \bar{k}_- 可以用三階系統的速率常數表示成

$$\bar{k}_+ = \bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} \quad \bar{k}_- = \bar{k}_{12} = \bar{k}_{32}$$

因此

$$\langle \delta n^2 \rangle = \frac{c_0}{2(k_B T)^2} \frac{(\bar{k}_{21}^2 + 2\bar{k}_{21}\bar{k}_{23} + \bar{k}_{23}^2)}{\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} + \bar{k}_{32}} \bar{n}_2$$

2-12

其中為了比較上的方便，我們已將此處及之後的細胞膜外訊號分子濃度 c 設為 1。

然而，真實的系統畢竟是三個狀態，實際上的 variance 應該如 2.3 節所計算的結果：

$$\langle \delta n_2^2 \rangle = \frac{c_0}{2(k_B T)^2} \frac{(\bar{k}_{21}^2 + \bar{k}_{21} \bar{k}_{23} + \bar{k}_{23}^2)}{\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} + \bar{k}_{32}} \bar{n}_2$$

小於二階方程式 2-12 所估計的

$$\frac{c_0}{2(k_B T)^2} \frac{(\bar{k}_{21}^2 + 2\bar{k}_{21} \bar{k}_{23} + \bar{k}_{23}^2)}{\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} + \bar{k}_{32}} \bar{n}_2 \text{。}$$

如此一來，簡化後的二階系統將對實際系統的 **variance** 產生高估的情形。



2.5 熱力學等效條件下的比較

前面我們所討論的二階和三階系統的變異數(variance)，是基於一個嚴格的動力學等效條件下所作的討論，也就是所有動態行為上都相同的情形。現在，讓我們來看看較寬鬆的等效條件下，二階和三階系統的變異數(variance)又會有什麼關係。

首先，讓我們先找出兩個系統只有在平衡時才等效的條件。由

$$\begin{cases} \bar{n}_1 \bar{k}_{12} = \bar{n}_2 \bar{k}_{21} \\ \bar{n}_2 \bar{k}_{23} = \bar{n}_3 \bar{k}_{32} \\ \bar{n}_3 \bar{k}_{31} = \bar{n}_1 \bar{k}_{13} \end{cases}$$

的前兩式可以得到 $\bar{n}_1 = \frac{\bar{k}_{21}}{\bar{k}_{12}} \bar{n}_2$ 、 $\bar{n}_3 = \frac{\bar{k}_{23}}{\bar{k}_{32}} \bar{n}_2$ ，再代入 $\bar{n}_1 + \bar{n}_2 + \bar{n}_3 = 1$ ：

$$\left(\frac{\bar{k}_{21}}{\bar{k}_{12}} + 1 + \frac{\bar{k}_{23}}{\bar{k}_{32}} \right) \bar{n}_2 = 1$$

整理過後可得

$$\bar{n}_2 = \frac{\bar{k}_{12} \bar{k}_{32}}{\bar{k}_{21} \bar{k}_{32} + \bar{k}_{12} \bar{k}_{32} + \bar{k}_{12} \bar{k}_{23}}$$

再代回 $\bar{n}_1 = \frac{\bar{k}_{21}}{\bar{k}_{12}} \bar{n}_2$ 、 $\bar{n}_3 = \frac{\bar{k}_{23}}{\bar{k}_{32}} \bar{n}_2$ 兩式，可得

$$\bar{n}_1 = \frac{\bar{k}_{21} \bar{k}_{32}}{\bar{k}_{21} \bar{k}_{32} + \bar{k}_{12} \bar{k}_{32} + \bar{k}_{12} \bar{k}_{23}}$$

$$\bar{n}_3 = \frac{\bar{k}_{12} \bar{k}_{23}}{\bar{k}_{21} \bar{k}_{32} + \bar{k}_{12} \bar{k}_{32} + \bar{k}_{12} \bar{k}_{23}}$$

因此我們可以得到 $\bar{n}_1 + \bar{n}_3$ 和 \bar{n}_2 以速率常數表示的比例關係

$$\frac{\bar{n}_1 + \bar{n}_3}{\bar{n}_2} = \frac{\bar{k}_{21} \bar{k}_{32} + \bar{k}_{12} \bar{k}_{23}}{\bar{k}_{12} \bar{k}_{32}}$$

2-13

如果在系統達到平衡時，我們將其誤認或簡化為二階系統，即將 $\bar{n}_1 + \bar{n}_3$ 視為 \bar{n} ，將 \bar{n}_2 視為 $1 - \bar{n}$ ，則代入細部平衡(detailed balance)的條件 $\bar{k}_+ c(1 - \bar{n}) = \bar{k}_- \bar{n}$ 之後，就會得到 $\bar{k}_+ c \bar{n}_2 = \bar{k}_- (\bar{n}_1 + \bar{n}_3)$ ，即

$$\frac{\bar{k}_+ c}{\bar{k}_-} = \frac{\bar{n}_1 + \bar{n}_3}{\bar{n}_2}$$

由 2-13 和 2-14 兩式，我們可以得到只有平衡時才等效的「熱力學等效條件」：

$$\frac{\bar{k}_+c}{\bar{k}_-} = \frac{\bar{k}_{21}\bar{k}_{32} + \bar{k}_{12}\bar{k}_{23}}{\bar{k}_{12}\bar{k}_{32}}$$

，相對於 2.2 節的動力學等效，為一種較寬鬆的等效條件。

現在讓我們考慮一個不滿足 2.2 節的動力學等效，但卻滿足以上熱力學等效條件的情形： $\alpha\bar{k}_+c = \bar{k}_{21} + \bar{k}_{23}$ 、 $\alpha\bar{k}_- = \bar{k}_{12} = \bar{k}_{32}$ ， $\alpha \neq 1$ 。將它們代到二階變異數(variance)的公式 2-3 裡：

$$\langle \delta n^2 \rangle = \frac{c_0}{2(k_B T)^2} \frac{\frac{1}{\alpha} (\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23})^2 \bar{n}_2^2}{\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} + \bar{k}_{32}}$$

在 $\frac{1}{\alpha} (\bar{k}_{21}^2 + 2\bar{k}_{21}\bar{k}_{23} + \bar{k}_{23}^2) = (\bar{k}_{21}^2 + \bar{k}_{21}\bar{k}_{23} + \bar{k}_{23}^2)$ 時，變異數(variance)的估計和實際值相等。我們得到一個臨界值

$$\alpha_0 = \frac{(\bar{k}_{21}^2 + 2\bar{k}_{21}\bar{k}_{23} + \bar{k}_{23}^2)}{(\bar{k}_{21}^2 + \bar{k}_{21}\bar{k}_{23} + \bar{k}_{23}^2)}$$

在 $\alpha > \alpha_0$ 時，都是真實系統的 variance 大於假想的二階系統，因此二階模型低估了濃度的 variance。反之 $\alpha < \alpha_0$ 但 $\alpha \neq 1$ 時，二階系統的 variance 會大於真實系統，造成高估的情形。

Chapter3 色噪聲下的量測不準度

3.1 狀態 1 和狀態 3 一起震動

現在讓我們討論兩個更相近的不同狀態數的系統。假設三個狀態系統的狀態 1 和狀態 3 之間，自由能的差是固定的，例如分子中所具有的 dipole 在外場的擾動下有完全同步的反應，所以

$$\delta E_{31}(t) - \delta E_{13}(t) = \Delta_3 - \Delta_1 = 0, \Delta_1 = \Delta_3$$

則式子 2-9 和 2-10 中的

$$F_1 = \frac{1}{k_B T} [(\bar{n}_2 \bar{k}_{21}) \Delta_1 + (-\bar{n}_2 \bar{k}_{21}) \Delta_2]$$
$$F_2 = \frac{1}{k_B T} [-(\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_2 \bar{k}_{23}) \Delta_1 + (\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_2 \bar{k}_{23}) \Delta_2]$$
$$\langle F_2(t') F_2(t'') \rangle = \frac{c_0 \delta(t' - t'')}{2(k_B T)^2} 2(\bar{n}_2 \bar{k}_{21} + \bar{n}_2 \bar{k}_{23})^2$$

以同樣的方法解 2-9 式

$$\langle \delta n_2^2 \rangle = \frac{c_0 (\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23})^2}{2(k_B T)^2 \bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} + \bar{k}_{32}} \bar{n}_2$$

和二階系統有相同的變異數(variance)。

3.2 Exp 型式的相關函數

如果我們假設漲落(fluctuation)之間的相關函數(correlation function)型式為自然指數(exponential)

$$\langle \Delta_i(t') \Delta_i(t'') \rangle = \frac{c_0}{2} A e^{-a|t' - t''|}$$

爲了在 $a \rightarrow \infty$ 時逼近上一章所討論的白噪聲的情形，我們取 $A = \frac{a}{2}$ ，使相關函數(correlation function)滿足歸一化的條件，函數曲線下的面積和 Dirac Delta 函數相等。

重新計算二階系統的變異數(variance)

$$\begin{aligned} \langle \delta n^2(t) \rangle &= \frac{c_0 a}{\gamma^2} \frac{1}{2} e^{-\frac{2\kappa}{\gamma}t} \int_0^t \int_0^t e^{\frac{\kappa}{\gamma}(t'+t'')} e^{-a|t'-t''|} dt' dt'' \\ &= \frac{c_0 a}{\gamma^2} \frac{1}{2} e^{-\frac{2\kappa}{\gamma}t} \left[\int_0^t \int_{t'=t''}^{t'=t} e^{\frac{\kappa}{\gamma}t'} e^{\frac{\kappa}{\gamma}t''} dt' dt'' \right. \\ &\quad \left. + \int_0^t \int_{t''=t'}^{t''=t} e^{\frac{\kappa}{\gamma}t''} e^{\frac{\kappa}{\gamma}t'} dt'' dt' \right] \\ &= \frac{c_0 a}{\gamma^2} \frac{1}{2} \left[\frac{2}{\left(\frac{\kappa}{\gamma}\right)^2 - a^2} \left(1 - e^{-\frac{\kappa}{\gamma}t}\right) - \frac{1}{\left(\frac{\kappa}{\gamma}\right)\left(\frac{\kappa}{\gamma} - a\right)} \left(1 - e^{-\frac{2\kappa}{\gamma}t}\right) \right] \end{aligned}$$

在趨近於平衡，即 $t \rightarrow \infty$ 時

$$\langle \delta n^2(t) \rangle = \frac{c_0 a}{2\kappa(\kappa + a\gamma)} = \frac{c_0}{2(k_B T)^2} \frac{[k_+ c(1 - \bar{n})]^2}{\left[\frac{1}{a}(k_+ c + k_-)^2 + (k_+ c + k_-)\right]}$$

以真實系統的速率常數表示則爲

$$\frac{c_0}{2(k_B T)^2} \frac{(\bar{k}_{21}^2 + 2\bar{k}_{21}\bar{k}_{23} + \bar{k}_{23}^2) \bar{n}_2}{\left[\frac{1}{a}(\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} + \bar{k}_{32})^2 + (\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} + \bar{k}_{32})\right]}$$

3-1

而三階系統的變異數(variance)在重新計算之後則爲

$$\begin{aligned}
\langle \delta n_2^2 \rangle &= \frac{c_0}{2} \frac{a}{2} \int_0^t \int_0^t dt' dt'' e^{\mathbf{M}(t-t')}_{22} e^{\mathbf{M}(t-t'')}_{22} e^{-a|t'-t''|} \\
&= \frac{c_0}{2} \frac{a}{2} \int_0^t \int_0^t dt' dt'' e^{-(\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} + \bar{k}_{32})(t-t')} e^{-(\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} + \bar{k}_{32})(t-t'')} e^{-a|t'-t''|} \\
&= \frac{c_0}{2} \frac{a}{2} e^{-2\mu t} \left[\int_0^t \int_0^t dt' dt'' e^{(\mu-a)t'} e^{(\mu+a)t''} + \int_0^t \int_0^t dt' dt'' e^{(\mu+a)t'} e^{(\mu-a)t''} \right] \\
&= \frac{c_0}{2} \frac{a}{2} e^{-2\mu t} \left[\int_{t''=0}^{t''=t} \int_{t'=t''}^{t'=t} e^{(\mu-a)t'} e^{(\mu+a)t''} dt' dt'' \right. \\
&\quad \left. + \int_{t'=0}^{t'=t} \int_{t''=t'}^{t''=t} e^{(\mu+a)t'} e^{(\mu-a)t''} dt'' dt' \right] \\
&= \frac{c_0}{2} \frac{a}{2} \left\{ \frac{2}{\mu^2 + a^2} [1 - e^{-(\mu+a)t}] - \frac{1}{\mu(\mu-a)} [1 - e^{-2\mu t}] \right\}
\end{aligned}$$

上式中 $\mu \equiv \bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} + \bar{k}_{32}$ ，且計算 $e^{\mathbf{M}(t-t')}$ 及 $e^{\mathbf{M}(t-t'')}$ 時已使用動力學等效條件。
在趨近於平衡，即 $t \rightarrow \infty$ 時

$$\langle \delta n_2^2(t) \rangle = \frac{c_0}{2(k_B T)^2} \frac{(k_{21}^2 + k_{21}k_{23} + k_{23}^2)\bar{n}_2^2}{\left[\frac{1}{a}(k_{21} + k_{23} + k_{32})^2 + (k_{21} + k_{23} + k_{32}) \right]}$$

小於我們以二階系統模型估計的值(式子 3-1)。

因此，對於具有自然指數(exponential)形式的相關函數(correlation function)而言，我們仍然會得到二階模型所估算的 variance 高於實際三階模型的結論。

另外值得一提的是，如果我們將相關函數(correlation function)

$$\langle \Delta_i(t') \Delta_i(t'') \rangle = \frac{c_0}{2} \frac{a}{2} e^{-a|t'-t''|}$$

中的 a 設為無窮大，即等同於 delta 函數，則

$$\begin{aligned}
\langle \delta n^2(t) \rangle &= \frac{c_0}{2(k_B T)^2} \frac{[k_+ c(1 - \bar{n})]^2}{(k_+ c + k_-)} \\
\langle \delta n_2^2(t) \rangle &= \frac{c_0}{2(k_B T)^2} \frac{(k_{21}^2 + k_{21}k_{23} + k_{23}^2)\bar{n}_2^2}{(k_{21} + k_{23} + k_{32})}
\end{aligned}$$

皆和 2.1 及 2-3 小節的結論一致(式子 2-3 和 2-11)。

3.3 Sin 型式的漲落

接著我們假設系統置於一個外場當中，而不同狀態間自由能的差以正弦函數的形式在平衡值附近震動，即 $\Delta_i(t) = b \sin t$ 。

(i) 沒有相位差的二階系統

先考慮 $\Delta_i(t)$ 之間沒有相位差的情形，這在實際情形上就代表著系統中不同狀態對於外場的反應沒有時間差。將2.12.1節中的 $\delta E_-(t)$ 和 $\delta E_+(t)$ 分別用 $\Delta_-(t)$ 和 $\Delta_+(t)$ 表示，則由2-1式，二階系統的動力方程式即為

$$\frac{k_B T}{\bar{k}_+ c (1 - \bar{n})} \frac{d\delta n}{dt} + \frac{k_B T (\bar{k}_+ c + \bar{k}_-)}{\bar{k}_+ c (1 - \bar{n})} \delta n = \Delta_-(t) - \Delta_+(t) = b \sin t - b \sin t = 0$$

可以解出

$$\delta n(t) = c_1 e^{-(\bar{k}_+ c + \bar{k}_-) t}$$

$$\delta n^2(t) = c_1^2 e^{-2(\bar{k}_+ c + \bar{k}_-) t}$$

趨近於平衡之後得到

$$\delta n^2(\infty) = 0$$

的結果。

(iii) 沒有相位差的三階系統

由2-9式，降階後的三階系統動力方程組則為

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \delta n_1(t) \\ \delta n_2(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -(\bar{k}_{12} + \bar{k}_{13} + \bar{k}_{31}) & \bar{k}_{21} - \bar{k}_{31} \\ \bar{k}_{12} - \bar{k}_{32} & -(\bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} + \bar{k}_{32}) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \delta n_1(t) \\ \delta n_2(t) \end{pmatrix}$$

解 $\delta n_2(t)$ 得到

$$\delta n_2(t) = c_2 e^{-\frac{1}{2}t(\Lambda + \sqrt{\Lambda^2 - 4\Omega})} + c_3 e^{-\frac{1}{2}t(\Lambda - \sqrt{\Lambda^2 - 4\Omega})}$$

其中

$$\Lambda \equiv \bar{k}_{12} + \bar{k}_{13} + \bar{k}_{21} + \bar{k}_{23} + \bar{k}_{31} + \bar{k}_{32}$$

$\Omega \equiv \bar{k}_{13}\bar{k}_{21} + \bar{k}_{12}\bar{k}_{23} + \bar{k}_{13}\bar{k}_{23} + \bar{k}_{12}\bar{k}_{31} + \bar{k}_{21}\bar{k}_{31} + \bar{k}_{23}\bar{k}_{31} + \bar{k}_{12}\bar{k}_{32} + \bar{k}_{13}\bar{k}_{32} + \bar{k}_{21}\bar{k}_{32}$
 在系統趨近於平衡後

$$\delta n_2(\infty) = 0$$

(iii)有相位差的二階系統

現在考慮比較一般性的情形。如果系統在外場的作用下，不同的狀態對於干擾的反應有時間上的落差，我們就將 $\Delta_i(t)$ 設為 $b \sin(\omega t + \phi_i)$ ，2-1 式變成

$$\begin{aligned} \frac{d\delta n}{dt} + (\bar{k}_+c + \bar{k}_-)\delta n &= \frac{\bar{k}_+c(1 - \bar{n})}{k_B T} (\Delta_1(t) - \Delta_2(t)) = \\ &= \frac{\bar{k}_+c(1 - \bar{n})}{k_B T} b(\sin(\omega t + \phi_1) - \sin(\omega t + \phi_2)) \end{aligned}$$

解方程式

$$\begin{aligned} \delta n(t) &= e^{-(\bar{k}_+c + \bar{k}_-)t} \int_0^t e^{(\bar{k}_+c + \bar{k}_-)t'} \frac{\bar{k}_+c(1 - \bar{n})}{k_B T} b(\sin(\omega t' + \phi_1) - \sin(\omega t' + \phi_2)) dt' \\ &= \frac{\bar{k}_+c(1 - \bar{n})b}{k_B T} e^{-(\bar{k}_+c + \bar{k}_-)t} \left\{ \frac{e^{(\bar{k}_+c + \bar{k}_-)t}}{\omega^2 + \kappa^2} [\kappa \sin(\omega t + \phi_1) - \omega \cos(\omega t + \phi_1)] \right. \\ &\quad - \frac{e^{(\bar{k}_+c + \bar{k}_-)t}}{\omega^2 + \kappa^2} [\kappa \sin(\omega t + \phi_2) - \omega \cos(\omega t + \phi_2)] \\ &\quad \left. - \frac{1}{\omega^2 + \kappa^2} [\kappa \sin \phi_1 - \omega \cos \phi_1 - \kappa \sin \phi_2 + \omega \cos \phi_2] \right\} \end{aligned}$$

在時間趨近於無窮大之後

$$\begin{aligned} \delta n(\infty) &= \frac{\bar{k}_+c(1 - \bar{n})b}{k_B T} \frac{1}{\omega^2 + \kappa^2} \{ [\kappa \sin(\omega^\infty + \phi_1) - \omega \cos(\omega^\infty + \phi_1)] \\ &\quad - [\kappa \sin(\omega^\infty + \phi_2) - \omega \cos(\omega^\infty + \phi_2)] \} \end{aligned}$$

以正弦、餘弦函數疊加的形式上下震盪。

(iv)有相位差的三階系統

而解三階系統的方程組 2-9 之後，則得到

$$\begin{aligned}
\delta n_2(t) = & c_4 e^{-\frac{1}{2}t(\Lambda + \sqrt{\Lambda^2 - 4\Omega})} + c_5 e^{-\frac{1}{2}t(\Lambda - \sqrt{\Lambda^2 - 4\Omega})} \\
& + \frac{b}{k_B T} \frac{1}{\Omega} \{ \bar{k}_{12} \bar{k}_{13} \bar{n}_1 \sin(\omega t + \phi_1) - \bar{k}_{12} \bar{k}_{13} \bar{n}_1 \sin(\omega t + \phi_3) \\
& - \bar{k}_{13} \bar{k}_{32} \bar{n}_1 \sin(\omega t + \phi_1) + \bar{k}_{13} \bar{k}_{32} \bar{n}_1 \sin(\omega t + \phi_3) - \omega \bar{k}_{21} \bar{n}_2 \cos(\omega t + \phi_1) \\
& + \omega \bar{k}_{21} \bar{n}_2 \cos(\omega t + \phi_2) - \bar{k}_{13} \bar{k}_{21} \bar{n}_2 \sin(\omega t + \phi_1) + \bar{k}_{13} \bar{k}_{21} \bar{n}_2 \sin(\omega t + \phi_2) \\
& + \omega \bar{k}_{23} \bar{n}_2 \cos(\omega t + \phi_2) - \omega \bar{k}_{23} \bar{n}_2 \cos(\omega t + \phi_3) + \bar{k}_{12} \bar{k}_{23} \bar{n}_2 \sin(\omega t + \phi_2) \\
& - \bar{k}_{12} \bar{k}_{23} \bar{n}_2 \sin(\omega t + \phi_3) + \bar{k}_{13} \bar{k}_{23} \bar{n}_2 \sin(\omega t + \phi_2) \\
& - \bar{k}_{13} \bar{k}_{23} \bar{n}_2 \sin(\omega t + \phi_3) - \bar{k}_{21} \bar{k}_{31} \bar{n}_2 \sin(\omega t + \phi_1) \\
& + \bar{k}_{21} \bar{k}_{31} \bar{n}_2 \sin(\omega t + \phi_2) + \bar{k}_{23} \bar{k}_{31} \bar{n}_2 \sin(\omega t + \phi_2) \\
& - \bar{k}_{23} \bar{k}_{31} \bar{n}_2 \sin(\omega t + \phi_3) - \bar{k}_{21} \bar{k}_{32} \bar{n}_2 \sin(\omega t + \phi_1) \\
& + \bar{k}_{21} \bar{k}_{32} \bar{n}_2 \sin(\omega t + \phi_2) \}
\end{aligned}$$

仍然以正弦、餘弦函數疊加的形式上下震盪。

綜合以上(iii)、(iv)兩點可知，在 fluctuation 為 deterministic 的情況下，還必須視各種不同系統的 k_{ij} 才能分別系統簡化前後濃度 variance 的大小。

Chapter4 結論與展望

在前面的研究中，我們首先以解微分方程的方法，解出了在動力行為上完全等效的兩個系統它們的變異數(variance)，並且看出他們之間存在微小的差別，將使我們從實驗上觀察所作的推測和實際情形有所出入。

接著，我們討論了一些不同的情況下，濃度變異數(variance)的估計值和實際值又存在什麼樣的關係。包括了狀態 1 和狀態 3 之間自由能差沒有微觀上的漲落、動力學和熱力學等效的條件、自由能差的漲落具有不同形式的相關函數(correlation function)等等，都會使我們對於實際的濃度變異數(variance)產生高估或低估。下面是我們對於以上結論所整理出的一個表格：

表格 4-1

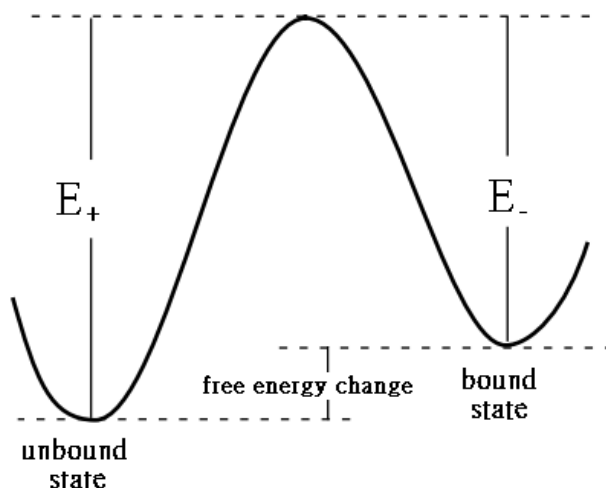
各種情況下	等效條件	估計值 > 實際值 = 實際值 < 實際值
自由能差的漲落為隨機力 (random force)	動力學等效	>
自由能差的漲落為隨機力 (random force)	熱力學等效	$\begin{cases} > , \text{在 } \alpha < \alpha_0 \text{ 時} \\ < , \text{在 } \alpha > \alpha_0 \text{ 時} \end{cases}$
狀態 1 和狀態 3 之間自由能的差固定	動力學等效	=
相關函數為指數函數 (exponential)	動力學等效	>
自由能的差以正弦函數震盪		視 k_{ij} 的值而定

除了上述問題，我們還有以下問題可以做為未來的研究方向。例如將問題推廣到四個狀態的系統，算出濃度 variance 的公式，並和目前已經得到的結論比較。也可以看看隨著

系統狀態數變多，variance 以何種方式遞減。另外可研究我們 Langevin equation 的 Fokker-Planck equation，後者定態解的半寬高即為以上所計算的 variance。



附錄 A



FigA-1

由阿瑞尼斯方程式(Arrhenius equation), 速率常數可以寫為 $k_+ = Ae^{\frac{-E_+}{k_B T}}$ 、 $k_- = Ae^{\frac{-E_-}{k_B T}}$, A 為指前因子(pre-exponential factor)^[5], 根據氣體動力論(kinetic theory of gases)及碰撞理論(collision theory), 指前因子為溫度的函數, 因此對於同一個環境下的系統, 我們先將正向反應和反向反應的指前因子(pre-exponential factor)設為相等^[3]。接著, 將正逆方向的速率常數相除

$$\frac{k_+ c}{k_-} = \frac{e^{\frac{-E_+}{k_B T}}}{e^{\frac{-E_-}{k_B T}}} = e^{\frac{F}{k_B T}}$$

$$\frac{\bar{k}_+ c + \delta k_+ c}{\bar{k}_- + \delta k_-} = \frac{e^{\frac{-(\bar{E}_+ + \delta E_+)}{k_B T}}}{e^{\frac{-(\bar{E}_- + \delta E_-)}{k_B T}}} = e^{\frac{-(\bar{E}_+ + \delta E_+) + (\bar{E}_- + \delta E_-)}{k_B T}} = e^{\frac{\bar{F} + \delta F}{k_B T}}$$

左右兩邊取自然對數 ln :

$$\ln(\bar{k}_+ c + \delta k_+ c) - \ln(\bar{k}_- + \delta k_-) = \frac{-(\bar{E}_+ + \delta E_+) + (\bar{E}_- + \delta E_-)}{k_B T} \tag{A.1}$$

考慮平衡時

$$\ln(\bar{k}_+c) - \ln(\bar{k}_-) = \frac{-\bar{E}_+ + \bar{E}_-}{k_B T} \quad (\text{A.2})$$

由(A.1)減(A.2)可得

$$\ln\left(1 + \frac{\delta k_+}{\bar{k}_+}\right) - \ln\left(1 + \frac{\delta k_-}{\bar{k}_-}\right) = \frac{-\delta E_+ + \delta E_-}{k_B T}$$

級數展開

$$\left[\frac{\delta k_+}{\bar{k}_+} - \frac{1}{2} \left(\frac{\delta k_+}{\bar{k}_+} \right)^2 + \frac{1}{3} \left(\frac{\delta k_+}{\bar{k}_+} \right)^3 \dots \right] - \left[\frac{\delta k_-}{\bar{k}_-} - \frac{1}{2} \left(\frac{\delta k_-}{\bar{k}_-} \right)^2 + \frac{1}{3} \left(\frac{\delta k_-}{\bar{k}_-} \right)^3 \dots \right] = \frac{\delta E_- - \delta E_+}{k_B T}$$

忽略二次以上的微小項之後，就得到

$$\frac{\delta k_+}{\bar{k}_+} - \frac{\delta k_-}{\bar{k}_-} = \frac{\delta F}{k_B T} = \frac{\delta E_- - \delta E_+}{k_B T}$$

在這邊需要注意的是， δk 的平方必須趨近於零，才可以得到以上近似後的關係式，也就是說自由能的變化 δE 是平衡值附近的極小微擾，不論微觀上擾動的快慢皆不會使系統離開宏觀上的平衡。

同理，對於三階系統

$$\begin{aligned} \frac{\delta k_{21}}{\bar{k}_{21}} - \frac{\delta k_{12}}{\bar{k}_{12}} &= \frac{\delta E_{12}(t) - \delta E_{21}(t)}{k_B T} \\ \frac{\delta k_{32}}{\bar{k}_{32}} - \frac{\delta k_{23}}{\bar{k}_{23}} &= \frac{\delta E_{23}(t) - \delta E_{32}(t)}{k_B T} \\ \frac{\delta k_{13}}{\bar{k}_{13}} - \frac{\delta k_{31}}{\bar{k}_{31}} &= \frac{\delta E_{31}(t) - \delta E_{13}(t)}{k_B T} \end{aligned}$$

也成立。

參考資料

[1] William Bialek, Sima Setayeshgar, Physical limits to biochemical signaling, PNAS, vol.102 no.29, Princeton University, 2005

[2]Kerson Huang, Lectures on statistical physics and protein folding, World Scientific, 2005

[3]Peter Atkins, Julio de Paula, Elements of physical chemistry, Oxford university press, 2007

[4] William Bialek, Physical Limits to Sensation and Perception, Ann. Rev. Biophys. Biophys. Chem. 1987 16:455-78

[5]Meyer B. Jackson, Molecular and Cellular Biophysics, Cambridge university press, 2006

