ช่องอนุมูลลิแกนด์เกต และการอินทิเกรตตามวิถีในระบบที่ซับซ้อนเชิงชีววิทยา

นาย สันติพงศ์ บริบาล

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาฟิสิกส์ ภาควิชาฟิสิกส์
คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-5110-9

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I21429972

LIGAND-GATED ION CHANNEL AND PATH INTEGRAL APPROACH TO BIOLOGICAL COMPLEX SYSTEMS

Mr. Santipong Boribarn

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy in Physics

Department of Physics
Faculty of Science
Chulalongkorn University

Academic year 2003

ISBN 974-17-5110-9

Thesis Title	Ligand-Gated Ion Channel and Path Integral Approach to Biological Complex Systems
By	Santipong Boribarn
Field of Study	Physics
Thesis Advisor	Professor Virulh Sa-yakanit

Accepted by the Faculty of Science, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Doctor's Degree

..... Dean of the Faculty of Science

(Professor Piamsak Menasveta, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman

(Assitant Professor Pisistha Ratanavararak, Ph.D.)

..... Thesis Advisor

(Professor Virulh Sa-yakanit, Fil.Dr.)

..... Member

(Ahpisit Ungkitchanukit, Ph.D.)

..... Member

(Rujikorn Dhanawittayapol, Ph.D.)

..... Member

(Professor Orapin Rangsiman, Dr.rer.nat.)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สันติพงศ์ บริบาล : ช่องอนุมูลลิแกนด์เกต และการอินทิเกรตตามวิถีในระบบที่ซับซ้อนเชิงชีววิทยา. (LIGAND-GATED ION CHANNEL AND PATH INTTEGRAL APPROACH TO BIOLOGICAL COMPLEX SYSTEMS) อ. ที่ปรึกษา : ศ.ดร. วิรุฬห์ สายคณิต, 66หน้า. ISBN 974-17-5110-9.

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ได้ทำการศึกษาการยึดเหนี่ยวของลิแกนด์ในระบบซับซ้อนเชิงชีววิทยา โดยแบ่งเป็น 2 ส่วนย่อยดังนี้ ส่วนแรกได้อุทิศให้กับการศึกษา กระแสของช่องอนุมูลลิแกนด์เกต ในระบบไม่คงที่แบบเลียวทรอปิก แบบจำลองที่เสนอด้วย Liu และ Dilger (2536) ได้นำมาประยุกต์ใช้ในระบบนี้ และเปรียบเทียบกับแบบจำลองช่องอนุมูลในระบบไม่คงที่ซึ่งพัฒนาด้วย Matsson (2539), Grzegorczyk, Jacobsson, Jardemark และ Matsson(2541), และ Matsson, วิรุฬห์ และ สันติพงศ์(2546) ปริมาณหลักที่สนใจคือ ความน่าจะเป็นของช่องเปิด และ กระแสเฉลี่ย สมุฏฐานกระแสรวมที่ได้ปรับข้อมูลที่บันทึกได้เหมาะสมกว่าแบบจำลองคงที่ชนิดอื่นๆ ส่วนที่สองของวิทยานิพนธ์จากงานของวิรุฬห์และสันติพงศ์(2544) ได้อุทิศให้กับการพิจารณาการยึดเหนี่ยวของลิแกนด์ในฮีมจากงานของ Wang และWolynes(2536, 2537) ซึ่งได้เสนอปัญหาของเส้นทางเชิงความอยู่รอด สำหรับพลศาสตร์ปฏิกิริยาในสิ่งแวดล้อมที่แกว่งไปแกว่งมา โดยใช้ฟังก์ชันอินทิกรัล เริ่มโดยการสมมุติการผ่อนคลายแบบแกว่งไปแกว่งมาอย่างเอกซ์โพเนนเชียล อันเนื่องมาจากกฎเอกซ์โพเนนเชียลเชิงการยืดเหยียดยาว เราจะสมุฏฐานปฏิกิริยาอัตราและฟังก์ชันสหสัมพันธ์จากระบบจุลทรรศน์ที่เสนอโดย Caldeira และ Legget (2526) การใช้เทคนิคเชิงเส้นทางอินทิกรัลที่พัฒนาด้วยวิรุฬห์สำหรับระบบไร้ระเบียบจะทำให้ได้ปฏิกิริยาอัตรายังผลและฟังก์ชันสหสัมพันธ์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....ฟิสิกส์..... ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา.....ฟิสิกส์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา 2546

4273832123 : MAJOR PHYSICS

KEY WORD: ION CHANNEL / LIGAND GATING / LIGAND BINDING / BOTTLENECK PROBLEM / PATH INTEGRAL

SANTIPONG BORIBARN : LIGAND-GATED ION CHANNEL AND PATH INTEGRAL APPROACH TO BIOLOGICAL COMPLEX SYSTEMS. THESIS ADVISOR : PROFESSOR VIRULH SA-YAKANIT, 66 pp. ISBN 974-17-5110-9.

In this dissertation we study the ligand binding in biological complex systems. The study is divided into two parts. The first part is devoted to the study of the Ligand gated ion channel current in the nonstationary lyotropic system. The model proposed by Liu and Dilger (1993) was applied to this system and compared with the nonstationary ion channel model developed by Matsson(1996), Grzegorczyk, Jacobsson, Jardemark and Matsson(1998), and Matsson, Sa-yakanit, and Boribarn(2003). The main quantities of interest are the open channel probability and the mean current. The derived total currents fit recorded data better than other stationary type models. The second part is devoted to the study of the ligand binding in heme following from Sa-yakanit and Boribarn(2001). The problem of survival paths for reaction dynamics in fluctuating environment using the functional integral has been considered by Wang and Wolynes(1993,1994). This approach assumed at the beginning that the fluctuation relax exponentially according to the stretched exponential law. We derive the rate reaction and the correlation function from the microscopic model given by Caldeira and Legget(1983). Using the path integral technique developed by Sa-yakanit for handling the disordered system, we obtain the effective rate reaction and the correlation functions.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Department.....Physics.....Student's signature.....

Field of study.....Physics.....Advisor's signature.....

Academic year .....2003.....

Acknowledgements

First, the author would like to express his sincere gratitude to his supervisor, Dr. Virulh Sa-yakanit for his invaluable guidance and inspiration during study. Also thank Leif Matsson and Dr. Mats Jonson for their kindness and carefulness when the author was in Gothenburg.

Special thank must also go to Dr. Pisistha Ratanavararak, Dr. Ahpisit Ungkitchanukit, Dr. Rujikorn Dhanawittayapol, and Dr. Orapin Rangsiman for their valuable suggestions and comments.

The author would like to acknowledge many people as follow; Dr. Suwattana Areepak, Dr. Wichit Sritrakool, Mr. Kittichai Wongpurk, Mr. Nopparatana Boonyai, Mr. Peter Janssen, Ms. Babro Matsson, Ms. Janna Matsson and Ms. Rattana Chitladapitak.

He wishes to thank all friends, and all colleagues; Dr. Somchai Kiatgamolchai, Dr. Jessada Sukpitak, Mr. Porncharoen Palotaidamkerng, Ms. Orapin Niemploy, Mr. Sutee Boonchui, Dr.Udomsilp Pinsook.

Financial support from the Thailand Research Fund through the Royal Golden Jubilee Ph.D. Program (grant no. PHD/00182/2541) to him and his supervisor is acknowledged. Chulalongkorn University and Department of Physics are acknowledged for allowing him a leave of absence for his study

Special thanks go to his parents, his sisters; Ms. Suthida Suksamran and Ms. Piyadao Boribarn, and his brother; Mr. Santiwan Boribarn for their hospitality.

Lastly, Special thanks go to his girlfriend, Ms. Chutiporn Eamoraphan, who always encourages and provides him a lot of helps.

Contents

Abstract in Thai iv

Abstract in English v

Acknowledgements vi

Contents vii

List of Figures ix

List of Tables xi

Chapter 1 Introduction 1

1.1 Ion channel 1

1.1.1 The Ligand-gated Ion Channel 2

1.1.2 Lyotropic Liquid Crystals 3

1.2 Ligand Binding 4

Chapter 2 Ligand-Gated Ion Channel 7

2.1 Nonstationary Lyotropic Model 7

2.2 Short Range Cooperativity: Ising Model 12

2.3 Ligand Gating 17

2.4 Nonlocal Correlations 19

2.5 Total Current 20

2.6 One Binding Site per Channel 22

Chapter 3 Ligand-Binding 26

3.1 Protein 26

3.2 Ligand Binding 27

3.3 Binding of Ligand to Myoglobin 27

3.4 Complex Environment 30

3.5 Wang and Wolynes: Bottleneck Problem 32

3.6 Caldeira and Leggett Model 35

Contents (cont.)

3.7 Path Integral Method: One Oscillator Model 36
3.8 Method of Calculation 38
3.9 Limiting Cases 40
3.10.1 $K(r)$ is a constant and symmetry in nonlocal time 40
3.10.2 $K(r)$ is a constant in equilibrium path and broken symmetry in nonlocal time 42
3.10.3 Case $\Omega = \Psi$ 43
3.10 Survival Paths 45
Chapter 4 Conclusions and Discussions 48
References 53
Appendices 59
Appendix A: Rate of Concentration 60
Appendix B: Long Range with Nonlocal Correlation 62
Appendix C: Mean Current 64
Vitae 66

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Figures

Figure 1.1 The ligand-binding site of heme created by a folded chain 5

Figure 2.1 (a) Dose-response curve predicted by the derived nonstationary lyotropic model (solid line) compared with proliferation data (points) from the leukemic gibbon ape cell line MLA-144 with $EC_{50} = 0.055\ nM$

(b) Example of a dose-response curve derived from a mass-action type model with an assessed dissociation constant $K = 1.0 \pm 0.5$ 15

Figure 2.2 Comparison between recorded ligand-induced current data (points), Hill equation with $n_H = 1$ (solid line), and current derived from the derived nonstationary lyotropic model (dashed line). Response measured relative to peak response according to Celentano and Wong (1994) 16

Figure 3.1 Time dependence of the binding of CO to Mb between 40 and 160 K. The solvent is glycerol-water (3:1). At each temperture, the two parameters t_0 and n are determined. $N(t)$ is a fraction of Mb molecules that have not rebonded a CO molecule at the time t after photodissociation 28

Figure 3.2 This show the equilibrium path (dashed line) which set $\alpha = 0$ and the decay path(all solid line) which set $\alpha < \kappa/m$ for any α, with $m = \kappa = \omega = 1$ 46

Figure 3.3 Log-log plot of the survival probability setting $m = \kappa = \omega = 1$ and $\alpha = 0.5$ 46

Figure 3.4 The effective rate coefficient setting $m = \kappa = \omega = 1$ and

List of Figures (cont.)

$\alpha = 0.5$ 47

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Tables

Table 2.1 Ligand-gated ion channel system in glu-receptors of $AMPA$ type with different agonists representing EC_{50} and K values with $n_H = 1$. This data come from Patneau and Mayer (1990).....24

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย