

離子通道與電雙層數學建模、分析與模擬

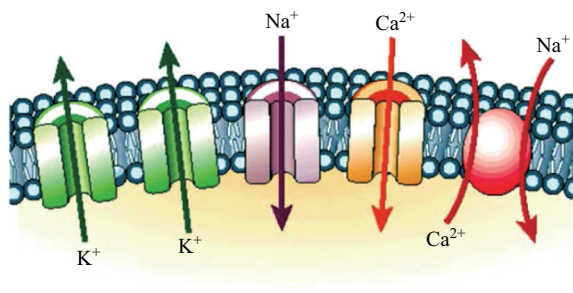
臺灣大學應用數學科學研究所 林太家教授

離子通道的重要性

離子通道(ion channel)是一種蛋白質結構，如同一個可以開關的「門」存在於細胞的細胞膜上(如圖一)。它通過允許某種特定類型的離子穿過該通道來調控細胞膜內的離子濃度，在生物和醫學上扮演非常重要的角色。更重要的，離子通道之變異已知導致許多人類的疾病。理解離子通道運作的原理，將是尋求治療這些類型疾病不可或缺的知識。傳統上是以分子動力 Molecule Dynamics (MD) 模擬法並利用電腦程式的計算來模擬通道內的離子動態。此法雖被大多數生物學家採用，但描述離子流的常微分方程組卻非常龐大且複雜，所需計算時間十分冗長。因此尋找更有效率的數學建模來模擬離子通道內離子傳輸(ion transport)，成爲一個有趣且重要的問題。

電雙層的重要性

電雙層 Electric Double Layer (EDL) 的概念由亥姆霍茲(Helmholtz)於 1879 年首先提出，並在 1950 年 Grahame 提出理論上的根據。EDL 是在帶電表面形成的電荷積聚/分離的結構，由於帶電表面的性質和電場對離子遷移的影響，附著於帶電表面的 EDL 通常存在於納米級區域中(如圖二)。特別地，帶電表面形狀(幾何結構)

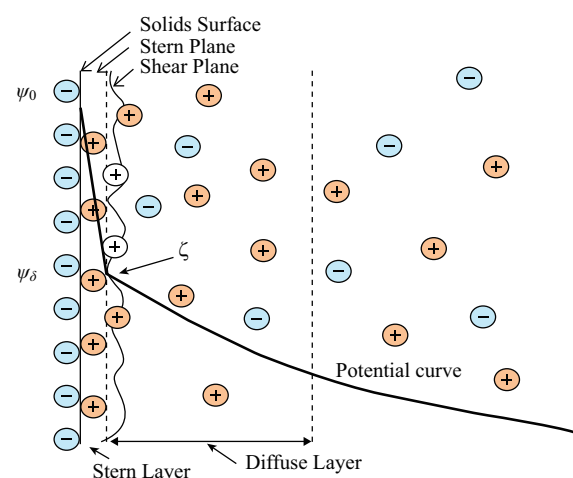


圖一 引自 *Nature* 415, 213-218 (2002)

在電雙層中的靜電勢的行爲中起關鍵作用。半個多世紀以來，一些靜態模型如 Poisson-Boltzmann (PB) 型方程被廣泛開發用於探索納米尺度電雙層中靜電勢的行爲。由於他們合理地成功描述了電雙層的行爲，所以關於電雙層結構的關鍵問題就出現在這些模型對邊界層邊界曲率效應。在電化學中，邊界層問題的產生主要是爲了處理電雙層的微觀現象，如半導體，電動流體和電解液中的微觀現象。特別地，薄 EDL 是作爲新型儲能裝置(通常稱爲超級電容器)的大容量電化學電容器，這使得 EDL 的建模、分析與模擬成爲一個重要的問題。

傳統模型之分析結果

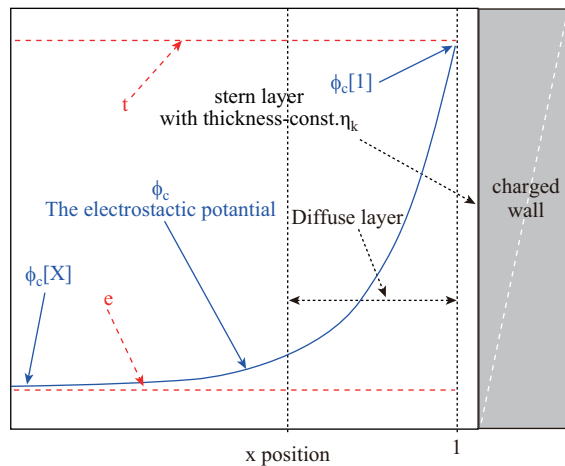
傳統上，泊松-能斯特-普朗克 Poisson-Nernst-Planck (PNP) 方程組是描述離子傳輸機制的經典模型。我們運用弗拉索夫-泊松-福克-普朗克 Vlasov-Poisson-Fokker-Planck 方程組推導動力學理論 kinetic theory 證明泊松-能斯特-普朗克方程組是在不考慮離子大小 size 情況下描述離子傳輸機制的合理模型[1]。因此我們可以用 PNP 方程組描述電雙層(EDL)中離子分佈較



圖二 引自 google EDL 圖片

For the mixture of Na^+ , Mg^{2+} , Cl^- , we have

$$\frac{1 - e^{-3c} \cosh t}{e^c \sinh c} = \frac{\beta_1}{\beta_2} = \frac{[Na^+]}{[Mg^{2+}]}$$

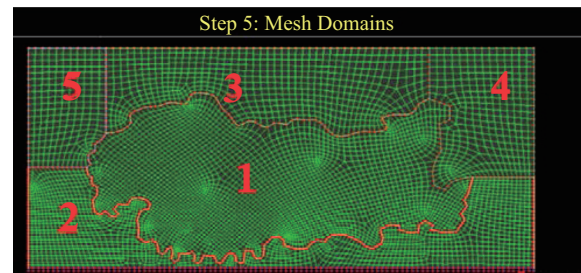


圖三

稀(dilute)的漫射層(diffuse layer)，推導平衡態邊界層(boundary layer)解的近似理論[2]與穩定性理論[3]。此外關於鈉、鎂、氯混合溶液，我們以嚴格的數學分析證明出鈉、鎂濃度比與內部、邊界電位公式(圖三)並獲得實驗證實[4]。然而對於離子通道(ion channel)而言，PNP 方程組無法模擬出通道的選擇性(selectivity)與開關(gating)機制，因此這個模型有修正的必要。

離子通道數學建模與分析

泊松-能斯特-普朗克(PNP)方程組主要包括靜電位能(electrostatic potential)與漂移擴散(drift diffusion)的作用，與分子動力模擬(MD)相比主要缺少了李納-瓊斯位能 Lennard-Jones (LJ) potential 的作用。因此如何把 LJ 位能的作用加入 PNP 方程組便成爲一個有趣的問題。我們利用傅利葉分析法(method of Fourier analysis)建構近似 LJ 位能(approximate LJ potential)，推導出對應的交叉擴散(cross-diffusion)項並用以修正原 PNP 方程組爲具空間效應(steric effect)之 PNP-steric 方程組[5]。在數學分析方面，我們找到控制 PNP-steric 平衡態方程組的代數結構，結合非線性橢圓方程式分析技巧，證明多重平衡態的存在性並推導溢電流公式，作爲以 PNP-steric 方程組來研究開關機制的理論基礎[6]。



圖四 來自 PDB-PQR 資料庫

離子通道數學建模之模擬

與洪子倫教授等合作[7]運用 PNP-steric 方程組成功模擬出通道的選擇性。洪教授將 PNP-steric 方程組與電壓傳感器的動力學以及永久電荷運動機制組成一個鈉離子通道建模，成功模擬出離子通道開關機制[8]。考慮鉀離子通道複雜的幾何結構(如圖四)，與鄧君豪教授合作發展多域網格 multi-domain 之數值計算法，設計精確且有效的三維(3D)運算程式理解通道之電壓-電流機制並與實驗結果比較。

結論

以數學分析、數值模擬方法獲得創新的數學建模，用來研究離子通道與電雙層，產生在數學和科學上都有價值的成果。

文獻索引

- [1] H. Wu, T.C. Lin and C. Liu, Diffusion limit of kinetic equations for multiple species charged particles, Arch. Rational Mech. Anal. 215 (2015) 419-441.
- [2] C. C. Lee, H. Lee, Y. Hyon, T. C. Lin and C. Liu, Boundary layer solutions of charge conserving Poisson-Boltzmann equations: one dimensional case, Comm. Math. Sci. Vol. 14, No.4 (2016), 911-940.
- [3] C.Y. Hsieh and T.C. Lin, Exponential decay estimates for the stability of boundary layer solutions to Poisson-Nernst-Planck systems: one spatial dimension case, SIAM J. Math. Anal. Vol.47, No.5 (2015), pp. 3442-3465.
- [4] 黃崧任、吳政晏，測量電雙層電位、緊密層厚度及離子濃度之方法，中華民國專利公告

號：I571640，公告日：2017/02/21。

- [5] T.C. Lin and B. Eisenberg, A new approach to the Lennard-Jones potential and a new model: PNP-steric equations, *Communications in Mathematical Sciences*, Vol. 12, No. 1 (2014) 149-173.
- [6] T. C. Lin and B. Eisenberg, Multiple solutions of steady-state Poisson-Nernst-Planck equations with steric effects, *Nonlinearity* 28 (2015) 2053-2080.

- [7] T.L. Horng, T.C. Lin, C. Liu and B. Eisenberg, PNP equations with Steric Effects: a Model of Ion Flow through Channels, *The Journal of Physical Chemistry B*, 2012, 116 (37), p. 11422-11441.
- [8] Tzyy-Leng Horng, Robert S. Eisenberg, Chun Liu, Francisco Bezanilla, Continuum gating current models computed with consistent interactions, 2017, preprint..