

台灣二〇〇二年國際科學展覽會

科 別：物理科

作品名稱：強電場下DNA穿透細胞膜的蒙地卡羅電腦模擬

得獎獎項：物理科佳作

學 校：高雄市立小港高級中學

作 者：林仲祥

臺灣國際科學展覽會作品說明書摘要表

作品名稱：強電場下 DNA 穿透細胞膜的蒙地卡羅電腦模擬	
一、研究動機：	<p>去年暑假，我們從 Newton 雜誌得知，布洛貝爾博士(Dr. Gunter Blobel)由於發現了蛋白質如何在細胞之間運送，增進了人們對遺傳性疾病的了解，因而榮獲 1999 年的諾貝爾醫學獎。同為高分子鏈的 DNA，在基因遺傳工程中常被用來在強電場的情況下穿透細胞膜，以進行基因的改造，其穿透的物理機制又為何？</p> <p>在一場演講中，我們知道鍵振盪模型 (bond-fluctuation model) 可用來模擬高分子系統，因此我們想以之模擬 DNA 在強電場下穿透細胞膜的行為。</p>
二、研究目的：	<p>(一)、了解 DNA 從在細胞外遊蕩、到最後成功地穿透細胞膜的物理過程。</p> <p>(二)、以電場強度 E、DNA 長度 m、細胞膜上箱子高度 Z、細胞膜邊長 X、細胞膜厚度 L、細胞膜孔徑寬 P 等六項變因來討論 DNA 穿透的過程機制。</p> <p>(三)、以理論的推導來驗證某些參數的影響與模擬的結果是否吻合。</p>
三、研究過程與方法：	<p>我們以 C 程式語言來描述鍵振盪模型 (bond-fluctuation model) 下的 DNA 及細胞膜系統，在雙 CPU 工作站上執行並統計執行結果，再以動畫的方式呈現 DNA 穿透細胞膜的詳細過程，藉以了解 DNA 在強電場下穿透細胞膜的行為。</p> <p>我們以穿越時間 T_s 及游蕩時間 T_e 作為討論的標的，分析各項變因對 T_s 及 T_e 影響，並試圖作理論性的推導與驗證。</p>
四、研究結果：	<p>強電場下 DNA 穿透細胞膜的物理機制，除細胞膜孔徑 P 的詳細機制尚待進一步驗證外，其餘變因的影響均已十分清楚。</p> <p>(一)、影響穿越時間 T_s 的機制如下：</p> $T_s = m \left(\frac{qE}{\zeta} \right)^{-\frac{1}{\alpha}}$ <p>(二)、影響游蕩時間 T_e 的機制如下：</p> $T_e = T_v + T_h + T_s \approx T_h = k'X^2$
應用:可應用於基因序列的定序	
五、參考資料：	<p>(一)、牛頓雜誌，國際中文版，第 201 期，2000 年 2 月號。</p> <p>(二)、生命劇本 DNA，沈立仙譯，新雨出版社。</p> <p>(三)、新 C 語言入門與進階，鄭育興、黃莉玲合譯，松崗出版社。</p> <p>(四)、Unix 指令參考手冊，Daniel Gilly, O'REILLY。</p>

Abstract

1.> Project title :

“Monte Carlo simulations of DNA penetrating membrane under intensive electrical field.”

2.> Research motive :

We knew from Newton magazine that Dr. Gunter Blobel – the 1999 Nobel Prize winner in Medicine – was awarded “ for the discovery that proteins have intrinsic signals that govern their transport and localization in the cell ”. As a polymer chain like protein, DNA is always used to reform the gene by penetrating the membrane under intensive electrical field. And what is physical mechanism during the DNA penetrating process ?

In a speech, we knew that the bond-fluctuation model is a great tool to simulate the behavior of polymer system. Since we started our computer simulations of DNA’s penetrating process under intensive electrical field at last winter.

3.> Research object :

- a.> To understand the physical process of the DNA from wandering outside the cells to getting through the membrane successfully at last.
- b.> To deconstruct the penetrating mechanism by controlling six variables which are the strength of electrical field · length of DNA · height of the box above membrane · side length of the membrane · thickness of membrane and the radius of the pore on the membrane.
- c.> To check the outcomes of the simulation with some theoretical results.

4.> Research process and Method :

We use C-language to formulate the bond-fluctuation model and construct a system describing the DNA with membrane. Executing the program on double CPU PC and calculating the statistical results. And then, we animate the DNA with dynamical pictures on screen to analyze

the details of penetrating process.

The statistical parameters we use are the “penetrating time T_s ” and “the wondering time T_e ”. Effects of those six variables on the two parameters are discussed.

5.> Results :

Physical mechanism of the DNA penetrating membrane are well understood through the discussions of the six variables excluding radius of the pore.

a.> Mechanism of the “penetrating time T_s ” can be written below :

$$T_s = m \left(\frac{qE}{\zeta} \right)^{-\frac{1}{\alpha}}$$

b.> Mechanism of the “the wondering time T_e ” can be written below :

$$T_e = T_v + T_h + T_s \approx T_h = k'X^2$$

6.> Referances :

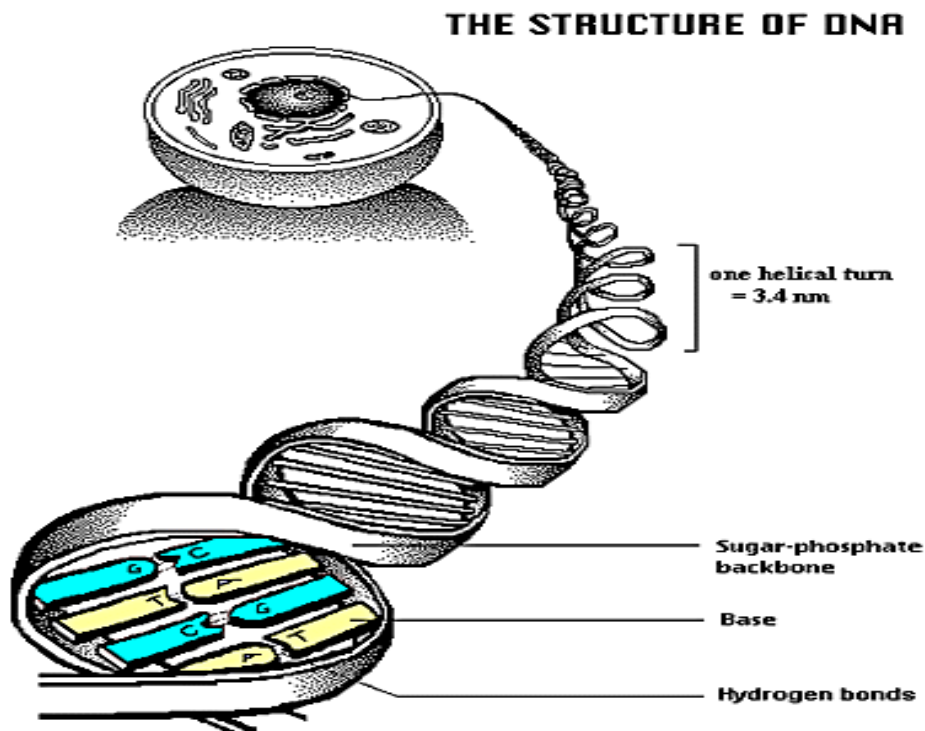
- a.> Newton magazine, Chinese edition, Vol. 201, Feb. 2000.
- b.> L. S. Sheng, “DNA-Life diagram”, Hsing-U publishing Co. Ltd.
- c.> U. S. Cheng and L. L. Huang, “Introductory and advance of C-language”, Soung-Kong publishing Co. Ltd.
- d.> “Unix Operating Manual”, Daniel Gilly, O'REILLY.

強電場下 DNA 穿透細胞膜的蒙地卡羅電腦模擬

一、研究動機

我們從 Newton 雜誌得知，布洛貝爾博士(Dr. Gunter Blobel)由於發現了蛋白質如何在細胞之間運送，增進了人們對遺傳性疾病的了解，因而榮獲 1999 年的諾貝爾醫學獎。做為一種高分子鏈(polymer chain)，蛋白質是如何穿透細胞膜的呢？同為高分子鏈的 DNA，在基因遺傳工程中常被用來在強電場的情況下穿透細胞膜，以進行基因的改造，其穿透的物理機制又為何？

上學期，在指導老師校內的一場演講中，我們知道了鍵振盪模型(bond-fluctuation model)所模擬出來高分子刷(polymer brush)系統，不但驗證了理論預測的結果，甚至發現了許多目前實驗上所無法觀察到的高分子行為，更重要的是，經過適當的轉換，此模型也可以用來模擬其他的高分子系統。因此我們想到，將之簡化為單一高分子鏈的系統，來模擬 DNA 在強電場下穿透細胞膜的行為。圖一為 DNA 分子鏈的結構圖。



圖一

二、研究目的

- (一)、了解 DNA 從在細胞外遊蕩、到最後成功地穿透細胞膜的物理過程。
主要是以：

1. DNA 穿透細胞膜的“穿越時間 (T_s)”。
2. DNA 在細胞外漂流的“遊蕩時間 (T_e)”。

來探討 DNA 穿透的過程機制。

(二)、討論：

1. 電場強度 E 。
2. DNA 長度 m 。
3. 細胞膜上箱子高度 Z 。
4. 細胞膜邊長 X 。
5. 細胞膜厚度 L 。
6. 細胞膜孔徑寬 P 。

等六項參數對 T_s 、 T_e 的影響。

(三)、以理論的推導來驗證某些參數的影響與模擬的結果是否吻合。

三、研究設備器材

(一)硬體部份：

Linux 系統雙 CPU 工作站	10 台
個人電腦	1 台

(二)軟體部份：

Microsoft Excel 4.0	一套
POV-Ray v3.1 繪圖軟體	一套
CuteFtp 4.0	一套
Simpterm32	一套
Gif Animator 動畫軟體	一套

四、研究過程與方法

(一)、**鍵振盪模型 (bond-fluctuation model) 的介紹**

1. 鍵振盪模型的空間描述

鍵振盪模型所描述空間為所謂的晶格空間(lattice space)。在此晶格空間中，我們以細胞膜為分界，隔出上下兩個可供 DNA 分子鏈自由移動的“箱子”，其中“上箱子”(正 Z 方向)為細胞外的體液，而“下箱子”(負 Z 方向)即為細胞內的細胞質，細胞膜的中央我們挖出一正方形的孔洞，以供 DNA 由體液穿透至細胞質中。

2. 鍵振盪模型對單元分子及分子鏈的描述

與一般晶點模型中以一個晶格點來描述一個分子不同的是，鍵振盪

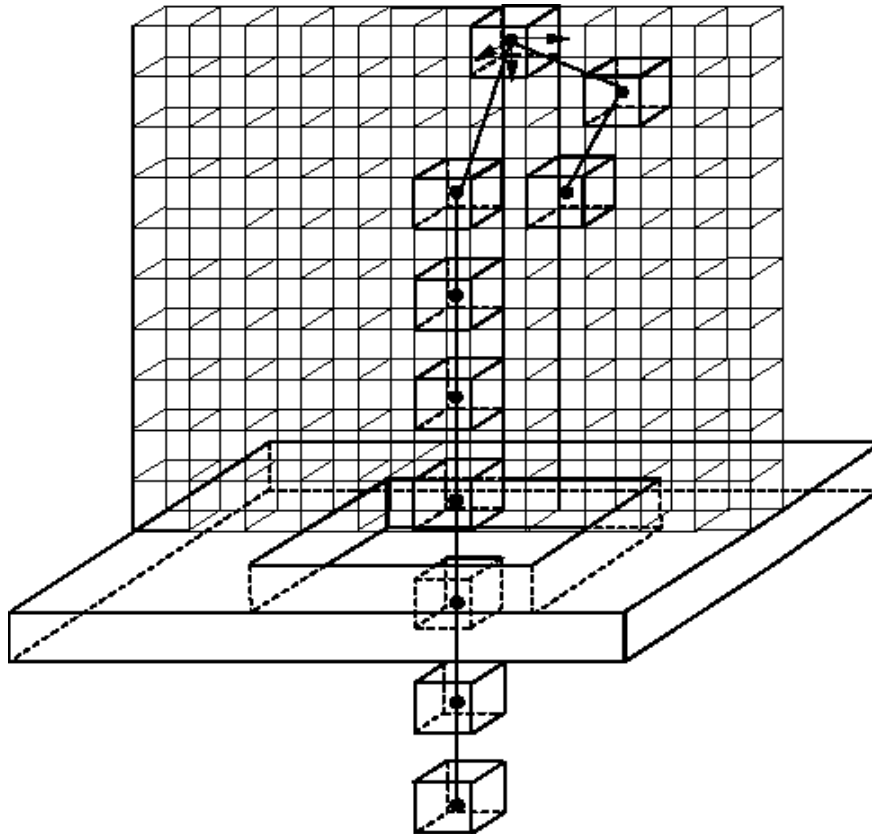
模型用八個晶格點來描述一個分子，而基於體積排斥原則，兩個分子不可佔用同一個晶格點，因此在模型中一個分子便佔有長為 $2 \times 2 \times 2$ 的正立方體空間，但每一個分子的體積還是邊長為一的正立方體。

而在連接單元分子的分子鍵方面，鍵振盪模型選擇了 6 種分子鍵的全集：

$$B = P(2,0,0) \cup P(2,1,0) \cup P(2,1,1) \cup P(2,2,1) \cup P(3,0,0) \cup P(3,1,0)$$

在此， $P(a,b,c)$ 代表所有可能的排列方式，以及正負號的組合，因此共允許 108 種分子鍵的出現。這是因為在電腦模擬中，為了方便計算我們並不實際描述分子鍵的方位，而只記錄分子的位置，但這將使得分子鍵與分子鍵之間有彼此穿越的可能，形成所謂的幽靈分子鍵，因此我們不考慮長度大於 $\sqrt{10}$ 的分子鍵。同時為了配合體積排斥原則，長度小於

2 的鍵也不被考慮，因此分子鍵可以有 2、 $\sqrt{5}$ 、 $\sqrt{6}$ 、3、 $\sqrt{10}$ 等 5 種鍵長，這樣分子鍵在靠近時便不會有任何一種允許分子鍵彼此穿越的情形發生，也因此成功地描述了高分子的實際行為，圖二即為鍵振盪模型的單元分子及分子鍵具體結構。



圖二

(二)、鏈振盪模型的演算法

1.起始條件

我們先定義出一長寬均為 X 、高為 $2Z$ 的晶格空間，並在其中央做出一厚為 L 的細胞膜平面，並於此平面中央挖出一長寬均為 P 的孔洞，以供 DNA 穿透之用。接著我們在上箱子的空間中以隨機的方式決定一適當的佈植點，長出 DNA 的第一個單元分子後，再利用亂數在其周圍長出第二個合乎體積排斥原則以及滿足分子鏈全集之單元分子，直到長完所需的單元分子數，完成 DNA 分子鏈於此空間之起始環境設定。

2.隨機自免行走

當起始狀態設定完成後，我們開始隨機選擇 DNA 中的一個單元分子，並在 $\pm x$ 、 $\pm y$ 、 $\pm z$ 共六個方向隨機決定一個行走方向，試探行走的可能。分子每次移動的距離為一個晶格，而是否允許行走，需考慮下列三個條件：

- (1)體積排斥原則。
- (2)新的分子鏈需滿足分子鏈之全集。
- (3)其是否行走的波茲曼機率，由所牽涉到的單元分子在電場中的電位能變化及環境溫度共同決定。

3.外加電場的電位能

我們在空間的正 Z 方向(細胞膜內外皆有)外加一電場 E ，由於 DNA 於體液中水解將帶負電，因此將受到一朝負 Z 方向的靜電力作用而向細胞膜移動。考慮此電場的作用，我們定義單位分子朝負 Z 方向行走一晶格單位距離即降低

$$E_v = E \times 1$$

的電位能。

4.行走機率

當隨機選擇單元分子及行走方向後，即計算該分子新舊位置所牽涉的單元分子電位能的變化：

$$\Delta E = E'_v - E_v$$

若 $\Delta E \leq 0$ ，系統趨向低能量，則該步行走無條件接受。但若 ΔE 大於零，在趨向最大亂度的要求下，則需考慮一波茲曼機率：

$$P = \exp(-\Delta E / k_B T)$$

其中，我們將波茲曼常數 k_B 及其他的因次吸收，令 $k_B T = T$ ，以方便計算。並以一最小值選擇器來綜合上述行走機率的考慮：

$$P = \min[1, \exp(-\Delta E / T)]$$

5.週期性邊界條件

為了減少模擬時只考慮一有限細胞膜面積(在模擬中我們設定為一 $X \times Y = 40 \times 40$ 的面積共 41×41 個晶格點)造成的邊際效應，我們引入一週期性的邊界條件：

- (1)當分子朝著正 XY 方向欲“走出”細胞膜($X > 40$ 、 $Y > 40$)時，將其視為自 $X=0$ 、 $Y=0$ 的平面重新“進入”此細胞膜，

$$X'_i = 40 - X_i$$

$$Y'_i = 40 - Y_i$$

- (2)而當分子朝負 XY 方向欲“走出”細胞膜($X < 0$ 、 $Y < 0$)時，將其視為自 $X=40$ 、 $Y=40$ 的平面重新“進入”細胞膜，

$$X'_i = 40 + X_i$$

$$Y'_i = 40 + Y_i$$

經由這樣的座標轉換，我們便可達到以有限細胞膜面積來模擬無限大細胞膜面積的效果，以逼近真實的物理系統！

6.單位時間的定義

我們定義 DNA 分子鏈移動一個單位距離所花的“時間”即為 1 個單位時間，亦即分子鏈中每個單位分子均經歷一次行走的機會，所經過的“時間”。

7. T_s 和 T_e 的定義和計算

- (1) T_s ：穿越時間。即為 DNA 穿越細胞膜的時間

當 DNA 其任一端(首或尾)穿過孔洞，到達此細胞膜下緣時便開始計時，而當其另一端(尾或首)也穿過膜孔到達此細胞膜下緣時，我們即完成一條 DNA 穿越細胞膜所花費的時間之計時。

(2) T_e ：遊盪時間。即為 DNA 在細膜胞外遊盪的時間。

當 DNA 在上箱子中隨機長出之後便開始計時，直到此 DNA 完成其膜孔之穿透後便停止計時。亦即 T_s 為 T_e 中的最後的一部分。

8. T_s 和 T_e 的取值

基於統計上的考慮，對於任一組參數(m, P, L, X, Z, E)下的穿透，我們均取 S=1~200 的兩百個不同起始亂數值進行佈植並穿透，也就是任一組參數下 DNA T_s 和 T_e 的取值，我們都使 DNA 從上箱子的兩百個不同的地點出發開始穿透，並將這兩百次穿透的 T_s 和 T_e 平均，做為此組參數下的 T_s 及 T_e 值。

而正因為需要如此大量的數值統計，在我們的研究中使用了十台雙 CPU 工作站，進行了約兩個月每天 24 小時的計算，近 30000 小時的 CPU 工作時間以收集足夠的分析數據！

五、研究結果與討論

我們取一組固定參數，每次只改變其中的一項參數作為變因，以方便討論，此組固定參數為：

DNA 長度 m	細胞膜 孔徑寬 P	細胞膜 厚度 L	細胞膜 邊長 X	外箱子 高度 Z	電場強度 E	絕對溫度 T
10, 20, 30	6	2	40	2m	0.4	7.5

其中，Z 均取為 2m，以保持箱子中單位體積的分子數為定值，而 m 為 DNA 分子鏈的單元分子個數，用以標示分子鏈的長度，在此我們取 10、20、30 三種長度，以觀察長短分子鏈在變化其他參數時的行為是否有所不同。

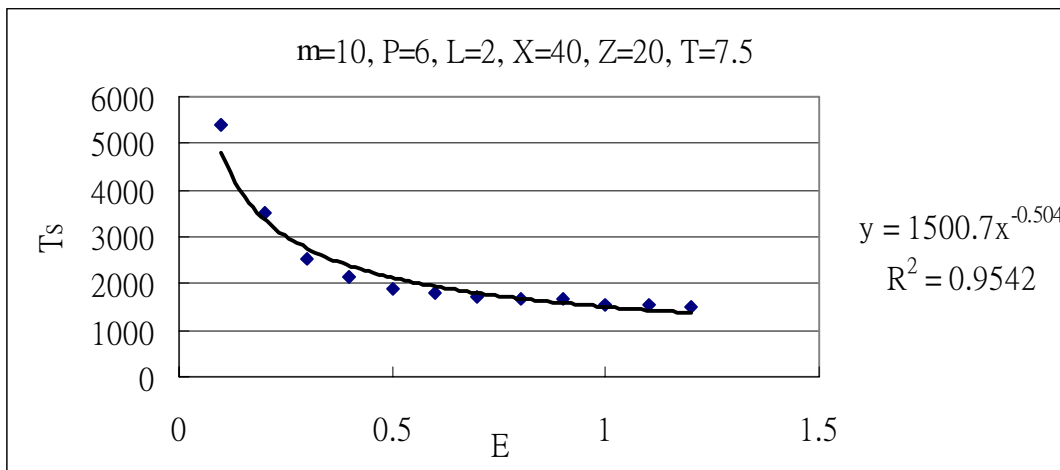
由於數據較為龐大，因此我們直接將每一變因的討論，寫於每段變因的數據整理之後，以方便閱讀。

(一) 變化電場 E 的穿透情形

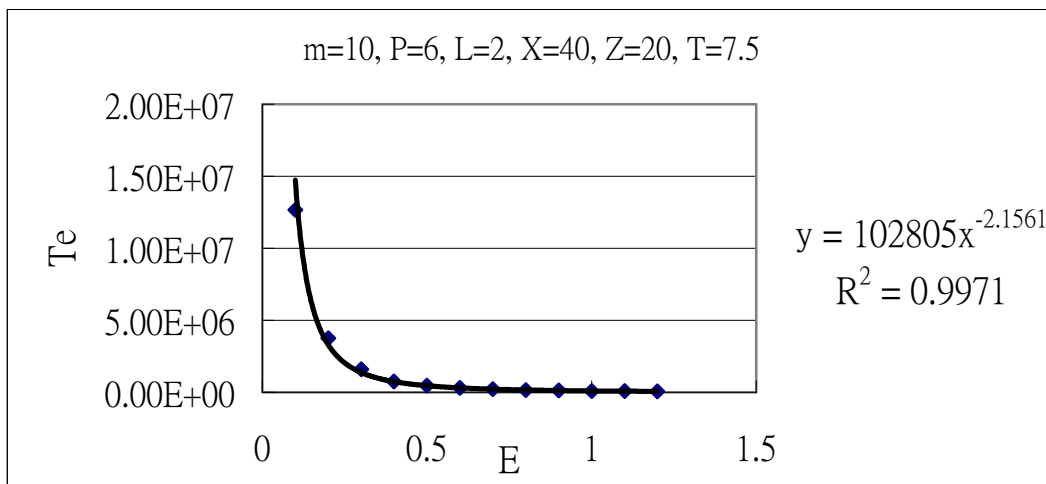
1. $m=10$, $E=0.1\sim 1.2$

m	P	L	X	Z	E	T
10	6	2	40	20	0.1~1.2	7.5

時間 Ts/Te	Ts 穿越時間	Te 游蕩時間
0.1	5409.07	12662554.0
0.2	3530.17	3760768.0
0.3	2529.07	1589557.0
0.4	2157.34	7496203.0
0.5	1874.34	463724.0
0.6	1808.52	303951.9
0.7	1705.50	215125.8
0.8	1688.61	150922.6
0.9	1683.20	125027.2
1.0	1551.78	98325.7
1.1	1546.33	92697.9
1.2	1496.42	67713.1



圖三

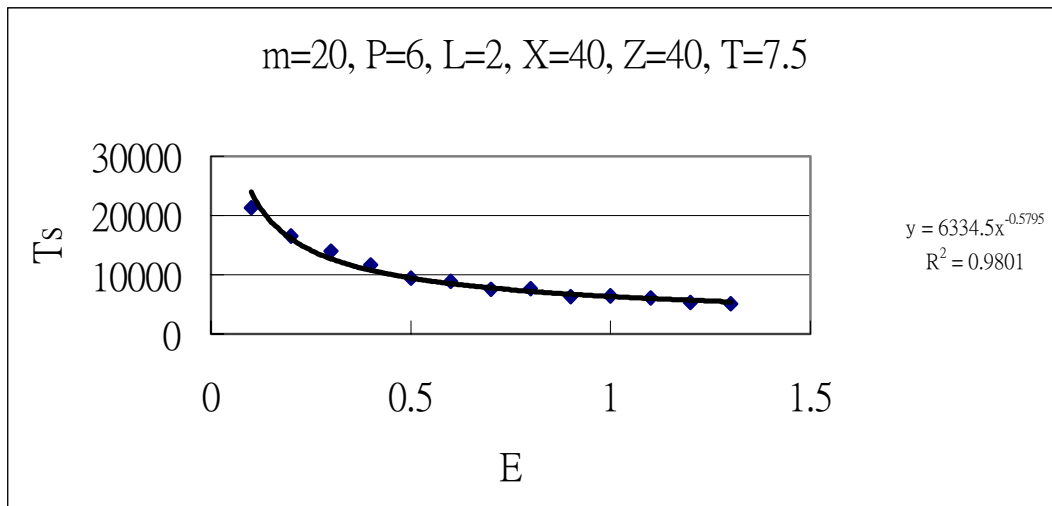


圖四

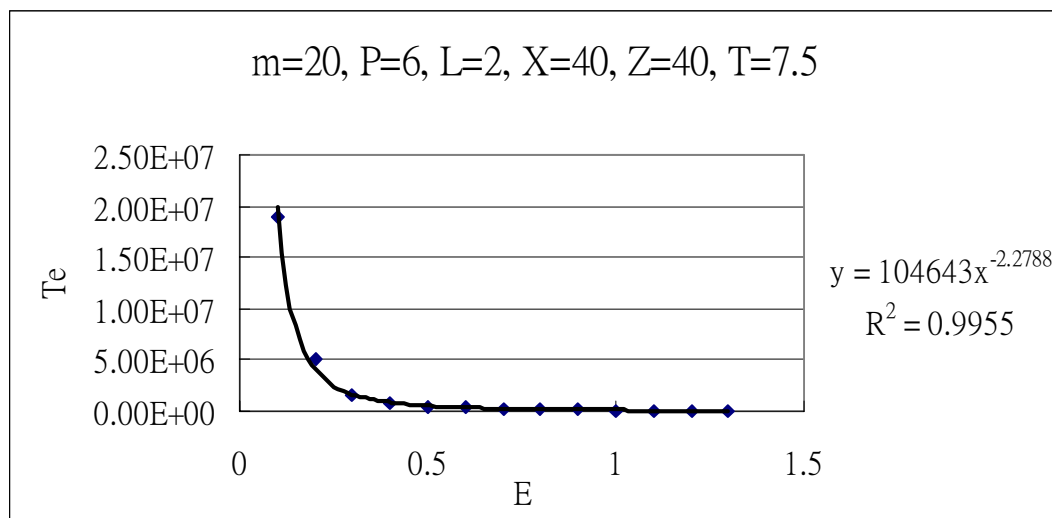
2.m=20 , E=0.1~1.3

m	P	L	X	Z	E	T
20	6	2	40	40	0.1~1.3	7.5

時間 Ts/Te 電場強度 E	Ts 穿越時間	Te 游蕩時間
0.1	21380.72	18869845.0
0.2	16534.59	5053976.0
0.3	13994.70	1627363.0
0.4	11617.84	834341.9
0.5	9467.35	482266.2
0.6	8896.02	302900.9
0.7	7596.68	230558.2
0.8	7651.61	142372.2
0.9	6303.99	137282.6
1.0	6429.39	91493.1
1.1	6119.23	87268.0
1.2	5387.74	80355.2
1.3	5081.63	66621.2



圖五

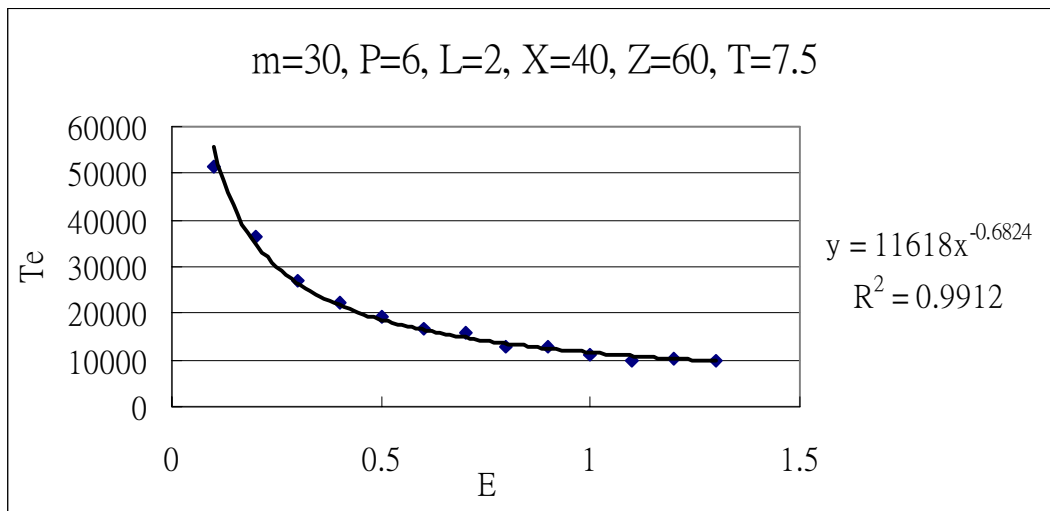


圖六

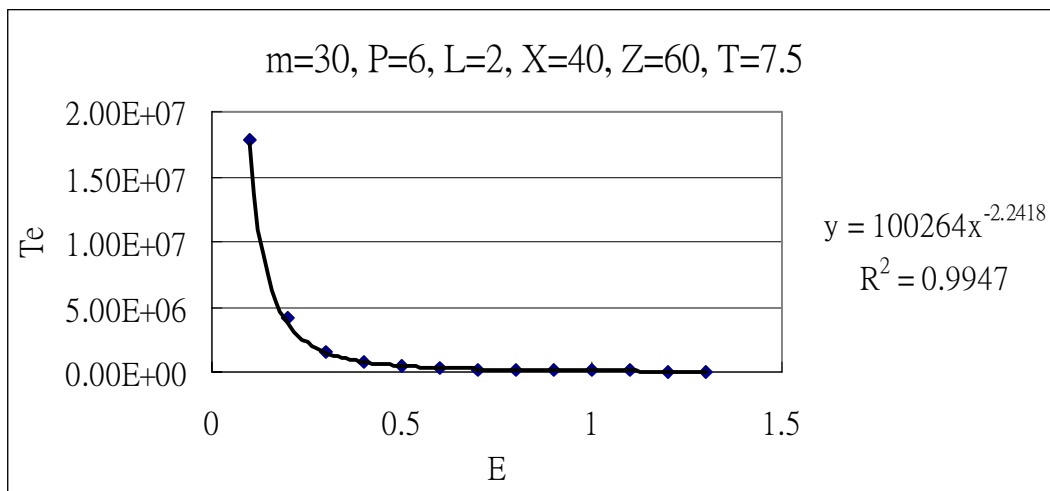
3.m=30 , E=0.1~1.3

m	P	L	X	Z	E	T
30	6	2	40	60	0.1~1.3	7.5

時間 Ts/Te	Ts 穿越時間	Te 游蕩時間
0.1	51547.12	17857602.0
0.2	36282.62	4186778.0
0.3	27180.51	1555232.0
0.4	22422.24	716742.8
0.5	19329.62	424562.6
0.6	16909.62	313574.0
0.7	15758.83	208453.5
0.8	13000.17	148346.7
0.9	12666.16	119566.6
1.0	11223.78	80002.51
1.1	9845.87	98499.12
1.2	10272.07	75008.91
1.3	9862.75	65600.29



圖七



圖八

4.變化電場 E 的討論：

由圖三~圖八我們可以發現， T_s 及 T_e 均隨著電場強度的增加而減少， T_s 及 T_e 均與電場成負的指數關係，

$$T = kE^{-\gamma}$$

亦即電場愈強，DNA 穿透愈迅速。有關 T_s 的部分，其回歸指數可整理如下，

分子鏈長 m	10	20	30
$-\gamma$	-0.504	-0.5795	-0.6824

當 DNA 的一端進入細胞膜的孔洞並開始進行穿越時，我們知道孔洞即對 DNA 的行進形成阻礙，亦即摩擦。此時電場作用在 DNA 上的靜電力，將與孔洞形成的摩擦力抵消，

$$qE = \zeta v^\alpha$$

其中 q 為 DNA 水解後的帶電量(為負電)， ζ 為磨擦係數， v 為 DNA 的穿越速度，因此 v 可寫為，

$$v = \left(\frac{qE}{\zeta} \right)^{\frac{1}{\alpha}}$$

當 DNA 長度為 m ，其穿越時間 T_s 即可寫為，

$$T_s = \frac{m}{v} = m \left(\frac{qE}{\zeta} \right)^{-\frac{1}{\alpha}} = kE^{-\frac{1}{\alpha}}$$

因此，

$$\gamma = \frac{1}{\alpha}$$

由上表的 γ 值，我們可以反推對應的 α 值如下，

分子鏈長 m	10	20	30
γ	0.504	0.5795	0.6824
α	1.98	1.73	1.47

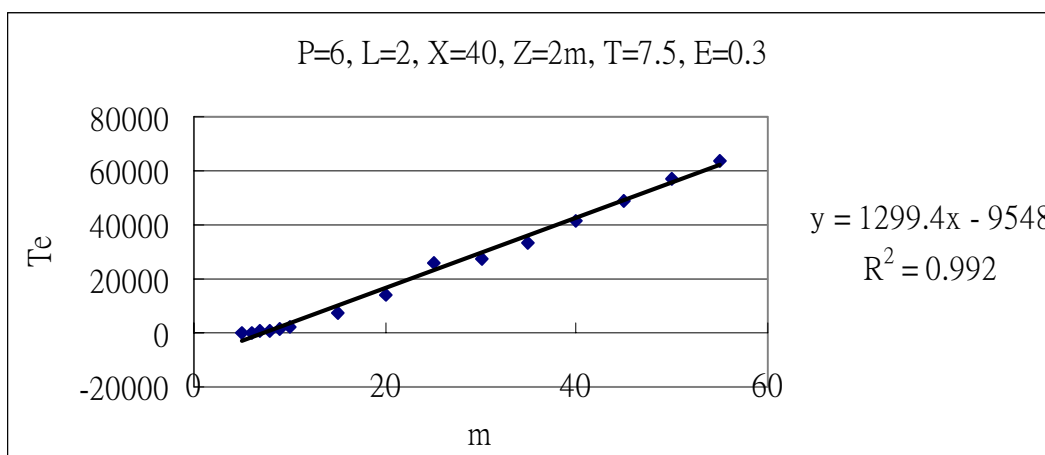
由磨擦力與速度的關係我們知道，當物體速度不大時，磨擦力與速度的一次方成正比，亦即 $\alpha=1$ ，隨著物體速度的增加， α 也將變大，而短分子鏈的 DNA 運動速度較快，因此其 α 值也較大。至於 T_e 的物理機制，將在下面的部分再加以討論。

(二)變化 DNA 長度 m 的穿透情形

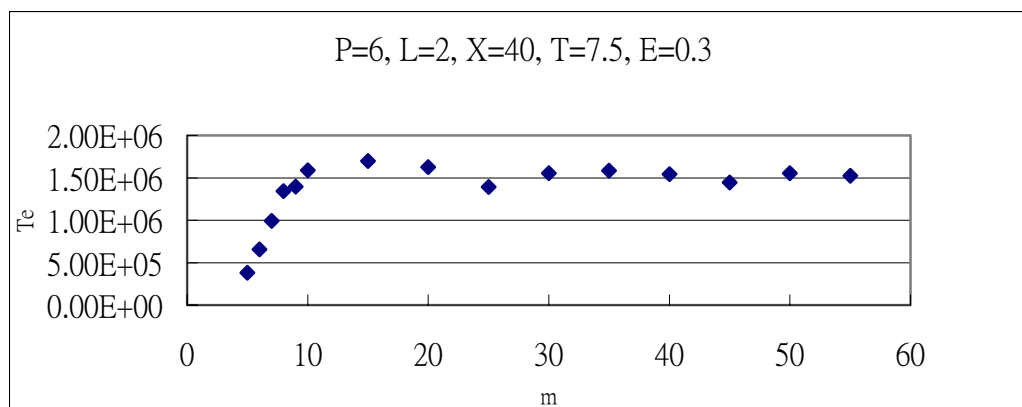
1. $E=0.3$, $m=5\sim 55$

m	P	L	X	Z	E	T
5~55	6	2	40	10~110	0.3	7.5

時間 Ts/Te 分子鏈長 m	Ts 穿越時間	Te 游蕩時間
5	150.68	379688
6	305.59	657042
7	579.57	994332
8	949.21	1342816
9	1374.71	1394455
10	2029.10	1589557
15	7117.59	1699977
20	13994.70	1627363
25	25869.76	1391325
30	27180.51	1555232
35	33684.05	1584693
40	41360.10	1542714
45	49175.85	1444921
50	57256.66	1554432
55	63520.60	1523520



圖九

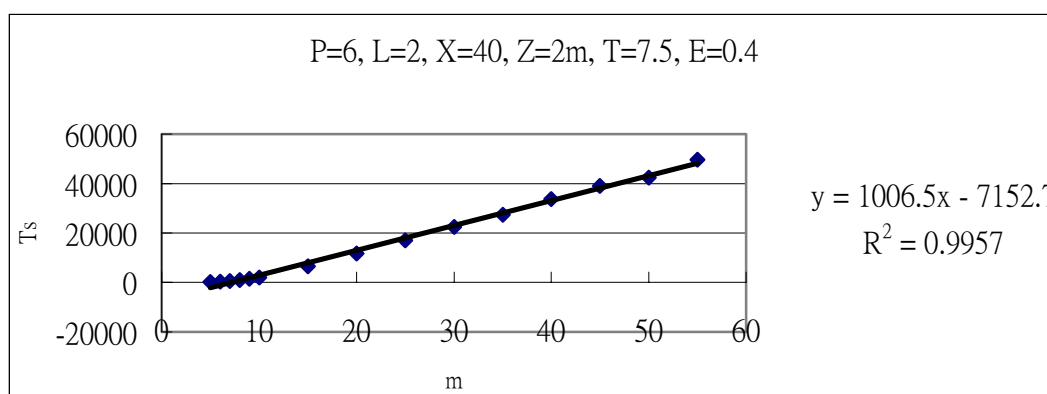


圖十

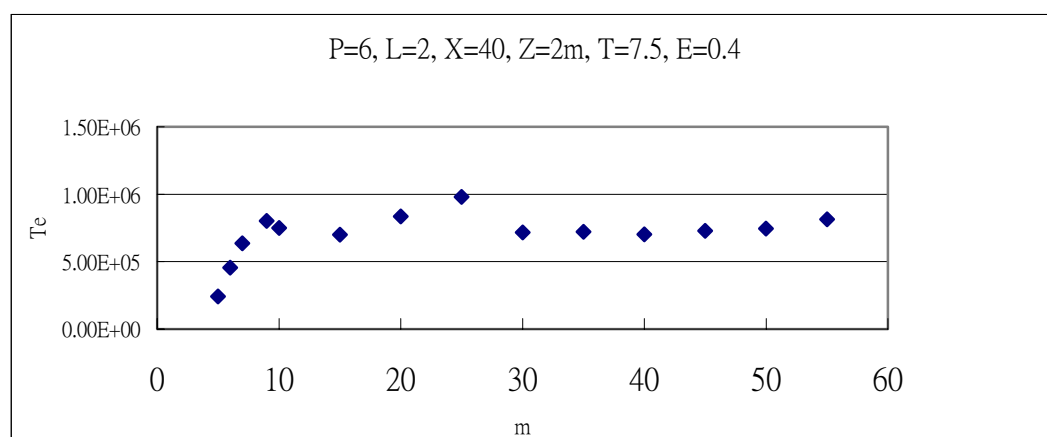
2. $E=0.4$, $m=5\sim 55$

m	P	L	X	Z	E	T
5~55	6	2	40	10~110	0.4	7.5

時間 Ts/Te 分子鏈長 m	Ts 穿越時間	Te 游蕩時間
5	172.23	243037.4
6	298.35	456215.0
7	559.21	635925.6
8	897.77	193716.1
9	1435.44	802690.9
10	1957.35	749620.3
15	6529.96	701324.9
20	11617.84	834341.9
25	16954.15	979037.3
30	22422.24	716742.8
35	27302.17	722664.6
40	33764.97	702816.3
45	39075.06	729721.5
50	42466.89	745889.9
55	49596.27	813887.3



圖十一

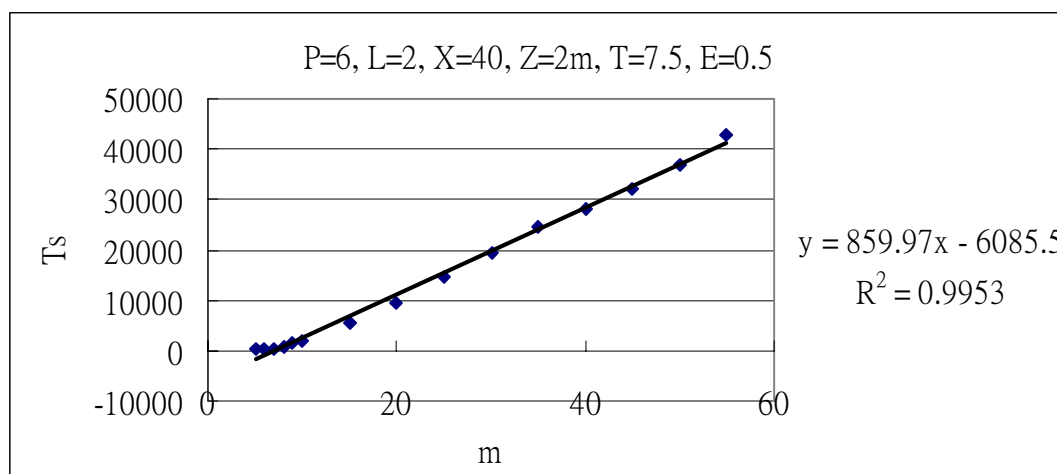


圖十二

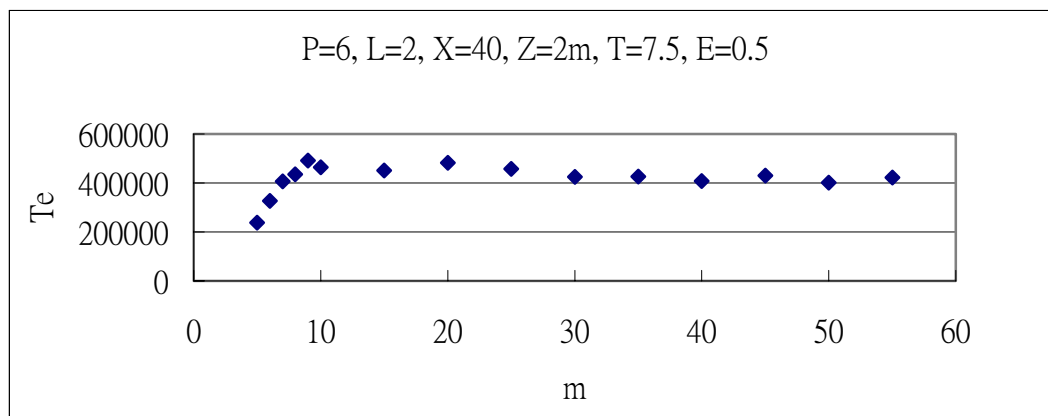
3. $E=0.5$, $m=5\sim 55$

m	P	L	X	Z	E	T
5~55	6	2	40	10~110	0.5	7.5

分子鏈長 m	時間 Ts/Te	Ts 穿越時間	Te 游蕩時間
5		163.53	237537.6
6		298.36	326215
7		497.36	406023
8		888.08	435166.5
9		1439.13	491778.9
10		1874.35	463764.0
15		5454.11	450532.8
20		9467.35	482266.2
25		14458.97	457329.1
30		19329.62	424562.6
35		24372.94	426071.6
40		28114.54	407453.8
45		32198.57	430432.7
50		32920.58	401834.3
55		42830.18	422516.6



圖十三



圖十四

4. 變化 DNA 長度 m 的討論：

從上面的推導，我們得到，

$$T_s = \frac{m}{v} = m \left(\frac{qE}{\zeta} \right)^{-1/\alpha}$$

因此，

$$T_s \propto m$$

當我們在不同電場強度 $E=0.3、0.4、0.5$ 下測量 T_s 與長度 m 的變化，均可得到 T_s 與長度 m 的正比關係(見圖九、十一、十三)。

至於游盪時間 T_e 隨 m 變化的關係，從圖十、十二、十四可以發現，當 m 值增加到一定的值(均約為 10)以後， T_e 即不再增加，而保持在一定的大小。

經過我們以動畫的方式觀察整個 DNA 穿透的過程，我們發現游盪時間 T_e 其實是由三部分的時間所組成，

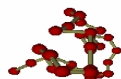
- (1). T_v ：下降時間。即 DNA 在強電場作用下由體液中的某一個高度迅速下降的時間。
- (2). T_h ：隨機行走時間。DNA 在降落到細胞膜上後，由於在平行細胞膜的方向上無電場的作用，而開始在膜的表面上隨機行走，當有機會接近孔洞時，DNA 的兩端即開始在電場的作用下開始尋求穿越的可能。
- (3). T_s ：穿越時間。當 DNA 的一端開始進到細胞質中，即開始最後的穿越。

我們發現， T_v 、 T_h 、 T_s 有著下列的有趣關係，

$$T_h \gg T_s \gg T_v$$

因此 T_h 決定了 T_e 的大小。而無論 DNA 的長度是多少， T_h 的隨機過程均十分的困難而漫長，也因此 T_e 時間並不隨長度 m 的增加而增加。

至於為何 T_e 在 $m=10$ 以下便驟降，則必須考慮高分子鏈的另一個有趣的現象，

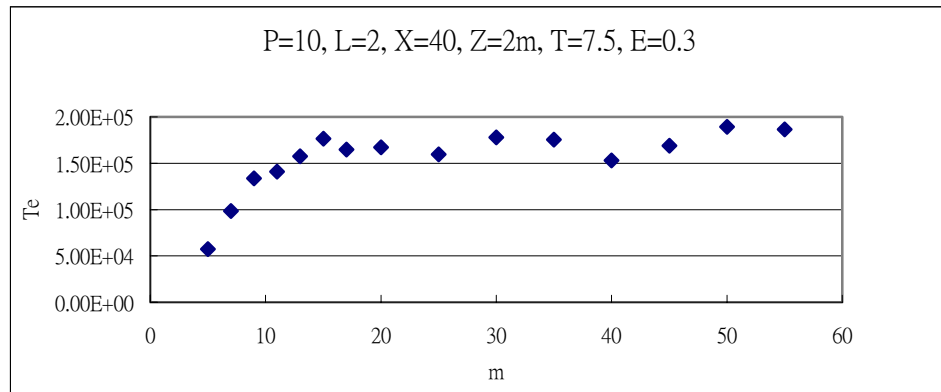


如上圖所示，當 DNA 在體液中漂移的時候，由於亂度的要求，隨機行走的結果將使其立體結構為類似球體，此球的直徑 R_0 ，可寫為，

$$R_0 = N^{1/2} \times a$$

其中， N 為分子鍵數， a 為分子鍵長。在我們的模擬中，當 $m=10$ 時，分子鍵數 $N=9$ ，而鍵長 $a=2 \sim \sqrt{10}$ ，若取 $a=2$ 代入，則 R_0 恰為我們所取的細胞膜孔徑的大小 $P=6$ ！

這也就是說，當 $m < 10$ 時，DNA 所形成的球體直徑 R_0 將小於細胞膜孔徑的大小，DNA 將可直接落入孔徑中而進入細胞質，不必再經過漫長的隨機探索過程，因而降低了 T_h 時間， T_e 也隨之下降。為了證明此點，我們將孔徑的大小 P 改為 10，重新變化 m 對 T_e 作圖，



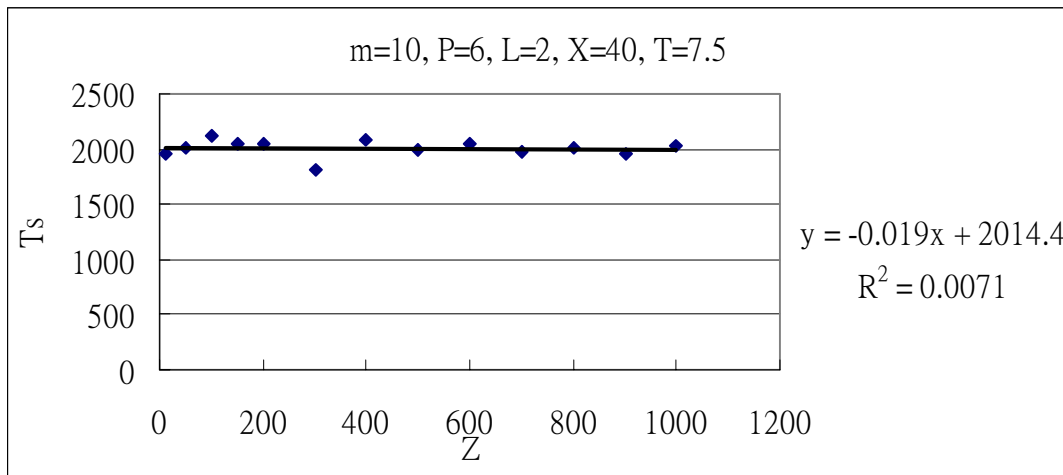
T_e 約在 $m=17$ 處開始下降，因此 $N=16$ 代入的結果，得到 $R_0 = 8$ ，相當接近此時的孔徑大小 $P=10$ 。

(三)變化箱子高度 Z 的穿透情形

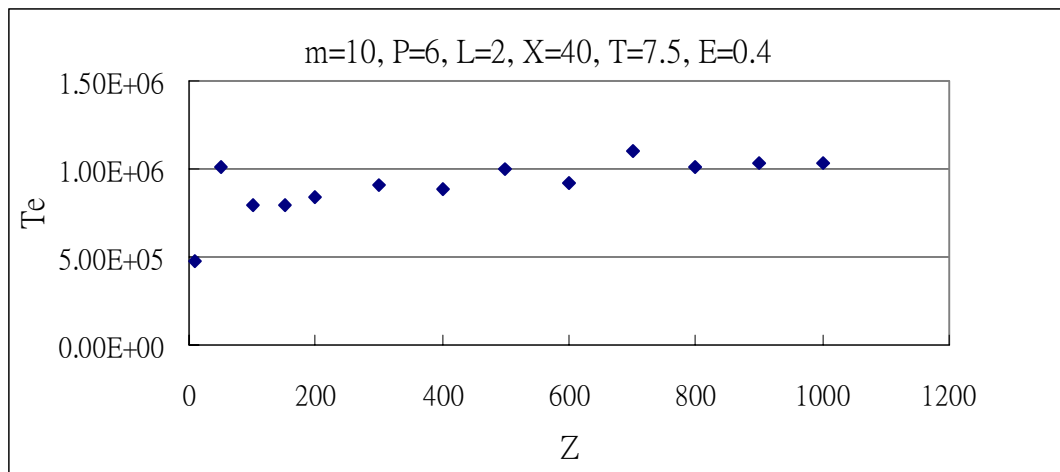
1. $m=10$, $Z=10\sim 1000$

m	P	L	X	Z	E	T
10	6	2	40	10~1000	0.4	7.5

時間 Ts/Te 箱子高度 Z	Ts 穿越時間	Te 游蕩時間
10	1948.641	478435.2
50	2006.207	1006832
100	2125.232	797632.6
150	2049.497	797434.6
200	2042.426	845390.6
300	1815.351	906264
400	2088.212	887254.1
500	1999.47	1003419
600	2038.049	917500.6
700	1970.344	1105228
800	2004.072	1015624
900	1958.049	1034263
1000	2033.299	1038527



圖十五

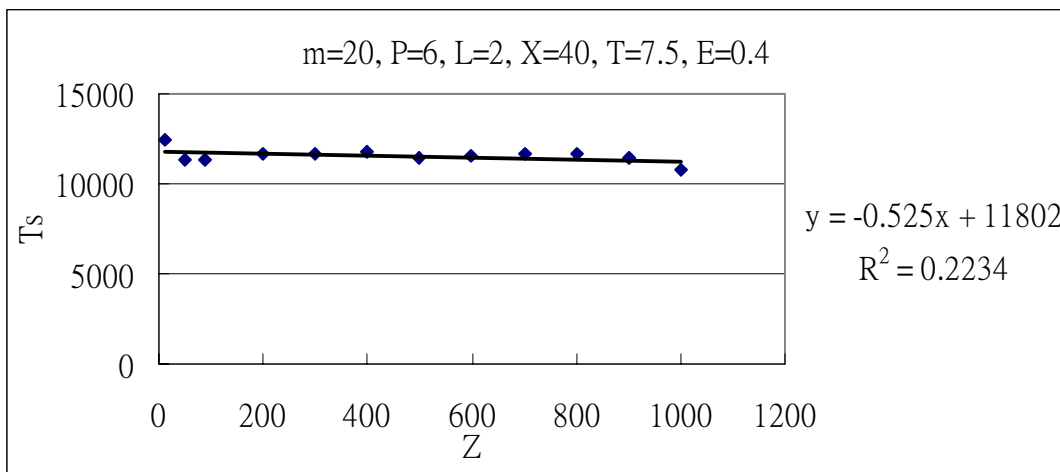


圖十六

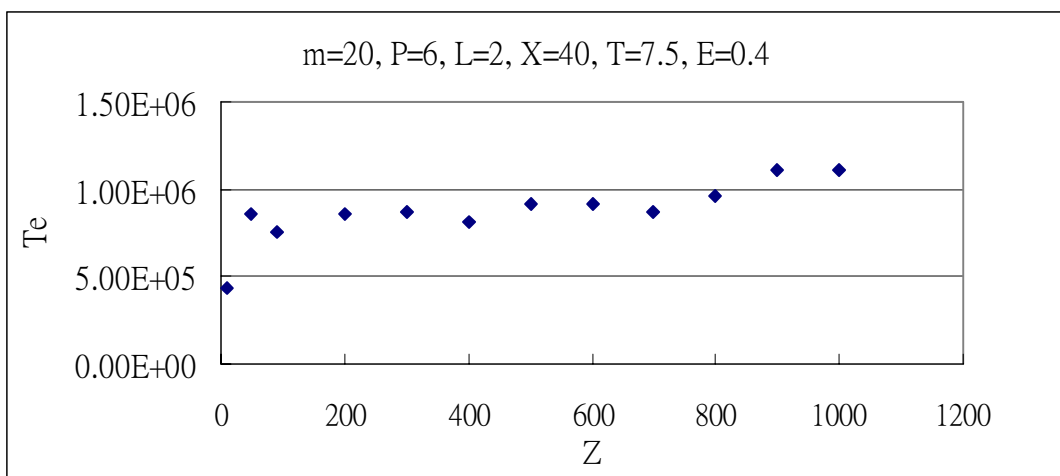
2. $m=20$, $Z=10\sim 1000$

m	P	L	X	Z	E	T
20	6	2	40	10~1000	0.4	7.5

時間 Ts/Te 箱子高度 Z	Ts 穿越時間	Te 游蕩時間
10	12393.73	434483.1
50	11282.15	860484.4
90	11376.42	760978.8
200	11706.88	864282
300	11630.01	870033
400	11814.12	814051.3
500	11409.9	916241.3
600	11512.37	916729.8
700	11675.84	868833.9
800	11687.87	959694.4
900	11446.86	1106873
1000	10773.29	1106873



圖十七



圖十八

3.變化箱子高度 Z 的討論：

當箱子的高度 Z 變大時，DNA 下降的時間 T_v 將增加，但 T_h 及 T_s 並不會受到影響，因此 T_s 將不會隨著 Z 而改變，圖十五、十七即是證明。

另一方面，由於 $T_h \gg T_s \gg T_v$ ，所以即使 T_v 隨著 Z 的變大而增加，但是對於 T_e 的影響仍非常有限，因此圖十六、十八呈微幅上升的趨勢。

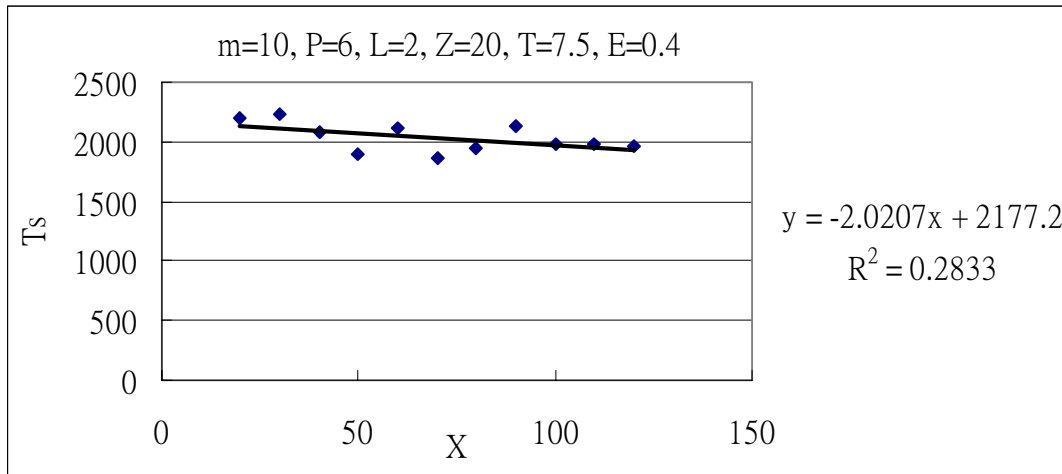
至於 $Z=10$ 時 T_e 迅速滑落，則是因為箱子太小壓迫 DNA，如同增加電場強度所造成。

(四)變化細胞膜寬度 X 的穿透情形

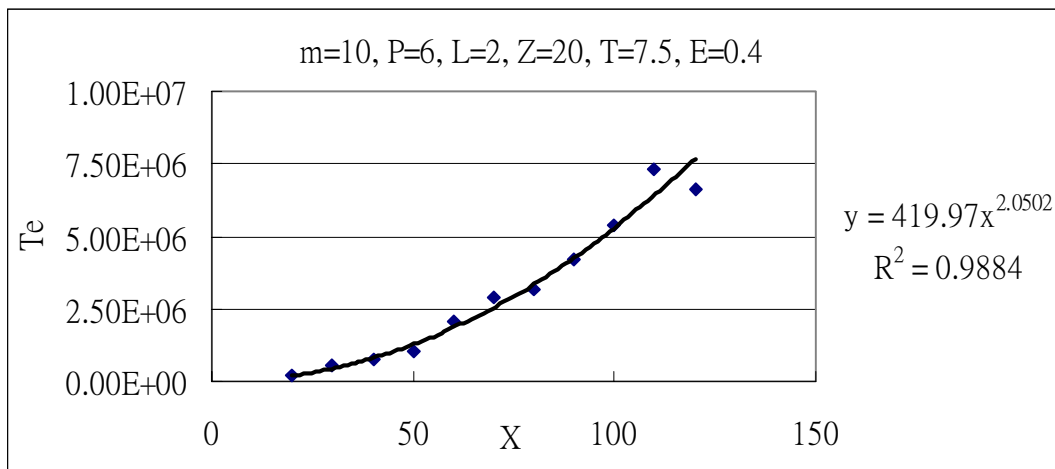
1. $m=10$, $X=20\sim 120$

m	P	L	X	Z	E	T
10	6	2	20~120	20	0.4	7.5

細胞膜寬度 X	時間 Ts/Te	Ts 穿越時間	Te 游蕩時間
20		2206.10	180293
30		2231.00	540412
40		2081.50	761729
50		1895.41	1038772
60		2120.68	2061135
70		1856.07	2903758
80		1942.26	3146922
90		2135.19	4228812
100		1982.90	5373489
110		1982.36	7338285
120		1959.39	6592861



圖十九

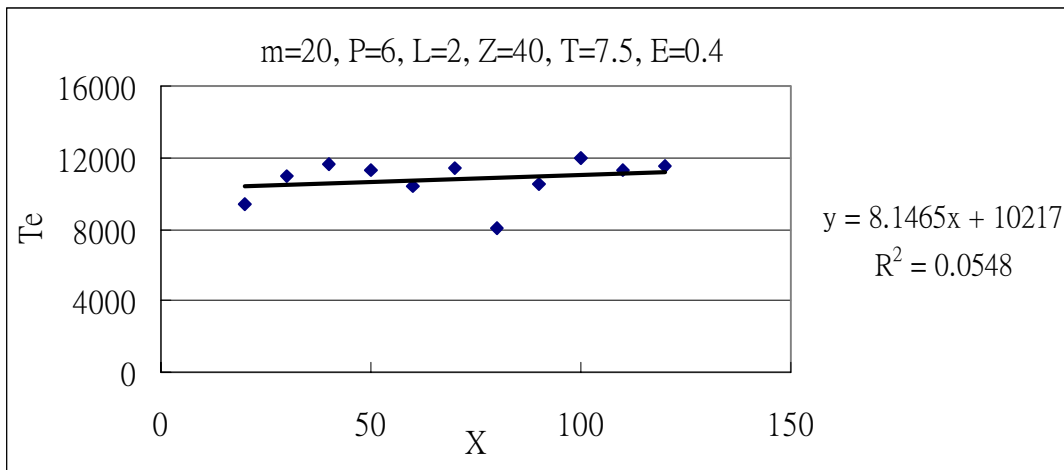


圖二十

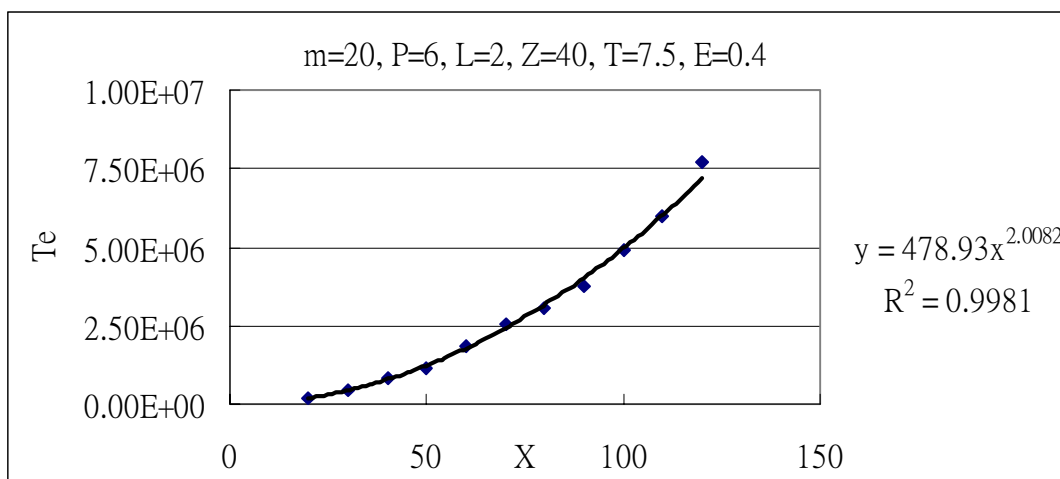
2. $m=20$, $X=20\sim 120$

m	P	L	X	Z	E	T
20	6	2	20~120	40	0.4	7.5

細胞膜寬度 X	時間 Ts/Te	Ts 穿越時間	Te 游蕩時間
20		9445.90	199419.3
30		11007.27	430359.6
40		11617.84	834341.9
50		11289.67	1152627.0
60		10402.76	1849213.0
70		11463.57	2568026.0
80		8032.79	3027217.0
90		10561.60	3786310.0
100		11993.29	4897850.0
110		11290.33	5988862.0
120		11551.64	7683639.0



圖二十一

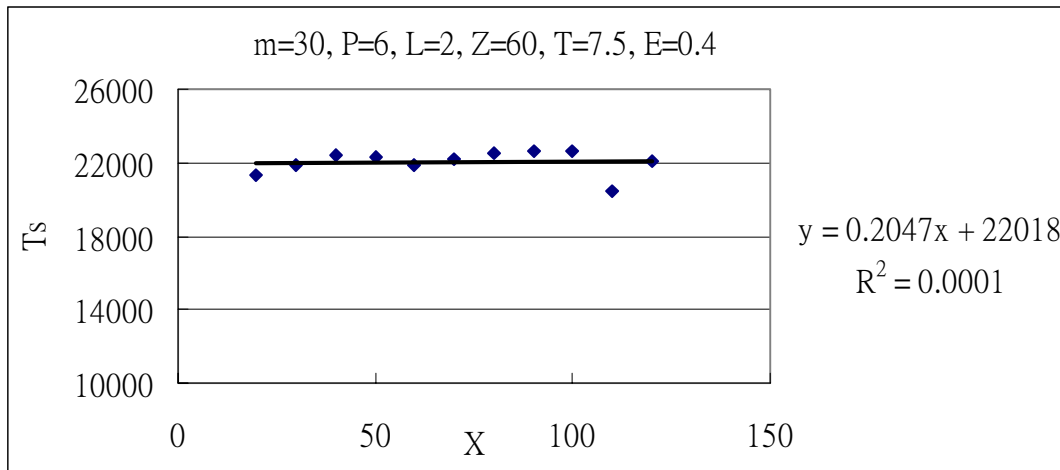


圖二十二

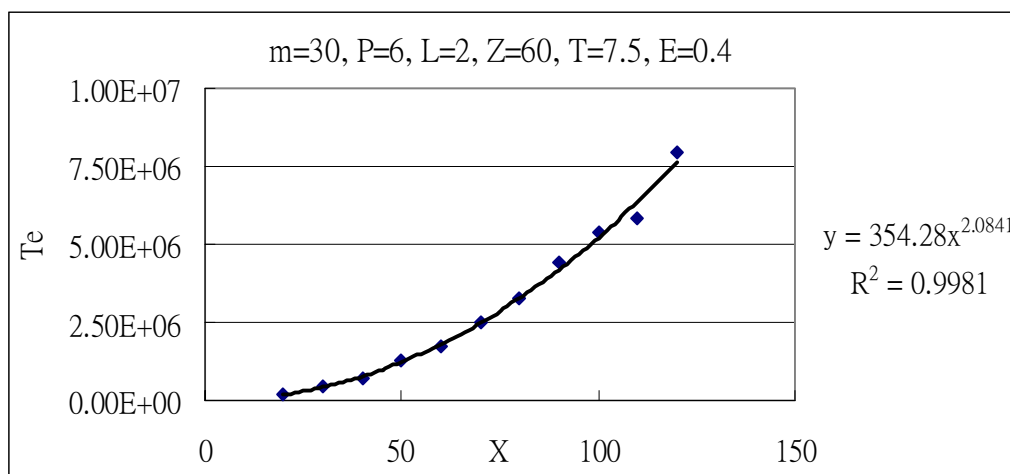
3. $m=30$, $X=20\sim 120$

m	P	L	X	Z	E	T
30	6	2	20~120	60	0.4	7.5

細胞膜寬度 X	時間 Ts/Te	Ts 穿越時間	Te 游蕩時間
20		21273.81	184111.8
30		21905.69	438522.4
40		22428.30	713955.9
50		22329.08	1290024.0
60		21875.82	1710338.0
70		22190.83	2522113.0
80		22498.68	3258464.0
90		22660.88	4398984.0
100		22674.31	5410194.0
110		20396.05	5801435.0
120		22121.65	7933837.0



圖二十三



圖二十四

4. 變化細胞膜寬度 X 的討論：

改變細胞膜的寬度 X 使得細胞膜的面積增加，因此 DNA 降落細胞膜後，隨機行走探尋孔洞的時間 T_h 將增加，但是並不會改變降落時間 T_v 及穿越時間 T_s ，從圖十九、二十一、二十三中， T_s 僅在一定值上下振盪，而不隨寬度 X 改變的情形可以得到證明。

從統計的理論我們知道，一名醉漢若每單位時間行走一步，每一步均有前後左右 ($\pm X, \pm Y$) 的四種隨機選擇，則走了 N 步、每步距離 D 之後，醉漢離出發點的距離 R^2 的期望值可以寫成，

$$\langle R^2 \rangle = \sum_{ij} \langle D_i \cdot D_j \rangle = \sum_i \langle D_i^2 \rangle = \sum_i D^2 = ND^2$$

因此 DNA 降落細胞膜後若隨機行走至孔洞，行走距離 R 將與 $N^{1/2}$ 成正比，亦即與行走時間 $T_h^{1/2}$ 成正比，

$$R \propto N^{1/2} \propto T_h^{1/2}$$

而當我們增加細胞膜的寬度 X，DNA 隨機行走的距離 R 應與之成正比，因此我們可以找到 X 與 T_h 的關係，

$$X \propto T_h^{1/2}$$

或是寫成，

$$T_h = k'X^2$$

而 $T_h \gg T_s \gg T_v$ ，所以 $T_e = T_h + T_s + T_v \approx T_h$ ，最後我們可以得到 T_e 與 X 的關係，

$$T_e = k'X^2$$

從圖二十、二十二、二十四中，整理回歸指數如下，

分子鏈長 m	10	20	30
回歸指數	2.0502	2.0082	2.0841

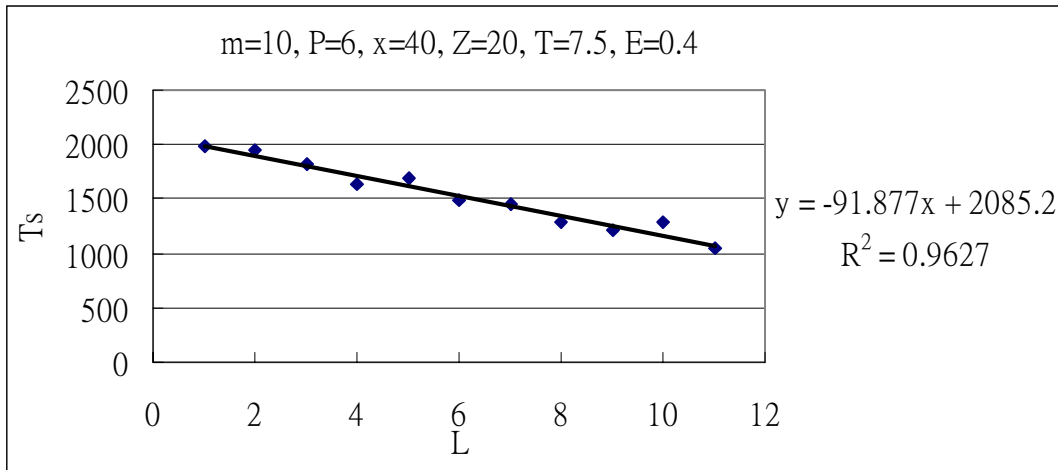
的確均非常接近理論值 2。

(五)變化細胞膜厚度 L 的穿透情形

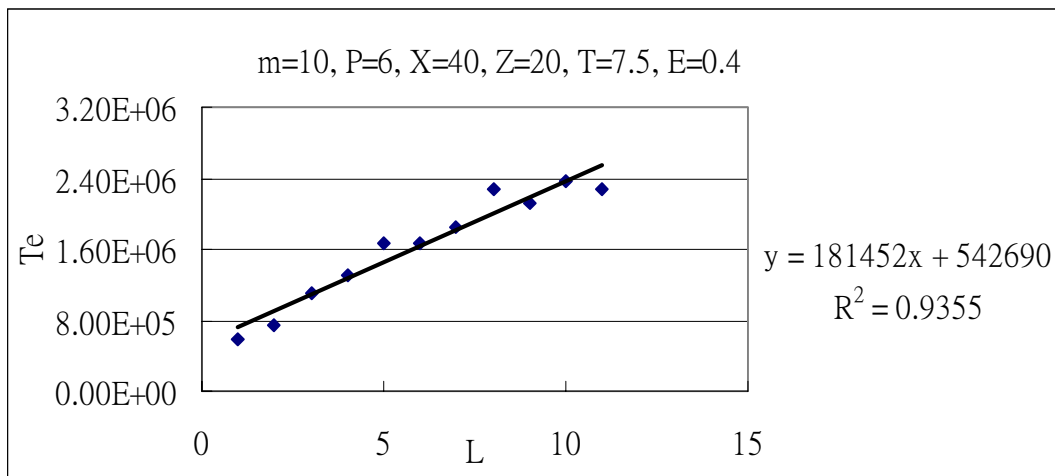
1. $m=10$, $L=1\sim 11$

m	P	L	X	Z	E	T
10	6	1~11	20	20	0.4	7.5

細胞膜厚度 L	時間 Ts/Te	Ts 穿越時間	Te 游蕩時間
1		1977.67	593148.3
2		1957.35	749620.3
3		1828.67	1110447.0
4		1636.13	1305786.0
5		1690.49	1665493.0
6		1496.84	1658312.0
7		1450.18	1838177.0
8		1290.04	2276653.0
9		1208.21	2115206.0
10		1282.43	2367689.0
11		1055.09	2264900.0



圖二十五

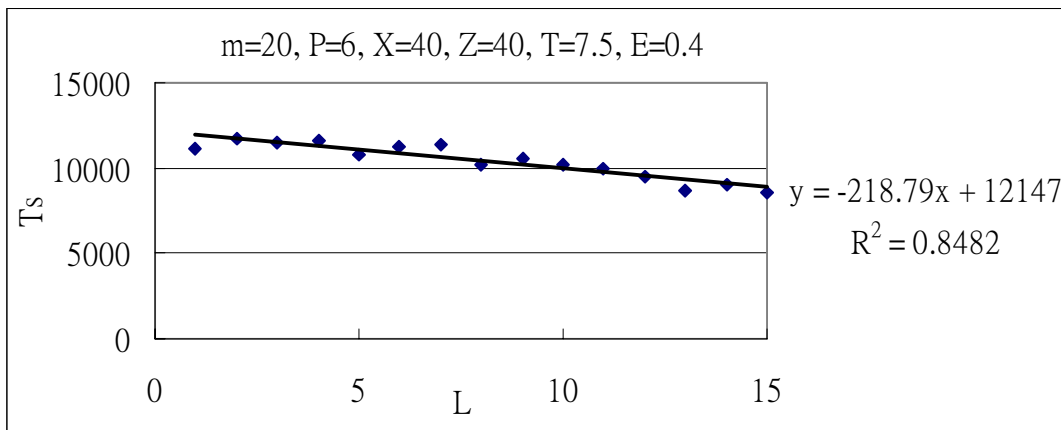


圖二十六

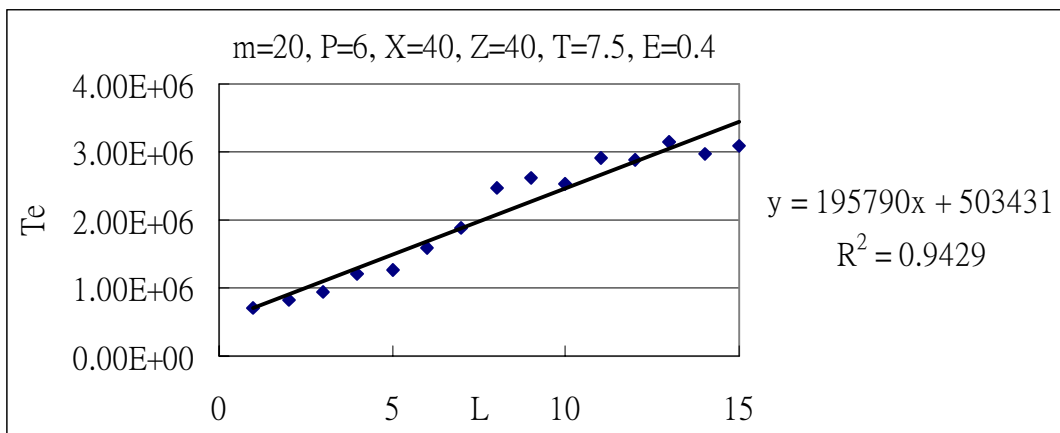
2. $m=20$, $L=1\sim 15$

m	P	L	X	Z	E	T
20	6	1~15	20	40	0.4	7.5

細胞膜厚度 L	時間 Ts/Te	Ts 穿越時間	Te 游蕩時間
1		11096.61	709579.6
2		11671.84	834341.9
3		11497.33	937792.5
4		11609.87	1209424
5		10780.91	1251359
6		11235.83	1599028
7		11376.81	1887388
8		10141.79	2461336
9		10509.41	2616478
10		10233.98	2529753
11		9980.185	2907889
12		9550.123	2892447
13		8697.88	3152322
14		9013.14	2970416
15		8553.766	3086705



圖二十七

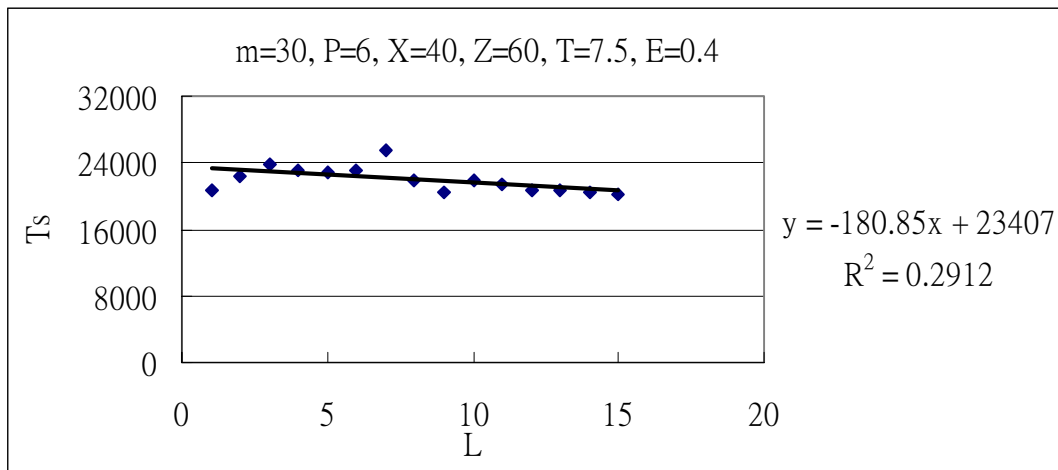


圖二十八

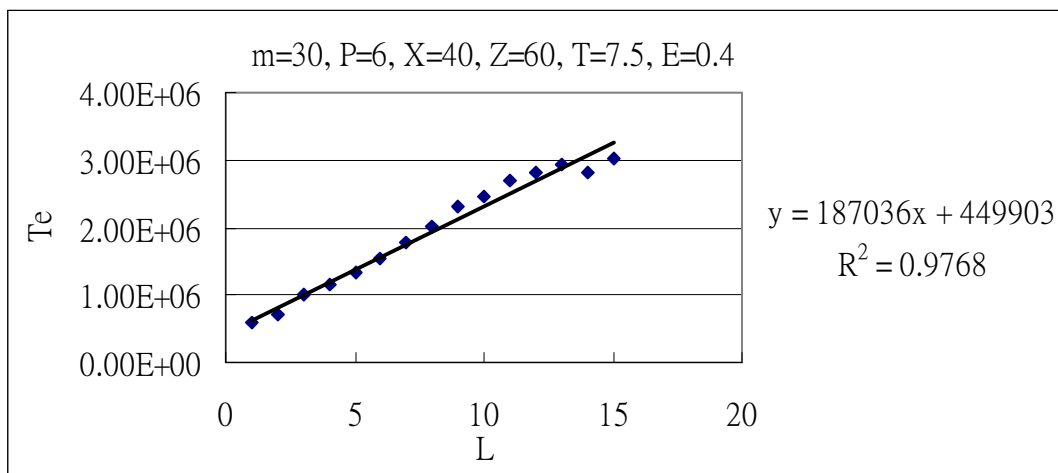
3. $m=30$, $L=1\sim 15$

m	P	L	X	Z	E	T
30	6	1~15	20	60	0.4	7.5

細胞膜厚度 L	時間 Ts/Te	Ts 穿越時間	Te 游蕩時間
1		20670.08	583234.2
2		22422.24	716742.8
3		23710.12	1017028
4		23106.92	1169553
5		22877.88	1320769
6		23102.98	1548989
7		25529.36	1791329
8		21885.62	2002009
9		20561.55	2301304
10		21894.7	2445044
11		21392.36	2685353
12		20791.23	2820833
13		20728.53	2941314
14		20472.6	2814517
15		20251.82	3034799



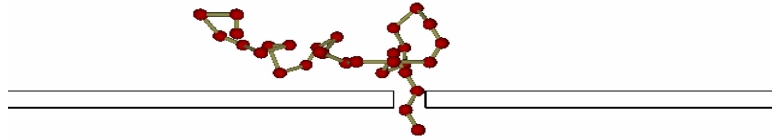
圖二十九



圖三十

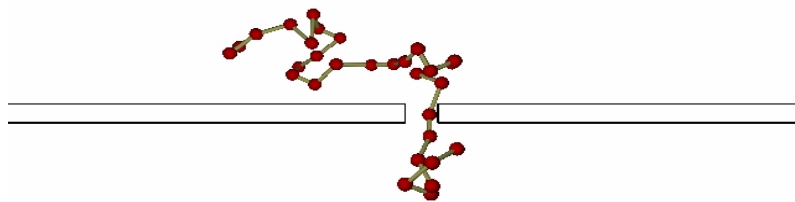
4. 變化細胞膜厚度 L 的討論：

從圖二十五、二十七、二十九中，可以知道 T_s 均隨著厚度 L 的增加而減少。從動畫的分析我們發現，當 DNA 在到達孔洞上方時，其任一端在進入孔洞之前須經過一個複雜的“拆解”過程，DNA 將從球狀逐漸解開，直到有一端整理成直線並對準孔洞，才能開始穿越，



由於我們的定義是當 DNA 的一端走到細胞膜的下緣， T_s 才開始計時，直到走完整條 DNA。因此當細胞膜厚度 L 增加，DNA 一端走到細胞膜下緣時，其上方已整理出與 L 同長的 DNA 長度，所以其拆解過程已完成的程度較高，也因此降低了穿越的時間。

另一方面，從圖二十六、二十八、三十中，可以知道 T_e 均隨著厚度 L 的增加而增加。同樣從動畫的分析我們發現，DNA 即使一端進入孔洞仍無法保證一定會完成穿越，因為波茲曼機率仍允許有回頭的可能，唯有當 DNA 的一端進入細胞質中並開始盤結，才能確保一次成功的穿越，



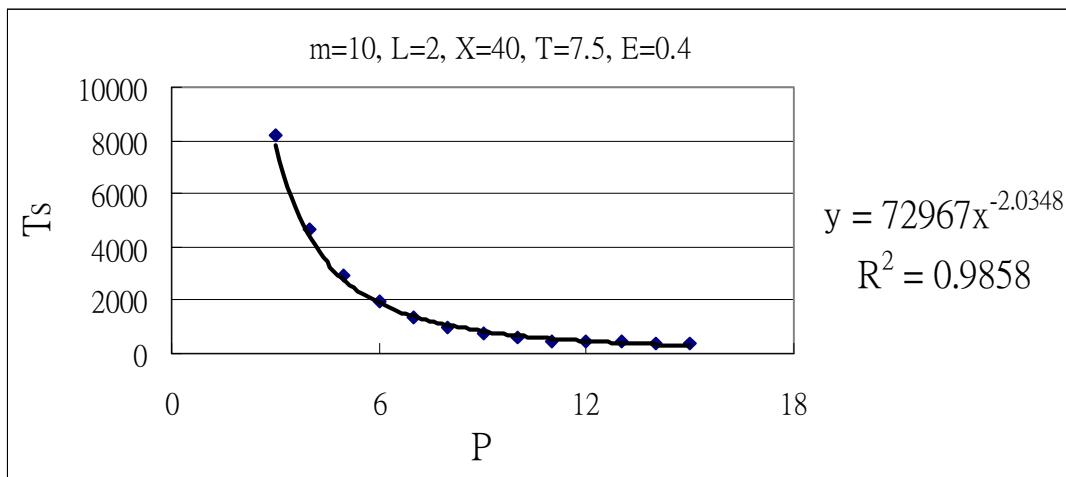
因此對行走至孔洞上方的 DNA 而言，若無法穿至細胞質之中並形成盤結，DNA 一端退出孔洞後將離開孔洞上方，等待下一次的到達機會，如此其 T_h 將大幅增加， T_e 因此隨之上升。

(六)變化細胞膜孔徑 P 的穿透情形

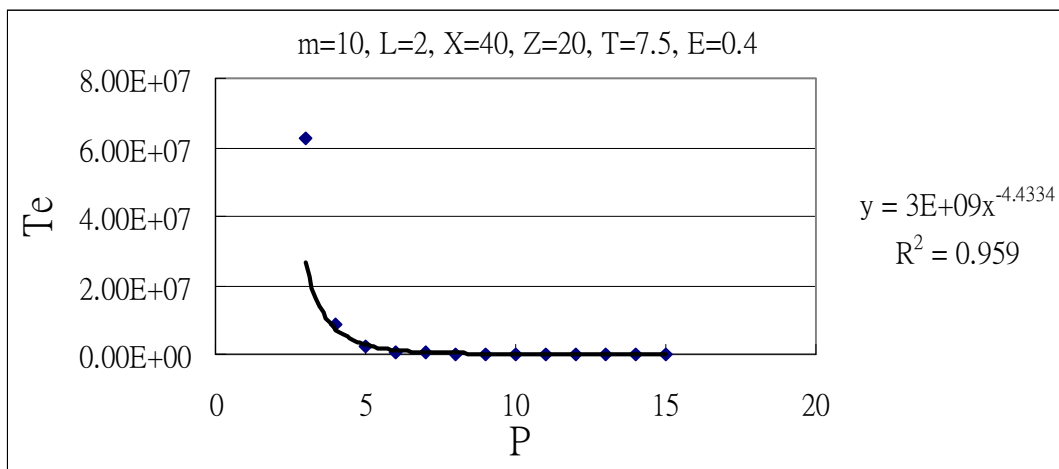
1. $m=10, P=3\sim 15$

m	P	L	X	Z	E	T
10	3~15	2	20	20	0.4	7.5

細胞膜孔徑 P	時間 Ts/Te	Ts 穿越時間	Te 游蕩時間
3		8192.377	62365202
4		4670.052	8782266
5		2919.312	2400415
6		1947.258	747663
7		1388.691	346428.9
8		942.0158	215256.9
9		722.2031	146784.3
10		581.7398	94002.49
11		475.5431	70376.42
12		437.6321	62472.94
13		415.3161	49900.58
14		377.3969	44304.41
15		386.6042	42640.67



圖三十一

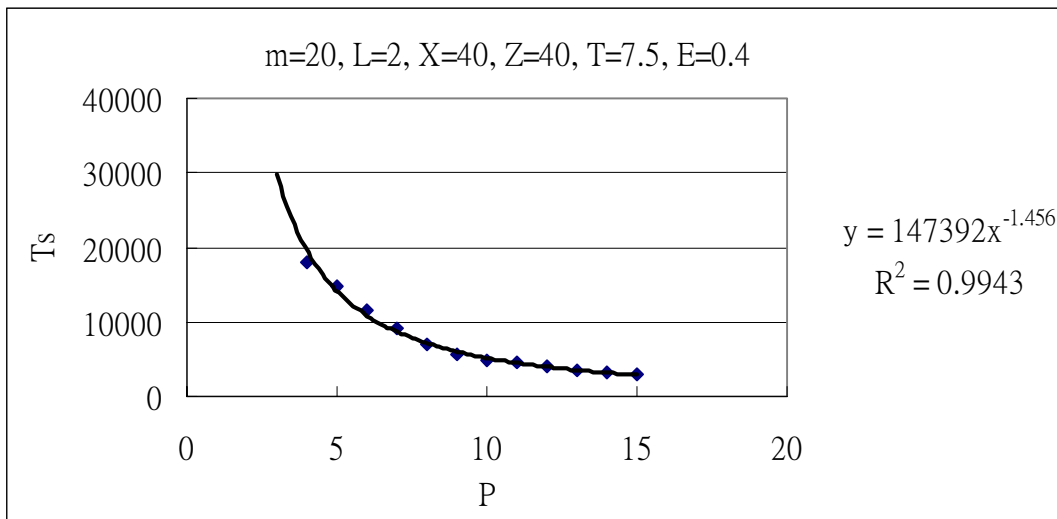


圖三十二

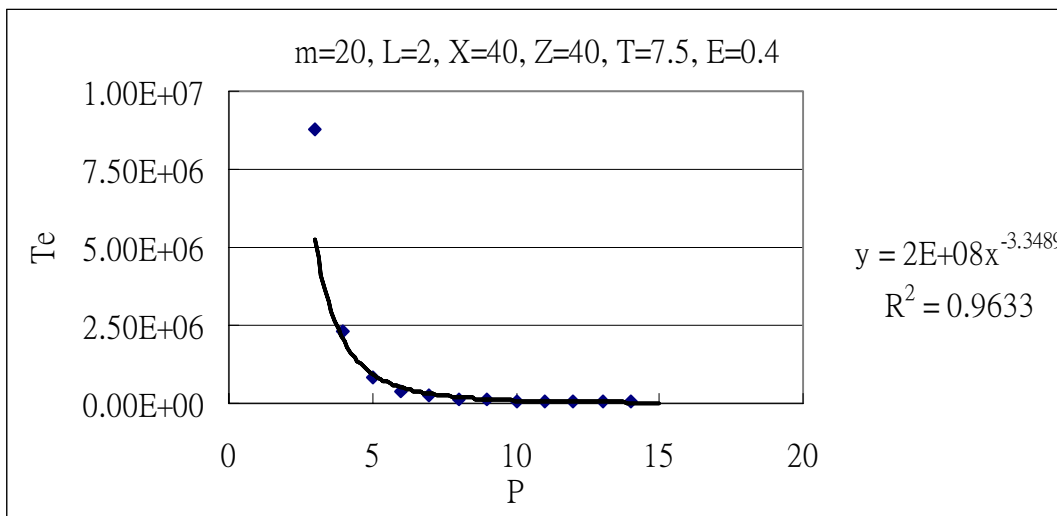
2. $m=20$, $P=4\sim 15$

m	P	L	X	Z	E	T
20	4~15	2	20	40	0.4	7.5

細胞膜孔徑 P	時間 Ts/Te	Ts 穿越時間	Te 游蕩時間
4		18057.33	8777548
5		14837.67	2320661
6		11617.84	834341.9
7		9159.929	383329.2
8		7032.684	225331.1
9		5693.482	116073
10		4886.942	113826.6
11		4622.827	84897.16
12		3999.454	64199.91
13		3480.495	64343.09
14		3141.861	50151.81
15		2887.304	47086.67



圖三十三

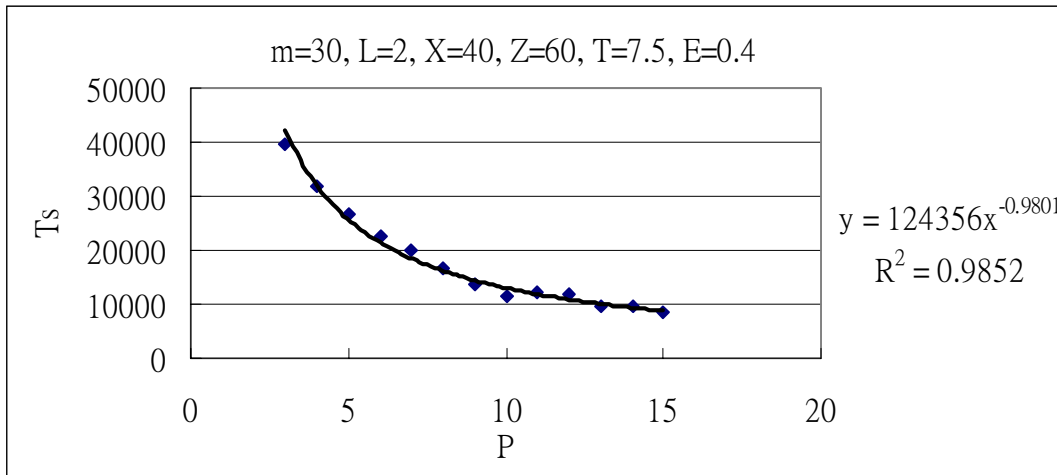


圖三十四

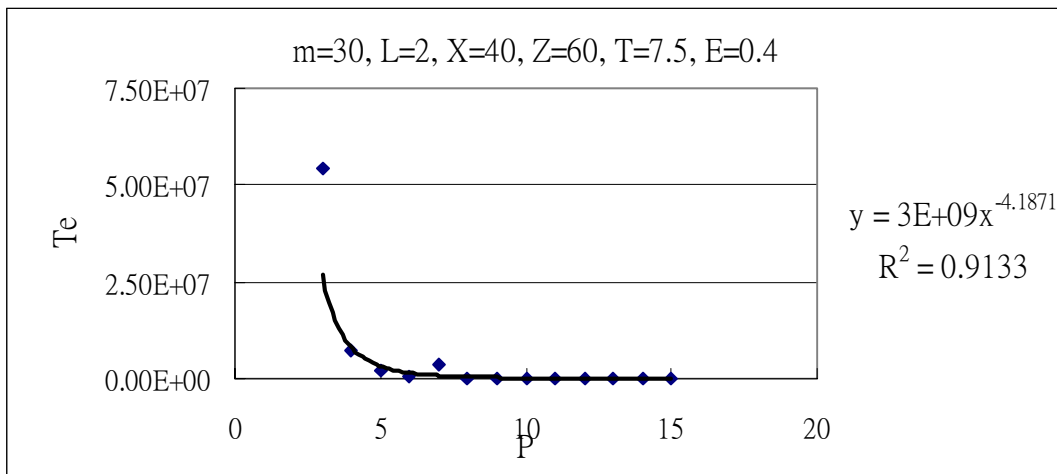
3. $m=30$, $P=3\sim 15$

m	P	L	X	Z	E	T
30	3~15	2	20	60	0.4	7.5

細胞膜孔徑 P	時間 Ts/Te	Ts 穿越時間	Te 游蕩時間
3		39779.92	54279475
4		31984.9	7126996
5		26710.84	2004320
6		22422.24	716742.8
7		20047.38	3480255
8		16491.48	209558.8
9		13887.2	153341.9
10		11353.09	114533.1
11		12081.82	93145.44
12		11733.61	79903.04
13		9713.318	67176.71
14		9635.047	62510.5
15		8484.347	53907.32



圖三十五



圖三十六

4.變化細胞膜孔徑 P 的討論：

由圖三十一至圖三十六，可以知道 T_s 及 T_e 與孔徑 P 均成負指數減少的關係，但是其運作機制仍不十分清楚，在此僅提供數據的分析結果，理論部分則留待後人推導！

六、結論

強電場下 DNA 穿透細胞膜的物理機制，除細胞膜孔徑 P 的詳細機制尚待進一步驗證外，其餘變因的影響均已十分清楚。

(一)、影響 T_s 的機制如下：

$$T_s = m \left(\frac{qE}{\zeta} \right)^{-\frac{1}{\alpha}}$$

由 α 值的推導，說明了 DNA 穿越細胞膜孔洞時的機制，更證明了鍵振盪模型的模擬結果，的確非常接近真實的物理系統！

(二)、影響 T_e 的機制如下：

$$T_e = T_v + T_h + T_s \approx T_h = k'X^2$$

在討論的一開始雖然我們以 T_s 及 T_e 為標的，但是隨著物理機制的逐漸明朗，我們知道 DNA 在細胞膜上的隨機行走時間 T_h 才是決定穿透的關鍵時間，此點與目前的理論預測十分吻合，de gennes(1991 年諾貝爾物理獎得主)即預測 T_h 約為兩小時， T_s 卻只需要數秒。此外，溫度的影響也是一個有趣的課題，留待更詳盡的討論！

七、參考資料

- (一)、牛頓雜誌，國際中文版，第 201 期，2000 年 2 月號。
- (二)、生命劇本 DNA，沈立仙譯，新雨出版社。
- (三)、新 C 語言入門與進階，鄭育興、黃莉玲合譯，松崗出版社。
- (四)、Unix 指令參考手冊，Daniel Gilly，O'REILLY。

八、附錄

(一)、電場強度的換算：

在我們的模擬中，所引用的電場強度 E 為 0.1~1.3 的值，但這樣的值與實

際的強度單位如何換算呢？我們知道 DNA 是一種雙螺旋結構的分子鏈，而 DNA 雙螺旋的持續長度(persistent length)約為 100nm，可視為模擬中的分子鏈長，在此若將分子鏈長取為 2，則模擬中的單位長度 $1L_u = 50nm$ 。

DNA 在體液中水解後每一個基本配對(base pair，長度約為 3.4nm)都帶有兩個負電荷($2e^-$)，若每段持續長度上的負電荷均視為集中在我們模擬中的一個單元分子上，則每個單元分子的單位帶電量值 $q = 588e^-$ 。因此在室溫 $T=7.5$ 下考慮 $E=0.1$ 朝負 Z 方向移動一單位長度的波茲曼機率，

$$\frac{\Delta E}{T} = \frac{0.1}{7.5} = \frac{q \times 0.1 E_u \times L_u}{k_B T_R}$$

將 $k_B = 8.62 \times 10^{-5} eVK^{-1}$ 、 $T_R = 300K$ 代入，即可反推出，

$$1E_u = 117 \text{ nt/coul}$$

確實為一相當強的電場！

(二)、絕對溫度的換算：

若取 $T=7.5$ 即為 300 度 K，

$$T = 7.5T_u = 300K$$

因此，在我們模擬中的每單位溫度即為，

$$1T_u = 40K$$

(三)、回歸誤差 R^2 值的定義：

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y})^2}{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}$$

$$\bar{y} = \frac{\sum_{i=1}^N y_i}{N}$$

\hat{y} 為回歸方程式的對應 y 值。對非水平線而言， R^2 愈接近 1 表示回歸誤差愈小，但對水平線而言， R^2 愈接近 0 表示回歸誤差愈小。

九、致謝：感謝台灣師範大學物理系 陳啟明教授，提供工作站以利研究的進行。

評 語

- (1) 本作品係利用鍵震盪模型藉由蒙地卡羅電腦模擬，以探討 DNA 穿透細胞膜孔洞的穿越時間及遊蕩時間。
- (2) 考慮諸多變因，所得模擬結果有助於了解 DNA 在細胞外遊蕩至最後穿透細胞膜的機制。
- (3) 作品成功地改寫電腦程式，使簡化用於單一高分子鏈系統，及能以動畫方式呈現出穿透的詳細過程，頗為生動難得，研究精神可佩，作者對於主題的物理意義尚需加強充實。