
情報システム工学

生命現象の熱力学

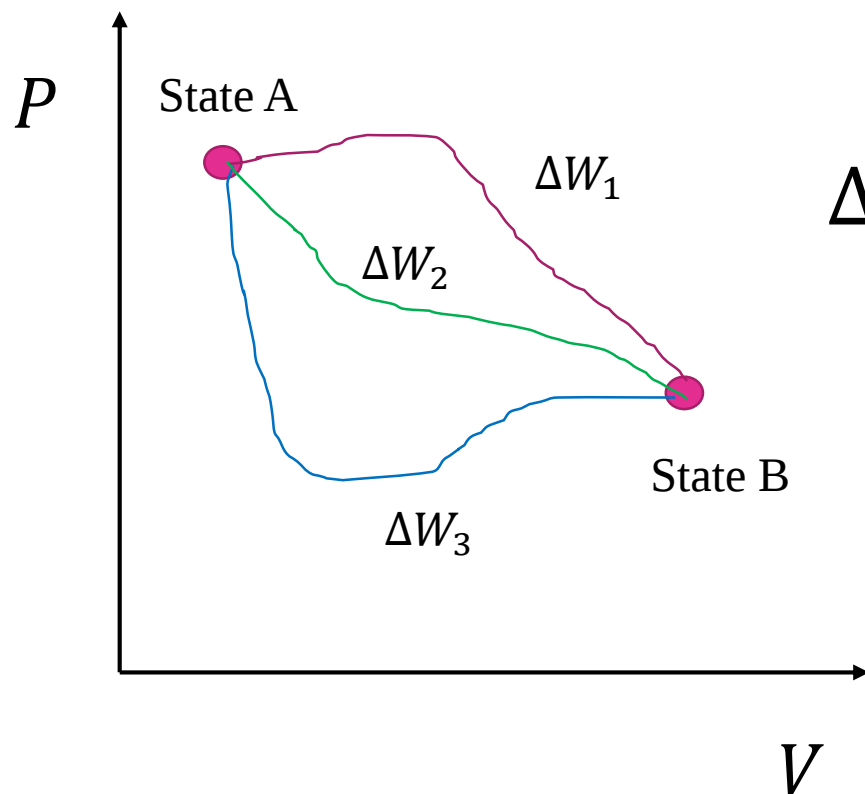
長谷川禎彦

微小系における熱力学

- 熱力学は蒸気機関をはじめとして、マクロな系に適用されてきた
- 近年、熱力学は細胞などの非常に小さい系に適用されつつある
- このような非常に小さい系では、通常の熱力学は成立しない
 - 例えば、熱力学の第二法則は必ずしも成立しない

熱力学

状態AからBに移る際に、取り出すことのできる仕事



$$\Delta E = -\Delta W + \Delta Q$$

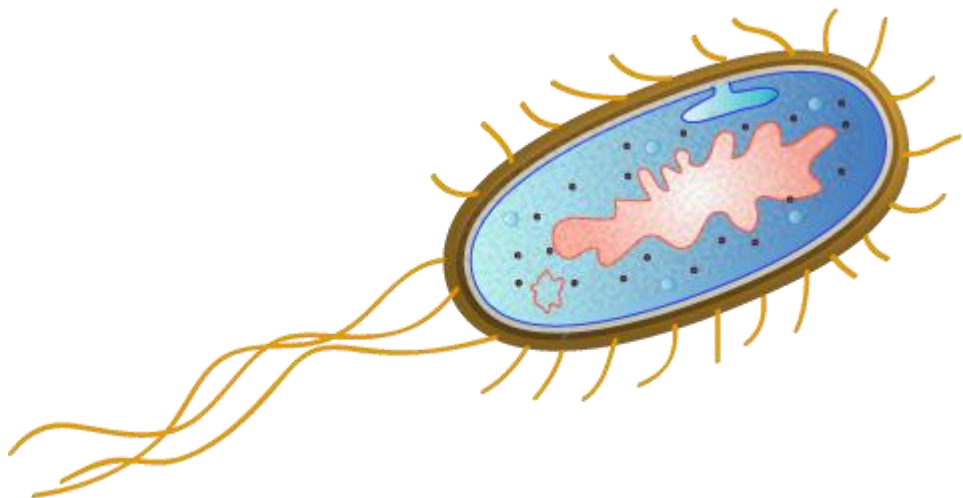
$$\Delta W = \int_{V_A}^{V_B} P dV$$

$$\Delta W \leq \Delta F = F_B - F_A$$

$F \equiv E - TS$: ヘルムホルツエネルギー

第二法則

細胞の大きさ



<http://togotv.dbcls.jp/ja/togopic.2012.12.html>

- 大腸菌の長さは約 $2\mu m$, 直径約 $1\mu m$. つまり, 体積はおおよそ $10^{-15} L$.
- 従来の熱力学が想定していたスケールとは $10^{15} \sim 10^{20}$ くらい異なる.
- このような系では, 第二法則も破られることがある

細胞での化学反応

■ 非常に少ない分子数によって起こる

➤ 10^{23} スケールVS10~100

動画

The red dots are RNA the
Proteins fluoresce blue or green.

<https://www.youtube.com/watch?v=gnJohznWi3I>

微笑系における第二法則の破れの直観的な説明

■ ギャンブルを考える

- M : 掛け金
- R : リターン

■ 多くの人が、何回もゲームを行えば $R \leq M$

- これはギャンブルの第二法則☹
 - 平均的には必ず負ける

■ 小数の人が、少しだけゲームすると $R > M$ となることもある

これは「小さい系」に相当する

ロシュミットのパラドックス

- 分子や原子のふるまいは量子力学や電磁気学の法則によって記述できる.
- これらの法則は可逆的である.
- つまり, 「ある方向に進むのならば, その逆方向に進むこともこれらの法則には反しない」
- ある時刻で, 孤立した系の粒子集団が $(x(t), v(t))$ の状態にあるとすると, 次の時刻 $t + dt$ では系のエントロピーは増大する (熱力学の第二法則)
- しかし, 粒子の座標はそのまま, 速度を逆にした系を考えると, $t + dt$ ではエントロピーは減少する

ロシュミットのパラドックス

動画

エントロピー

$$S = - \sum P \ln P$$

$$S = - \ln \frac{1}{2} = 0.69$$

終わりの位置で、全ての
粒子の速度を逆向きにする

$$S = - \ln 1 = 0$$

<https://www.youtube.com/watch?v=pK1NPKm2Dfc>

ロシュミットのパラドックス

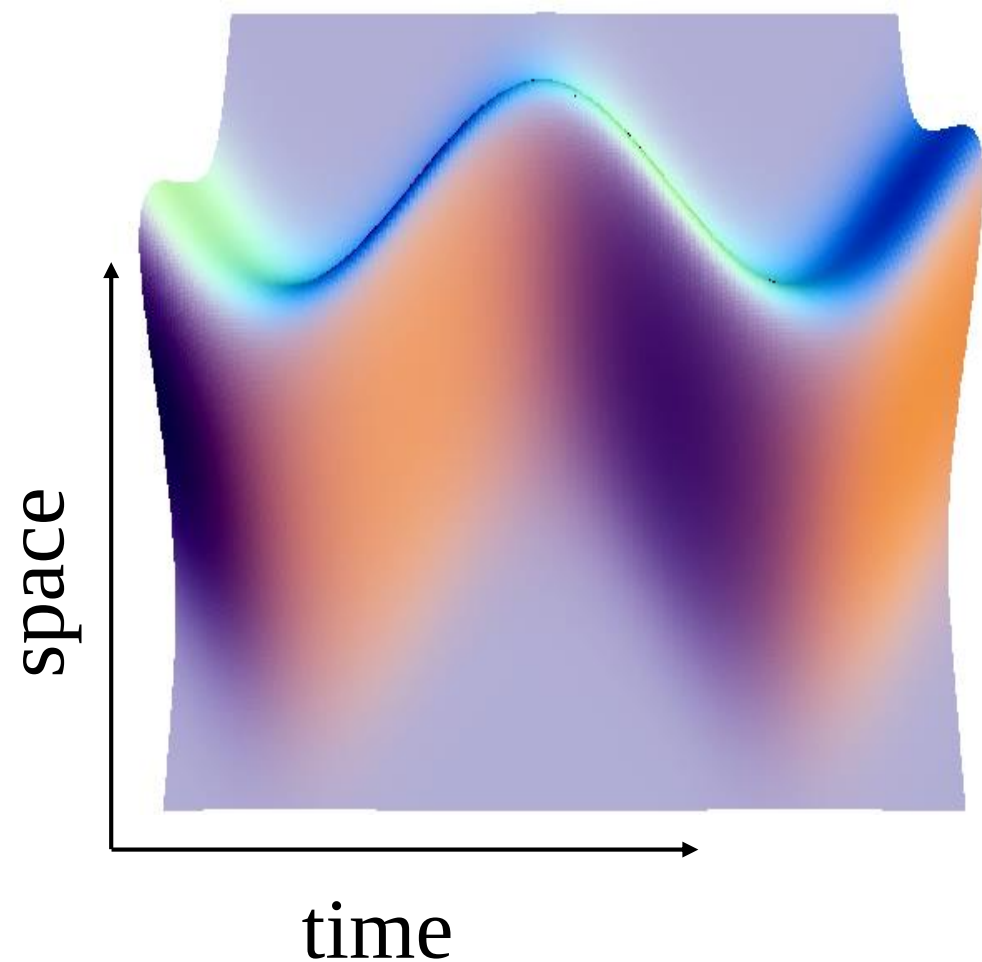
- このように、力学的に正しくても、エントロピーが減少する場合もある
- これは、熱力学の基本法則「熱力学の第二法則」を破っているのではないか？
- 確率熱力学によって、ロシュミットのパラドックスに対する回答が得られる

確率熱力学

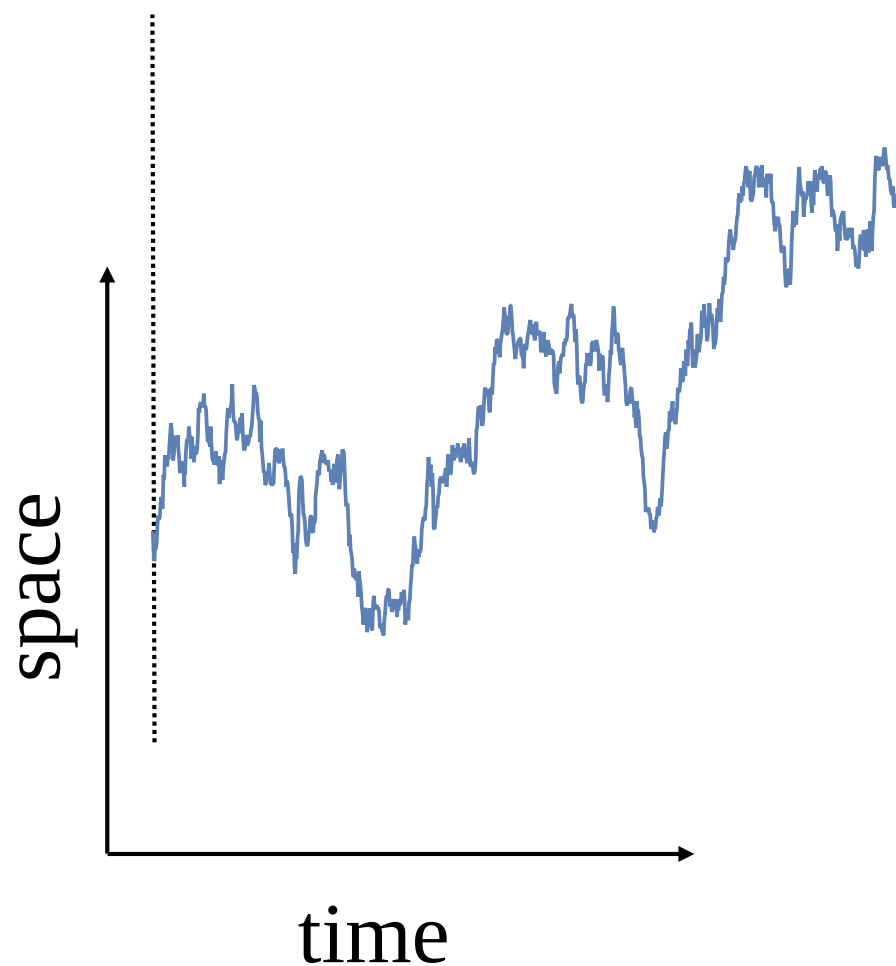
- 少数の反応(その極限の一分子)のダイナミクスに対する熱力学
- 従来の熱力学が $\sim 10^{23}$ オーダーでの熱力学がであったのに対し, はるかに少ない分子に対する熱力学

集合レベルと軌跡レベルの熱力学

集団レベル

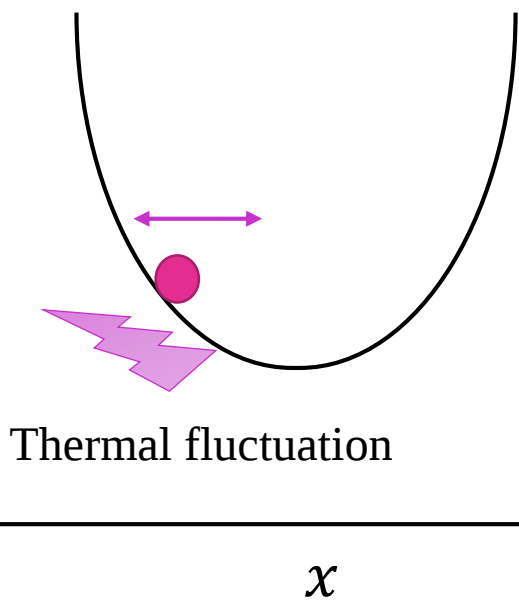


軌跡レベル

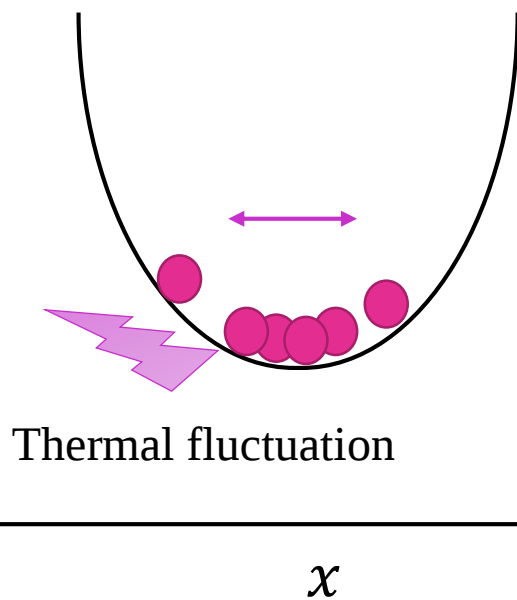


集合レベルの熱力学

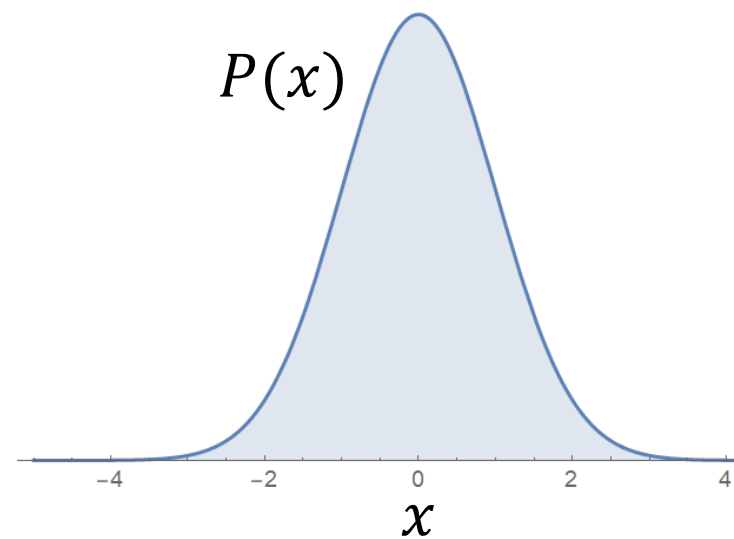
ポテンシャル内の粒子



ポテンシャル内の粒子



粒子の確率分布



粒子の平均エネルギー

$$E = \int E(x)P(x)dx$$

熱力学の第一法則

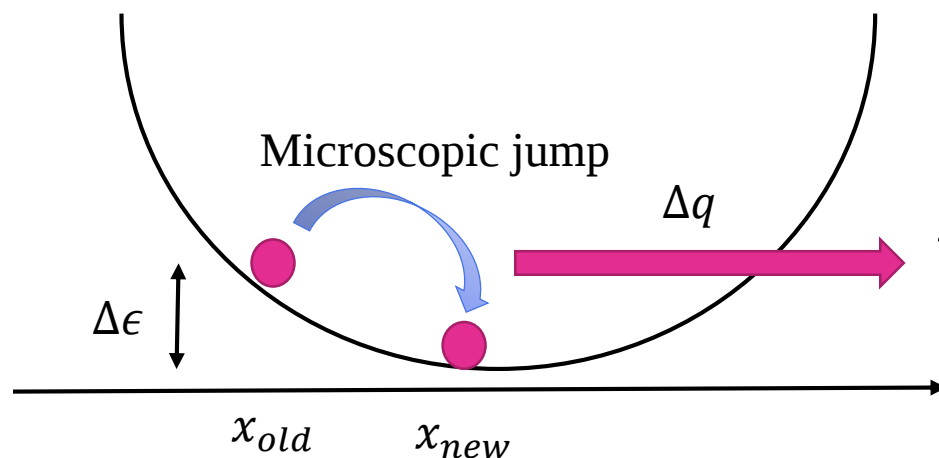
$$\Delta E = \Delta W - \Delta Q = 0$$

Work applied to a
particle = 0

Heat absorbed by
the reservoir = 0

軌跡レベルの熱力学

ポテンシャル中の粒子



Δq はミクロなジャンプによって熱浴に吸収された熱

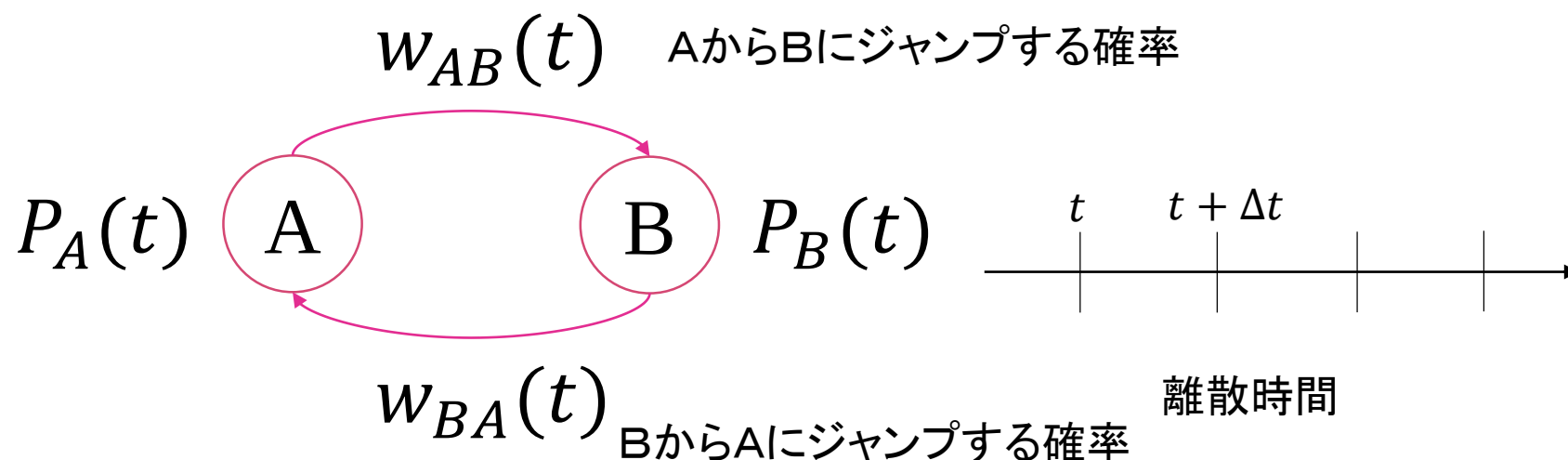
$\Delta\epsilon = E(x_{new}) - E(x_{old})$: エネルギーの差

$\Delta w = 0$: 外部から仕事はされていない

熱力学の第一法則

$$\Delta\epsilon = \Delta w - \Delta q = -\Delta q$$

Master方程式



■ 確率的な変化を記述するための方程式

$$P_A(t + \Delta t) = (1 - w_{AB}(t))P_A(t) + w_{BA}(t)P_B(t)$$
$$P_B(t + \Delta t) = (1 - w_{BA}(t))P_B(t) + w_{AB}(t)P_A(t)$$

Master方程式

$$\frac{P_A(t + \Delta t) - P_A(t)}{\Delta t} = -\frac{w_{AB}(t)}{\Delta t} P_A(t) + \frac{w_{BA}(t)}{\Delta t} P_B(t)$$
$$\frac{P_B(t + \Delta t) - P_B(t)}{\Delta t} = -\frac{w_{BA}(t)}{\Delta t} P_B(t) + \frac{w_{AB}(t)}{\Delta t} P_A(t)$$

$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{w_{BA}(t)}{\Delta t} = W_{BA}(t)$ は遷移率とすると,

$$\frac{dP_A(t)}{dt} = -W_{AB}(t)P_A(t) + W_{BA}(t)P_B(t)$$
$$\frac{dP_B(t)}{dt} = -W_{BA}(t)P_B(t) + W_{AB}(t)P_A(t)$$

このような方程式をMaster方程式という

Master方程式を用いた導出

【集団のダイナミクス】

- $W_{mn}(t)$ を $m \rightarrow n$ の遷移率とする.
- $P_n(t)$ を時刻 t に状態 n に居る確率とする
- 以下のMaster方程式で表される

$$\frac{d}{dt}P_m(t) = \sum_{m'} W_{m'm}(t)P_{m'}(t)$$

ここで $W_{mm} = -\sum_{m' \neq m} W_{mm'}$ の条件を満たす(確率の保存).

これより, 下の式も等価な表現である.

$$\frac{d}{dt}P_m(t) = \sum_{m' \neq m} (W_{m'm}(t)P_{m'}(t) - W_{mm'}(t)P_m(t))$$

Master方程式を用いた導出

【集団のダイナミクス】

■ エントロピー S は

$$S = -k_B \sum_m P_m(t) \ln P_m(t)$$

である. エントロピーの時間変化は

$$\frac{d}{dt} S(t) = -k_B \sum_m \frac{d}{dt} P_m(t) \ln P_m(t)$$

ここで $\sum \dot{P}_m(t)$ は0になることに注意(確率の保存より)

$$\begin{aligned} &= -k_B \sum_{m \neq m'} (P_{m'} W_{m'm} - P_m W_{mm'}) \ln P_m(t) \\ &= -\frac{k_B}{2} \sum_{m \neq m'} (P_{m'} W_{m'm} - P_m W_{mm'}) \ln \frac{P_m}{P_{m'}} \end{aligned}$$

Master方程式を用いた導出

【集団のダイナミクス】

■ さらに, 以下のような分解が可能である.

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}S &= -\frac{k_B}{2} \sum_{m \neq m'} (P_m W_{mm'} - P_{m'} W_{m'm}) \ln \frac{W_{mm'}}{W_{m'm}} \\ &\quad + \frac{k_B}{2} \sum_{m \neq m'} (P_m W_{mm'} - P_{m'} W_{m'm}) \ln \frac{P_m W_{mm'}}{P_{m'} W_{m'm}} \end{aligned}$$

■ それぞれ

$$\dot{S}(t) = -\dot{S}_m(t) + \dot{S}_{\text{tot}}(t)$$

のように置く

Master方程式を用いた導出

【集団のダイナミクス】

- なお, $\dot{S}_m, \dot{S}_{\text{tot}}$ は簡単な式変形で, 以下のようにも表せる

$$\dot{S}_{\text{tot}}(t) = k_B \sum_{m,m'} P_m(t) W_{mm'}(t) \ln \frac{P_m(t) W_{mm'}(t)}{P_{m'}(t) W_{m'm}(t)}$$
$$\dot{S}_m(t) = k_B \sum_{m,m'} P_m(t) W_{mm'}(t) \ln \frac{W_{mm'}(t)}{W_{m'm}(t)}$$

Master方程式を用いた導出

【集団のダイナミクス】

■ まず, $\dot{S}_{tot}$ は常に $\dot{S}_{tot} \geq 0$ である.

➤ これには, $\ln x \leq x - 1$ を用いると示せる

■ 二つ目は, 熱浴に移動した熱(つまり, 熱浴で増加したエントロピー)と考える

➤ これは, 後で特定の場合に正しいことが示される

■ この時

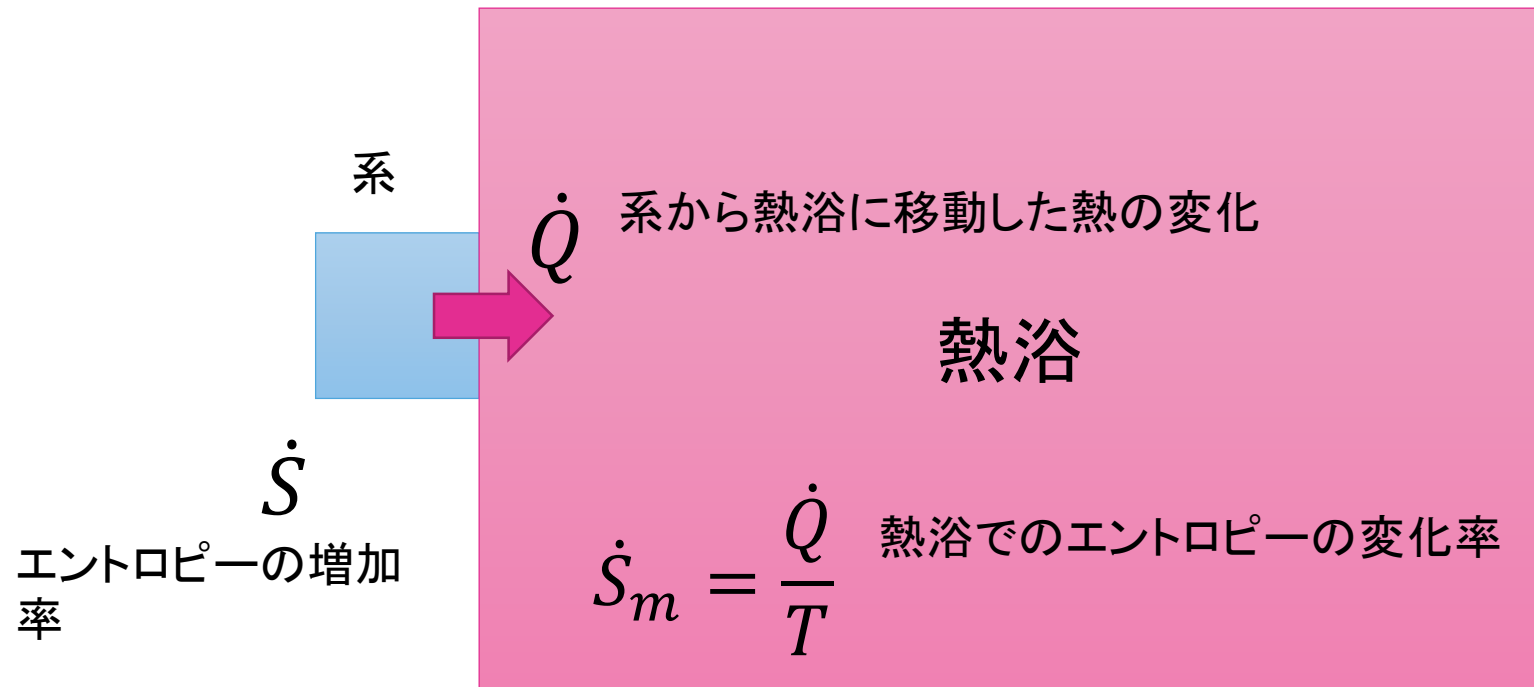
$$\dot{S}_{tot}(t) = \dot{S}(t) + \dot{S}_m(t)$$

であるので, S は系のエントロピー, S_m は熱浴のエントロピーなので, S_{tot} は全系の全エントロピーと捉えることが可能. $\dot{S}_{tot}$ は Total entropy production という.

数学的な第二法則

- $\dot{S}_{\text{tot}} \geq 0$ の条件は, 全系の全エントロピーは増加する, と読み替えることが出来る
- つまり, これはMarkov連鎖レベルでの, 熱力学の第二法則に他ならない
- 一方で, $\dot{S}_m$ が熱浴に移動した「熱」と捉えたが, これは, local detailed balanceが成立する系の場合は正しい(これについては後述)

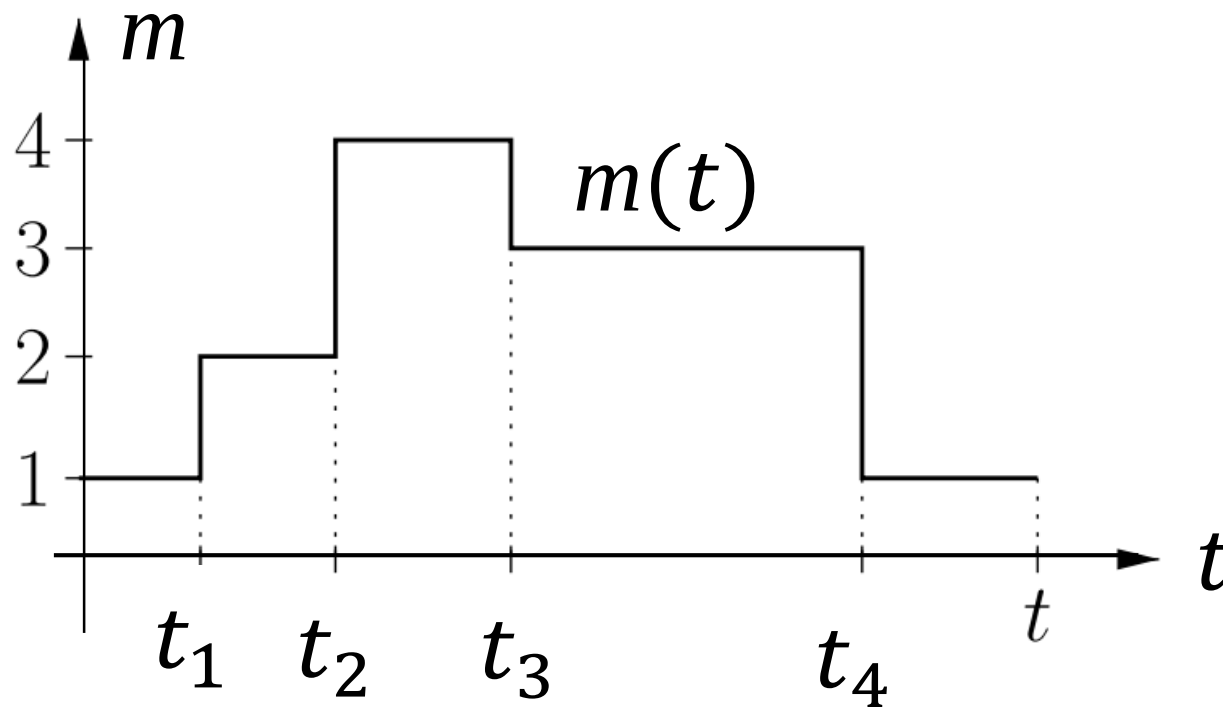
集団のダイナミクス



$$\dot{S}_{\text{tot}}(t) = \dot{S}(t) + \dot{S}_m(t)$$

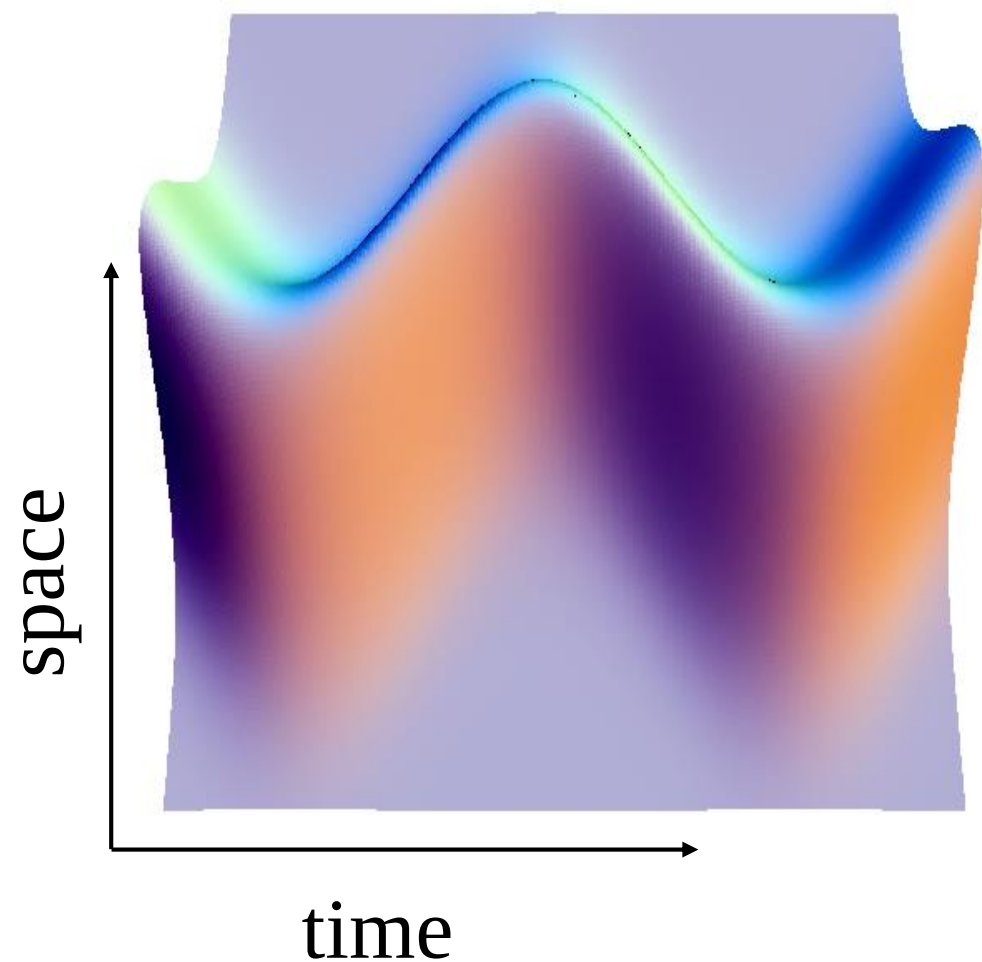
軌跡レベルのダイナミクス

- 今まで説明したものは、集団レベルのダイナミクス
- 軌跡レベルのダイナミクスも考えることが可能

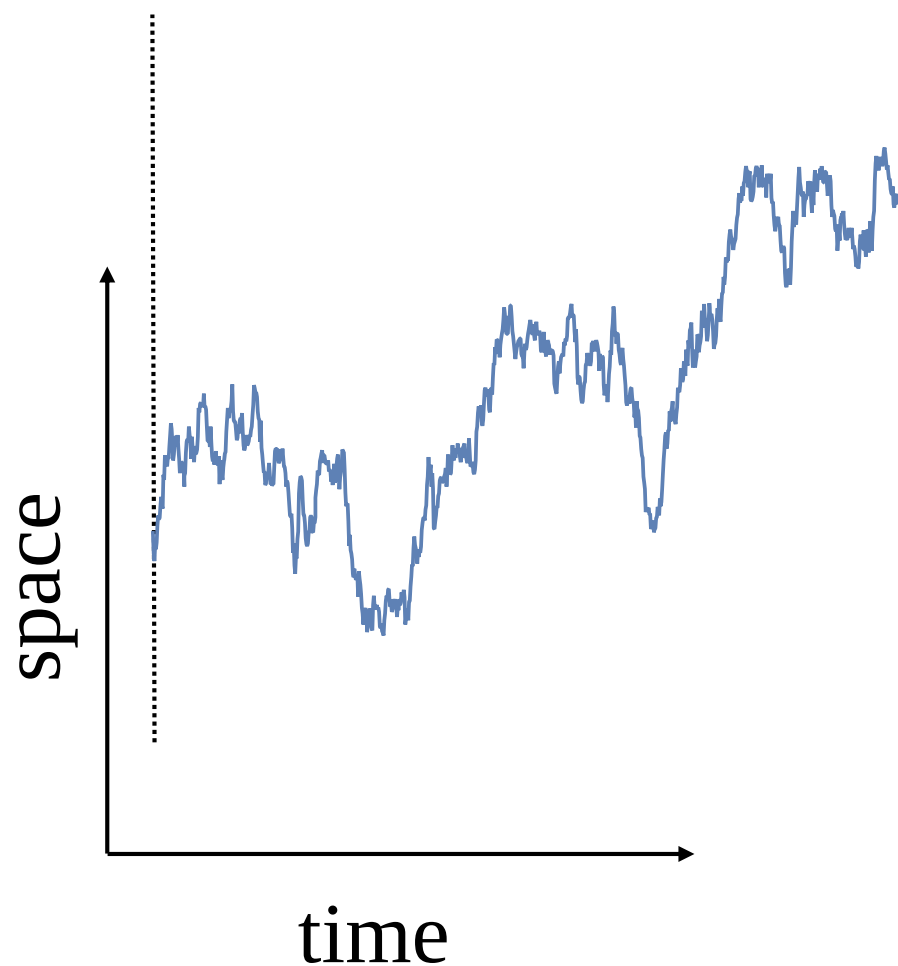


集合レベルと軌跡レベルの熱力学

集団レベル



軌跡レベル



軌跡レベルのダイナミクス

- エントロピーは以下で定義される

$$S(t) = -k_B \sum_m P_m(t) \ln P_m(t)$$

- これは、 $-\ln P_m(t)$ に対して、期待値を計算していると考えることが可能。つまり、軌跡レベルのエントロピーを以下で定義することができる

$$s(t) = -k_B \ln P_{m(t)}(t)$$

- $s(t)$ は確率エントロピーと呼ばれる

軌跡レベルのダイナミクス

【予備知識】

■ 以下の恒等式を用いる

$$f_{m(t)}(t) = \sum_m \delta_{m,m(t)} f_m(t)$$

$f_m(t)$ may be $P_m(t)$

$f_{m(t)}(t)$ の時間微分を計算すると

$$\dot{f}_{m(t)}(t) = \sum_m \left(\dot{\delta}_{m,m(t)} f_m(t) + \delta_{m,m(t)} \dot{f}_m(t) \right)$$

ジャンプによる $f_{m(t)}(t)$ の
変化分

$f_m(t)$ の変化による $f_{m(t)}(t)$
変化分

軌跡レベルのダイナミクス

【予備知識】

$$\dot{f}_{m(t)} = \sum_m \left(\dot{\delta}_{m,m(t)} f_m(t) + \delta_{m,m(t)} \dot{f}_m(t) \right)$$

状態遷移が $t = t^*$ におこったとする. この時最初の項は

$$\begin{aligned} & \dot{\delta}_{m(t_-^*), m(t_+^*)} f_m(t^*) \\ &= \delta(t - t^*) \left(f_{m(t_+^*)}(t^*) - f_{m(t_-^*)}(t^*) \right) \end{aligned}$$

これは, ジャンプによる変化分を表している

$$\begin{aligned} & \int_{t_-^*}^{t_+^*} \delta(t - t^*) \left(f_{m(t_+^*)}(t^*) - f_{m(t_-^*)}(t^*) \right) dt \\ &= f_{m(t_+^*)}(t^*) - f_{m(t_-^*)}(t^*) \end{aligned}$$

軌跡レベルのダイナミクス

■ $s(t)$ の時間変化を計算すると

$$\begin{aligned}\dot{s}(t) &= -k_B \partial_t \ln P_{n(t)}(t) \\ &= -k_B \sum_m \left(\dot{\delta}_{m,m(t)} \ln P_m(t) + \delta_{m,m(t)} \frac{\partial_t P_m(t)}{P_m(t)} \right)\end{aligned}$$

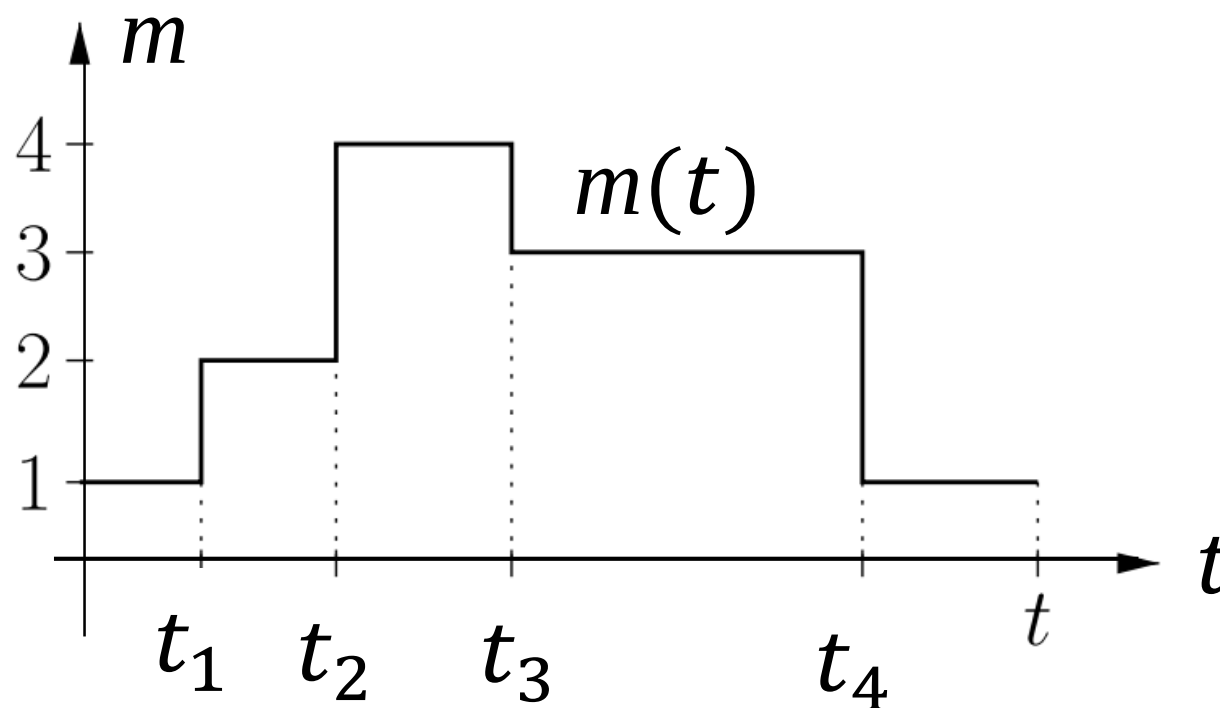
ここで、後ろの項は以下のようになる

$$\sum_m \delta_{m,m(t)} \frac{\partial_t P_m(t)}{P_m(t)} = \frac{\partial_t P_{m(t)}(t)}{P_{m(t)}(t)}$$

軌跡レベルのダイナミクス

■ 前の項は

$$\sum_m \dot{\delta}_{m,m(t)} \ln P_m(t) = \sum_j \delta(t - t_j) \ln \frac{P_{m_j^+}(t)}{P_{m_j^-}(t)}$$



軌跡レベルのダイナミクス

■ まとめると

$$\dot{s}(t) = -k_B \sum_j \delta(t - t_j) \ln \frac{P_{m_j^+}(t)}{P_{m_j^-}(t)} - k_B \frac{\partial_t P_{m(t)}(t)}{P_{m(t)}(t)}$$

ここで, 以下のように置く

$$\dot{s}_m(t) = k_B \sum_j \delta(t - t_j) \ln \frac{W_{m_j^- m_j^+}(t)}{W_{m_j^+ m_j^-}(t)}$$

これはLocal detailed balance assumptionと呼ばれる

局所詳細釣り合い

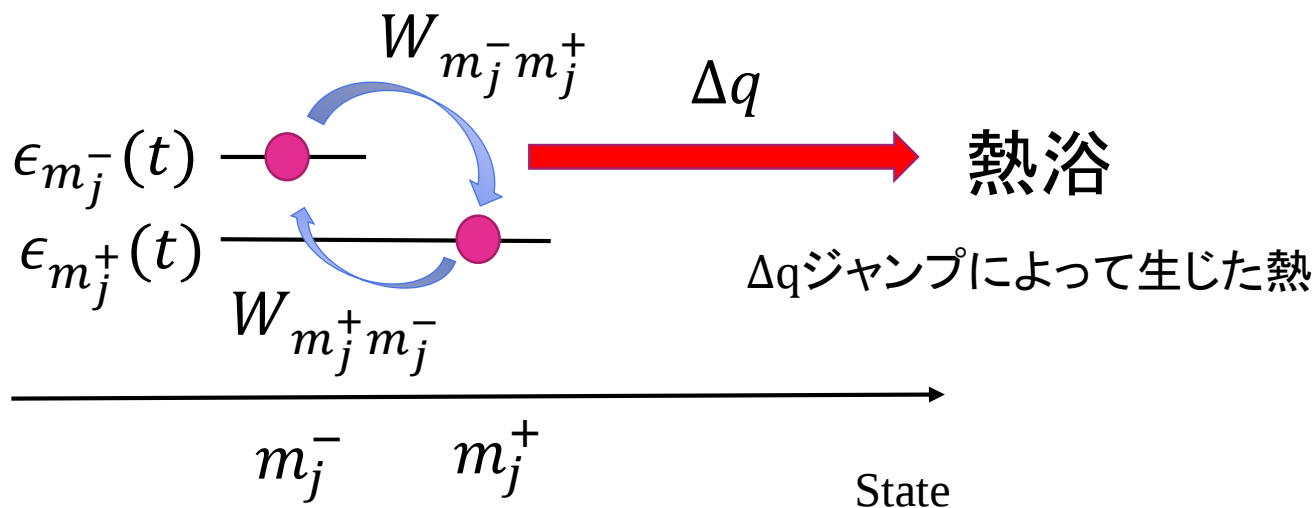
$$\dot{q}(t) = k_B T \sum_j \delta(t - t_j) \ln \frac{W_{m_j^- m_j^+}(t)}{W_{m_j^+ m_j^-}(t)}$$



$$k_B T \ln \frac{W_{m_j^- m_j^+}(t)}{W_{m_j^+ m_j^-}(t)} = \Delta q$$

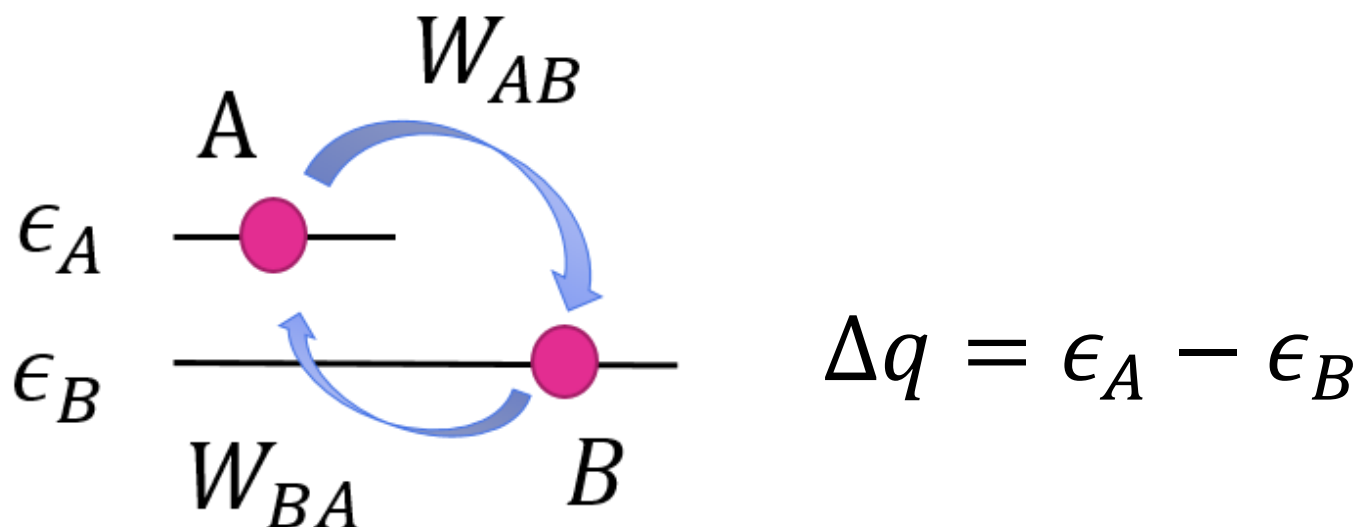
前向き, 後ろ向きの遷移率のlog
比は, 熱浴に吸収された熱になる
ということ

ミクロのジャンプ



局所詳細釣り合い

- 局所詳細釣り合いが主張するのは, W_{ij} と Δq は全部を独立に取ることができないということ
 - 例えば $\epsilon_A - \epsilon_B > 0$ で $W_{AB} < W_{BA}$ はありえない



局所詳細釣り合い

- 局所詳細釣り合いは、マルコフ連鎖と実際の物理的な量をつなげる重要な関係である
- 多くの重要な定理はこの局所詳細釣り合いを使っている

$$k_B T \ln \frac{W_{m_j^- m_j^+}(t)}{W_{m_j^+ m_j^-}(t)} = \Delta q$$

前向き, 後ろ向きの遷移率のlog比は, 熱浴に吸収された熱になるということ

軌跡レベルのダイナミクス

■ これより, 全エントロピーは

$$\begin{aligned} \dot{s}_{tot}(t) &= k_B \sum_j \delta(t - t_j) \ln \frac{P_{m_j^-}(t) W_{m_j^- m_j^+}(t)}{P_{m_j^+}(t) W_{m_j^+ m_j^-}(t)} \\ &\quad - k_B \frac{\partial_t^j P_{m(t)}(t)}{P_{m(t)}(t)} \end{aligned}$$

軌跡レベルにおいて, 再び以下の関係式が成り立つ

$$\dot{s}_{tot} = \dot{s} + \dot{s}_m$$

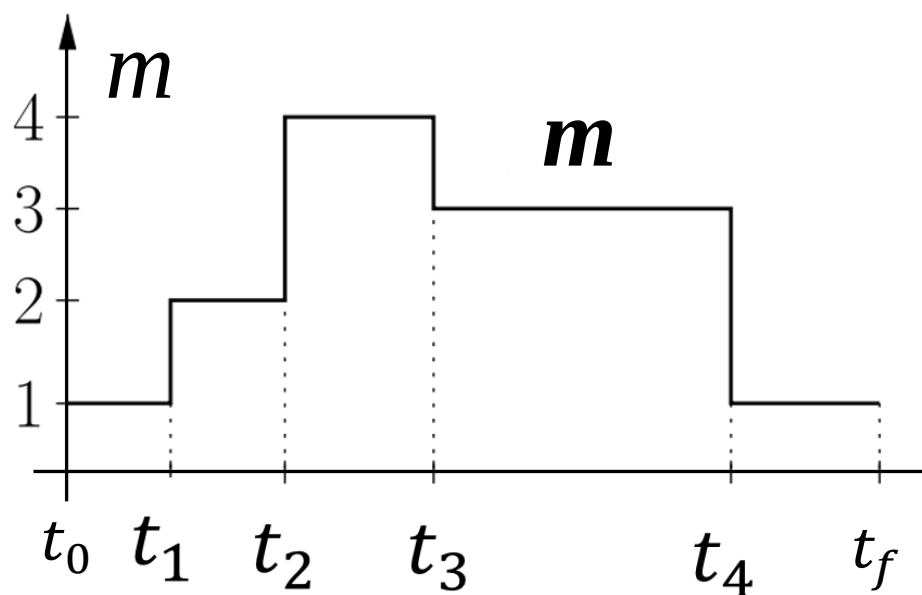
軌跡レベルのダイナミクス

- 時間 $t = [t_i = 0, t_f = \tau]$ とする
 - 最初の時間が t_i で、終わりの時間が $t_f = \tau$
- m をある軌跡とする
 - これは、ランダム (確率変数) である
- $\mathcal{P}(m)$ を軌跡 m 確率とする
- 今、 $\sim$ によって逆向きの軌跡というものを定義する
 - $\tilde{t} = \tau - t, \tilde{t}_i = \tau - t_f, m(t) = \tilde{m}(\tilde{t}), P_{m(t_f)}(t_f) = \tilde{P}_{\tilde{m}(\tilde{t}_i)}(\tilde{t}_i)$
- $\tilde{m}$ は m の逆向きの軌跡である
- $\tilde{\mathcal{P}}(\tilde{m})$ は逆向き軌跡 $\tilde{m}$ の確率である

前向き・後ろ向きの軌跡

$$\mathcal{P}(\mathbf{m}) = P_{m_0}(t_0) \prod_j W_{m_j^- m_j^+}(t_j)$$

$$\tilde{\mathcal{P}}(\tilde{\mathbf{m}}) = P_{m_f}(t_f) \prod_j W_{m_j^+ m_j^-}(t_j)$$



ゆらぎの定理

- 以下の等式が成立することが確かめられる

$$\Delta S_{\text{tot}} = k_B \ln \frac{\mathcal{P}(\mathbf{m})}{\tilde{\mathcal{P}}(\tilde{\mathbf{m}})}$$

- この関係式は、以下の式と, local detailed balance を用いると簡単に証明できる

$$\begin{aligned}\ln \mathcal{P}(\mathbf{m}) &= \ln P_{m_0}(t_0) + \sum_j \ln W_{m_j^- m_j^+}(t_j) \\ \ln \tilde{\mathcal{P}}(\tilde{\mathbf{m}}) &= \ln P_{m_f}(t_f) + \sum_j \ln W_{m_j^+ m_j^-}(t_j)\end{aligned}$$

ゆらぎの定理

■ さらに

$$\begin{aligned}\Delta S_m &= \int_{t_0}^{t_f} \dot{S}_m(t) dt \\ &= k_B \int_{t_0}^{t_f} dt \sum_j \delta(t - t_j) \ln \frac{W_{m_j^- m_j^+}(t)}{W_{m_j^+ m_j^-}(t)} \\ &= k_B \sum_j \ln \frac{W_{m_j^- m_j^+}(t_j)}{W_{m_j^+ m_j^-}(t_j)}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\Delta S &= -k_B \ln P_{m(t)}(t) \Big|_{t=t_0}^{t=t_f} \\ &= -k_B \ln P_{m_f}(t_f) + k_B \ln P_{m_0}(t_0)\end{aligned}$$

ゆらぎの定理

■ ΔS_{tot} は軌跡に依存するので、これ自体確率変数である

■ ΔS_{tot} の確率は

$$P(\Delta S_{tot}) = \int \mathcal{D}\mathbf{m} \, \delta \left(\Delta S_{tot} - k_B \ln \frac{\mathcal{P}(\mathbf{m})}{\tilde{\mathcal{P}}(\tilde{\mathbf{m}})} \right) \mathcal{P}(\mathbf{m})$$

ここで $\mathcal{D}\mathbf{m}$ 経路積分と呼ばれる。これはすべての可能な $\mathbf{m}$ に対して足しあげる操作になる。

■ 前のスライドで求めた以下の等式を用いる

$$\frac{\mathcal{P}(\mathbf{m})}{\tilde{\mathcal{P}}(\tilde{\mathbf{m}})} = \exp \left(\frac{\Delta S_{tot}}{k_B} \right)$$

ゆらぎの定理

$$\begin{aligned} P(\Delta S_{tot}) &= \int \mathcal{D}\mathbf{m} \, \delta \left(\Delta S_{tot} - k_B \ln \frac{\mathcal{P}(\mathbf{m})}{\tilde{\mathcal{P}}(\tilde{\mathbf{m}})} \right) \mathcal{P}(\mathbf{m}) \\ &= \exp \left(\frac{\Delta S_{tot}}{k_B} \right) \int \mathcal{D}\mathbf{m} \, \delta \left(\Delta S_{tot} - k_B \ln \frac{\mathcal{P}(\mathbf{m})}{\tilde{\mathcal{P}}(\tilde{\mathbf{m}})} \right) \tilde{\mathcal{P}}(\tilde{\mathbf{m}}) \\ &= \exp \left(\frac{\Delta S_{tot}}{k_B} \right) \int \mathcal{D}\mathbf{m} \, \delta \left(\Delta S_{tot} + k_B \ln \frac{\tilde{\mathcal{P}}(\tilde{\mathbf{m}})}{\mathcal{P}(\mathbf{m})} \right) \tilde{\mathcal{P}}(\tilde{\mathbf{m}}) \\ &= \exp \left(\frac{\Delta S_{tot}}{k_B} \right) \int \mathcal{D}\tilde{\mathbf{m}} \, \delta \left(-\Delta S_{tot} - k_B \ln \frac{\tilde{\mathcal{P}}(\tilde{\mathbf{m}})}{\mathcal{P}(\mathbf{m})} \right) \tilde{\mathcal{P}}(\tilde{\mathbf{m}}) \\ &= \exp \left(\frac{\Delta S_{tot}}{k_B} \right) \tilde{P}(-\Delta S_{tot}) \end{aligned}$$

$$P(\Delta S_{tot}) = \exp \left(\frac{\Delta S_{tot}}{k_B} \right) \tilde{P}(-\Delta S_{tot})$$

ゆらぎの定理

ゆらぎの定理

■ ゆらぎの定理より、以下の関係式が得られる

$$\int d\Delta s_{tot} P(\Delta s_{tot}) \exp\left(-\frac{\Delta s_{tot}}{k_B}\right) \\ = \int d\Delta s_{tot} \tilde{P}(-\Delta s_{tot}) = 1$$

まとめると、以下の等式になる

$$\left\langle \exp\left(-\frac{\Delta s_{tot}}{k_B}\right) \right\rangle = 1$$

$\langle \dots \rangle$ は期待値を表す. $\langle \dots \rangle \equiv \mathbb{E}[\dots]$

この関係式は積分型のゆらぎの定理である.

$1 + x \leq e^x$ の関係式を用いると、よく知られた第二法則を導出することができる

$$\langle \Delta s_{tot} \rangle \geq 0$$

ゆらぎの定理の結論

- 軌跡レベルでは、全エントロピー ΔS_{tot} は減少する
- しかし、平均的には必ず増加する
 - $\langle \Delta S_{tot} \rangle \geq 0$
 - 平均的には、軌跡レベルのダイナミクスであっても、熱力学の第二法則は必ず成立している
- ロシュミットのパラドックスはパラドックスではなく、そのようにエントロピーが減少するような場合が確率的に非常にまれであるということが明らかとなった

ゆらぎの定理

- 積分型ゆらぎの定理は以下の式で与えられたのだった

$$\langle \exp(-\Delta s_{tot}/k_B) \rangle = 1$$

- $\Delta s_{tot} \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma)$ を仮定する。この時

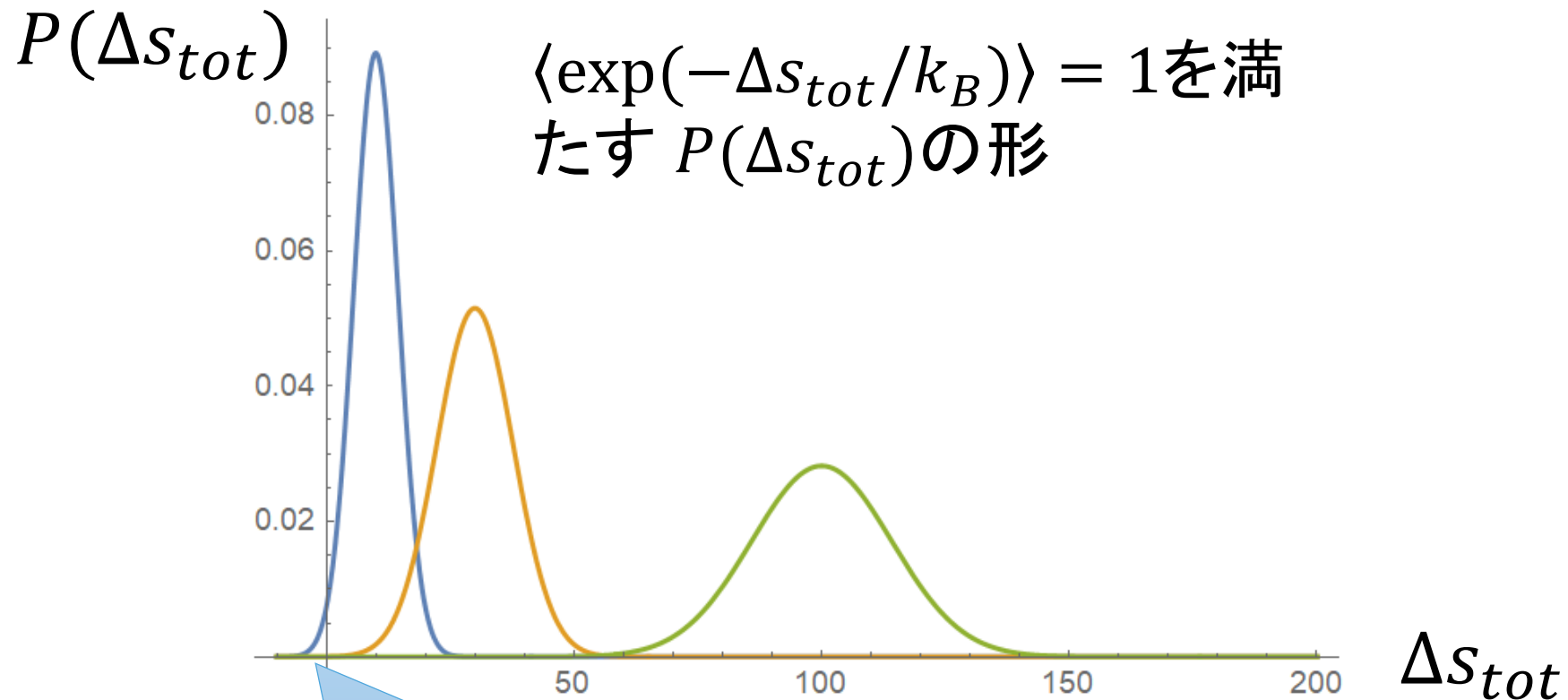
$$\exp(-\Delta s_{tot}/k_B) \sim \text{LogNormal}\left(-\frac{\mu}{k_B}, \frac{\sigma}{k_B}\right)$$

- つまり、IFTの関係式は以下の式で表される

$$\langle \exp(-\Delta s_{tot}/k_B) \rangle = e^{-\mu/k_B + \sigma^2/(2k_B^2)} = 1$$

- さらに計算すると、 $\mu = \frac{\sigma^2}{2k_B}$ という関係式を導くことが可能.

ゆらぎの定理



$\Delta S_{tot} < 0$ となるのは非常に稀である＝
軌跡レベルで見ても、第二法則はほとんど成立している

Jarzynski equality

- t_0 と t_f において平衡状態である場合を考える.
- FTの場合と同様に, $\Delta S_{tot} = \frac{w - \Delta F^{eq}}{T}$ の関係式をIFTに代入すると

$$\left\langle \exp \left(-\frac{w}{k_B T} \right) \right\rangle = \exp \left(-\frac{\Delta F^{eq}}{k_B T} \right)$$

この関係式はJarzynski等式と呼ばれる. 再度 $1 + x \leq e^x$ より

$$\langle w \rangle \geq \Delta F^{eq}$$

となり, 第二法則が導かれている.

- 歴史的には, この式の方が発見は早い. Jarzynski等式の発見が発端となり, 非平衡系における研究が爆発的に進歩した.

Jarzynski等式の実験による確認

[Liphartdt et al. Science 2002]

- 前述のように, Jarzynski等式では以下の関係が成り立つ

$$\left\langle \exp \left(-\frac{w}{k_B T} \right) \right\rangle = \exp \left(-\frac{\Delta F^{eq}}{k_B T} \right)$$

- Jarzynski等式を実験によって検証した研究
- RNAを引っ張って, unfold・refoldし, その仕事を計算することで検証している

実験の詳細

- 自由エネルギー差を ΔG とすると
- 第二法則より $\Delta G \leq \langle w \rangle$
 - w は系に与えた仕事
- Fluctuation dissipationより $\Delta G \leq \langle w \rangle - \beta \sigma^2 / 2$
- Jarzynski等式 $\exp[-\beta \Delta G(z)] \leq \langle \exp[-\beta w(z, r)] \rangle$
- ここで

$$w(z, r) \simeq \int_0^z F(z', r) dz'$$

- $F(z, r)$ はスイッチ率 r の時, 位置 z の時に系に与えられる力(つまり引っ張る力)

実験の詳細

- これより, 三つの仕事 W を定義する
- $W_A = \langle w \rangle$
- $W_{FD} = \langle w \rangle - \beta \sigma^2 / 2$
- $W_{JE} = -\frac{1}{\beta} \ln \langle \exp(-\beta w) \rangle$
- W_{JE} は ΔG に一致するはずである. また, 非常にゆっくりと引っ張った場合 (reversibleな時), $W_{A,rev} = \Delta G$ となるはずである.

実験の詳細

■ P5abcというRNAを引っ張る

- それによって, unfoldingとrefoldingが起きる

■ 引っ張る率は三種類

- $2 \sim 5 \text{ pN/s}$
- 34 pN/s
- 52 pN/s

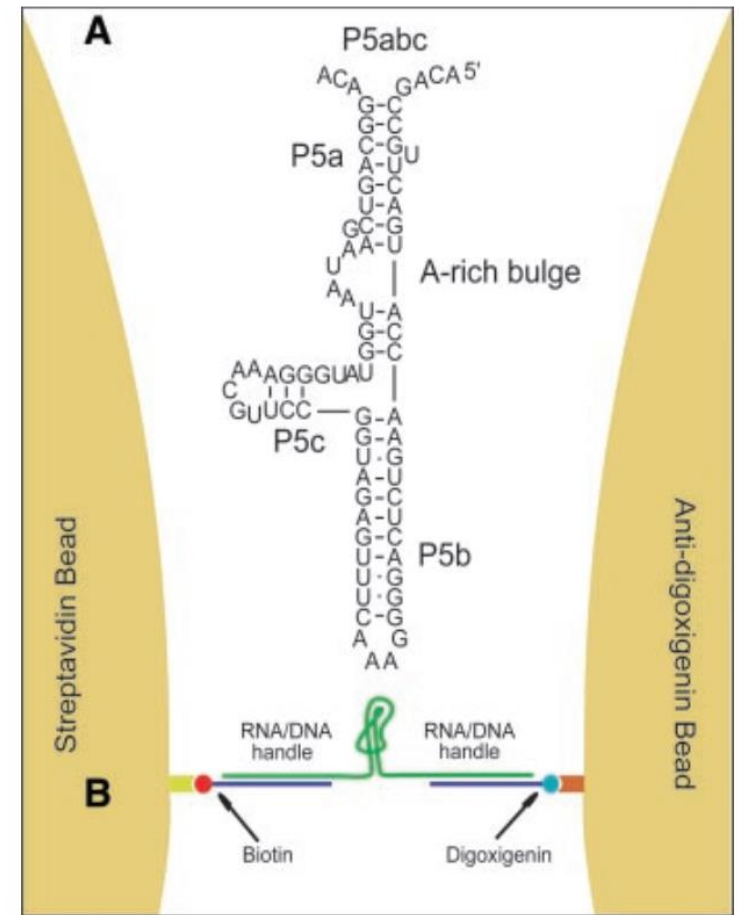
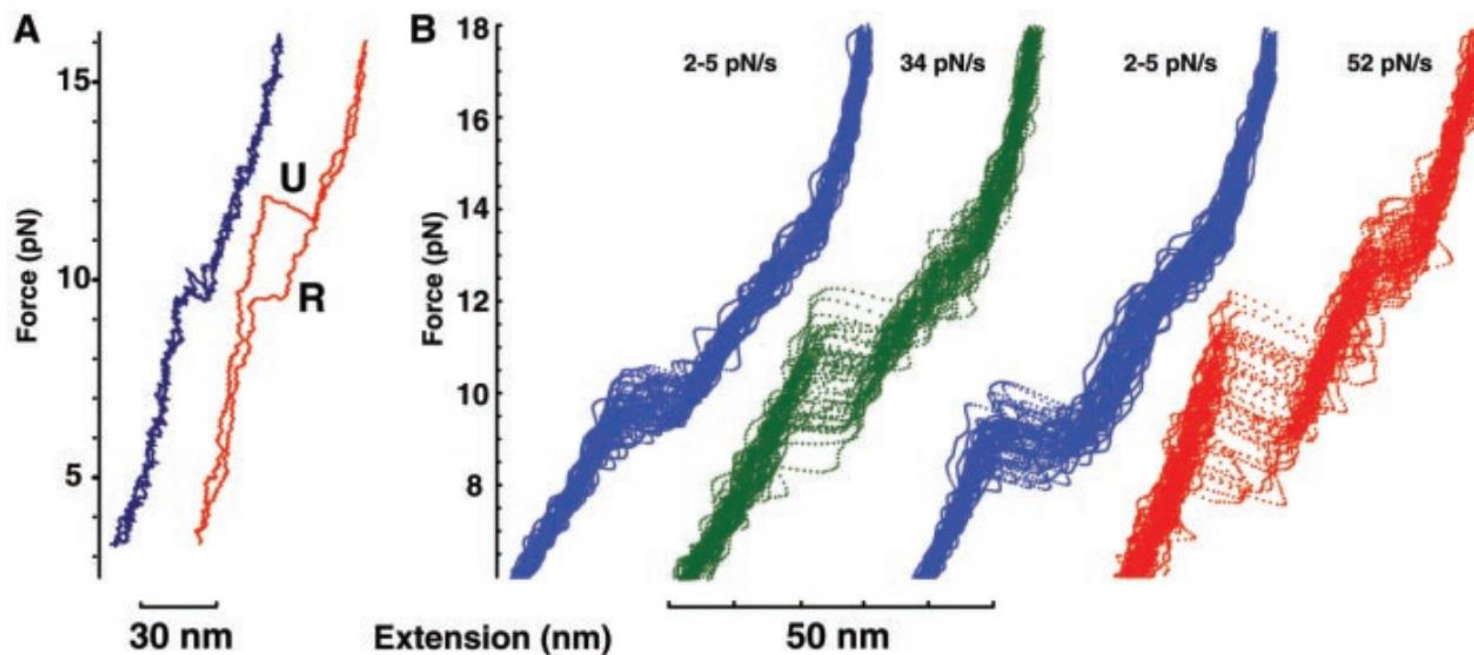


Fig. 1. (A) Sequence and secondary structure of the P5abc RNA. (B) RNA molecules were attached between two beads with RNA-DNA hybrid handles.

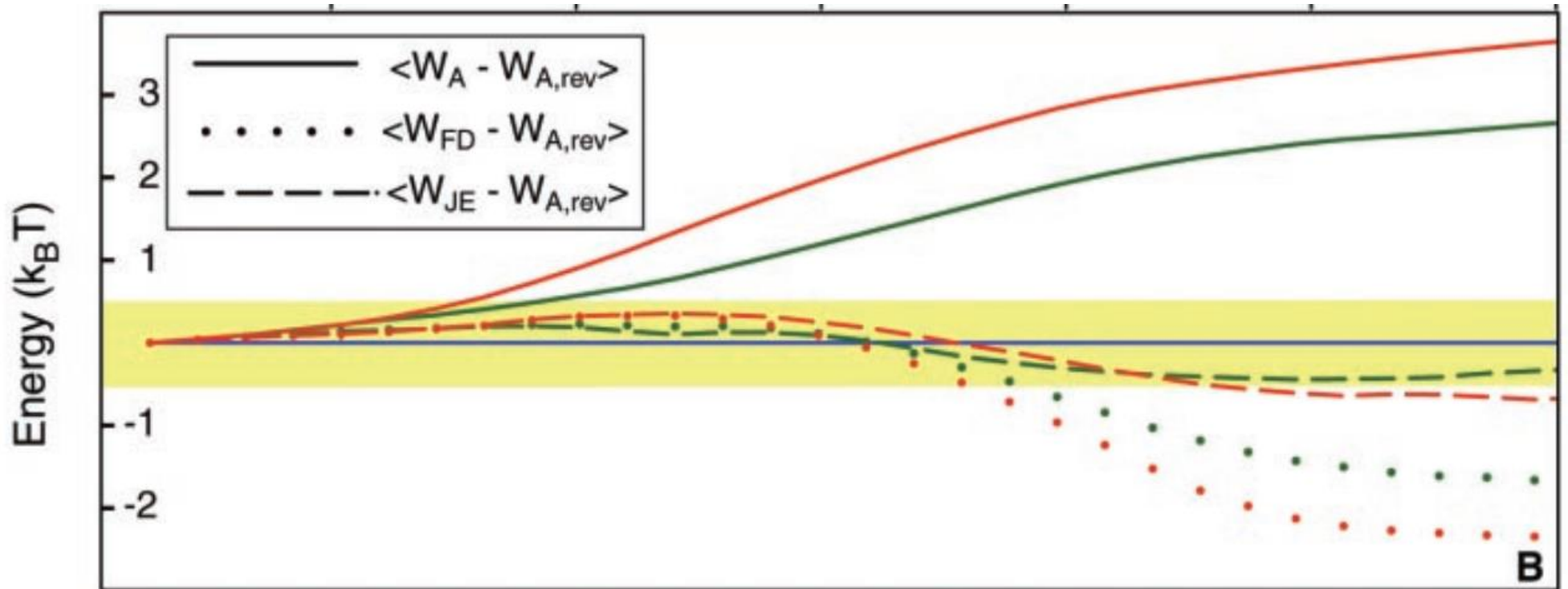
実験結果

Unfold, refoldの過程の比較. 青がreversibleな場合 (遅い), 赤がirreversibleな場合 (速い)

Irreversibleな場合は, ヒステリシスが存在する

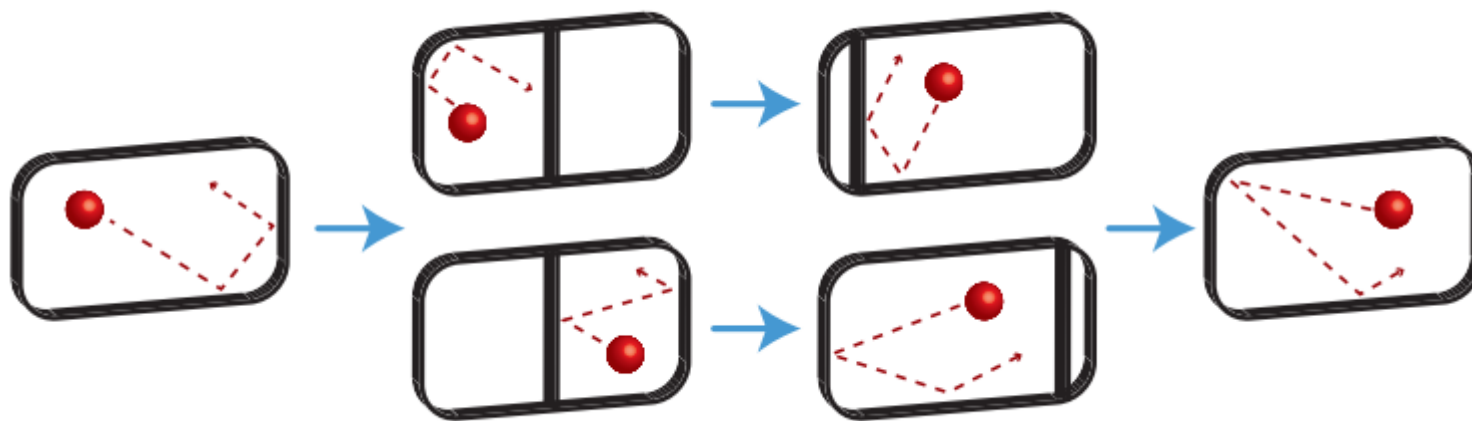


- $W_{A,rev} = \Delta G$ であるので, $\langle W_{XX} - W_{A,rev} \rangle$ が0に近いほど, 推定が上手くいっていることを表す.
- W_{JE} の結果が一貫して良い数値を与えている. これはJarzynski等式が成立していることを示唆している



情報と熱力学

- 観測を行い、フィードバックすることで、エネルギーを取り出すことが出来る？

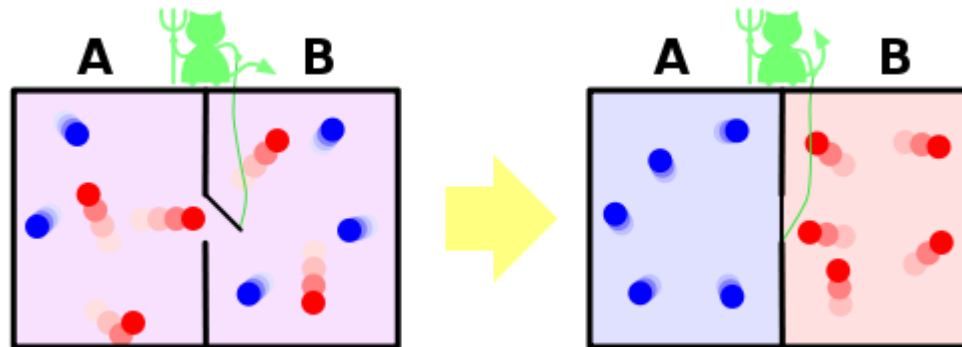


Thermodynamics of information, Nature Physics, 2015

マクスウェルの悪魔

- 小さな穴の空いた仕切りで2つの部分 A, B に分離し、分子を見ることのできる「存在」がいて、この穴を開け閉めできるとする.
- この存在は、赤い分子のみを A から B へ、青い分子のみを B から A へ通り抜けさせるように、この穴を開閉するのだとする

[Wikipediaより, 一部改変]



[Wikipedia]

走化性と情報

動画

<https://www.youtube.com/watch?v=XMd4H8T59mM>

走化性

■ どのように、濃度勾配を観測するか？

- 前後を見ずに(濃い濃霧の中など), 登山中に山の勾配をどのように知るか？

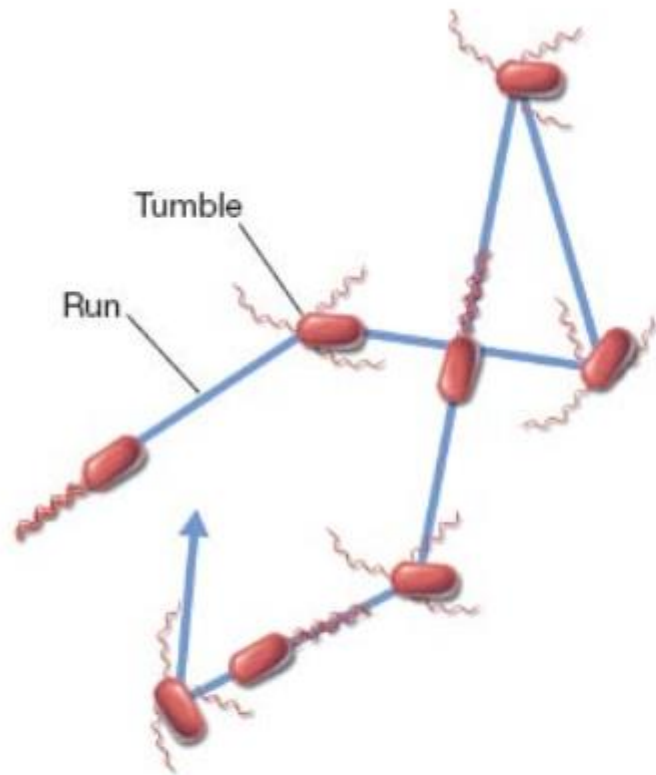
■ 主に二つの方法がある

1. 細胞の前後での濃度を比較する方法
2. 移動して、移動した位置と移動する前の濃度を比較する方法

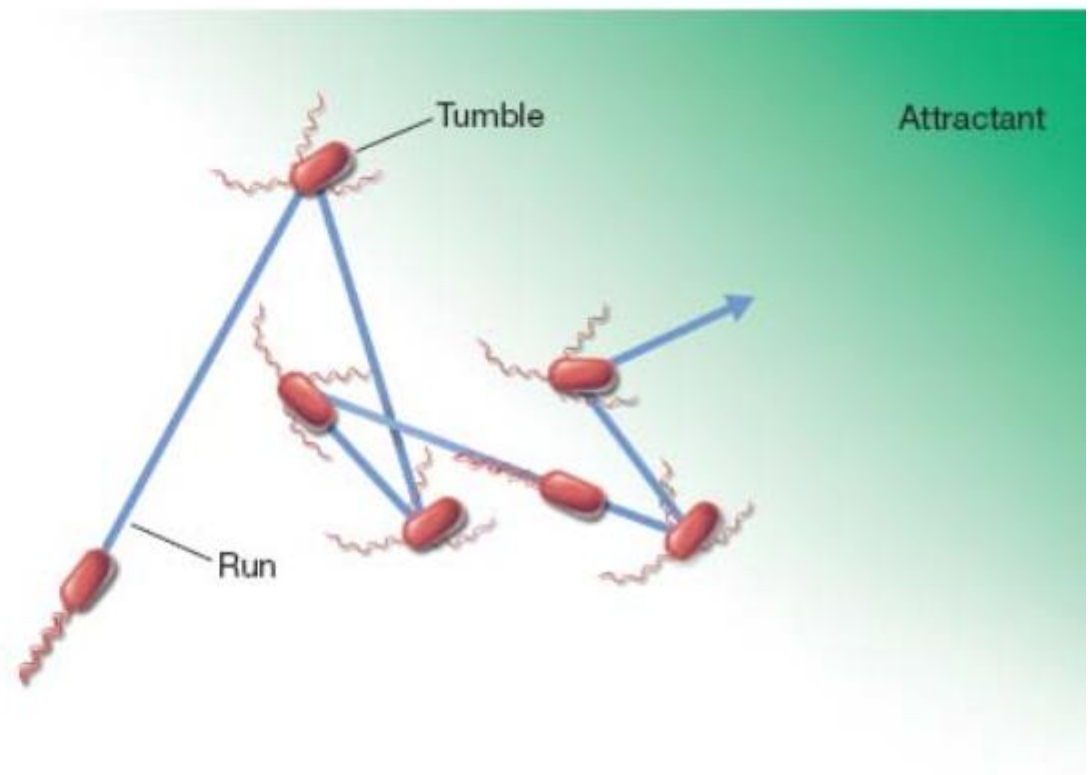
走化性

- バクテリアには二種類の動きがある
 - Run : 直線に移動する
 - Tumble : ランダムに方向転換する
- バクテリアは、濃度が上がる方向に移動する場合はRunを継続し、Tumbleはあまり起こらない
- 逆に、濃度が下がる方向に移動する場合、Runは短く、Tumbleが起きやすくなる
- 情報を用いたランダムウォークとなる

走化性



(a) No attractant present: Random movement



(b) Attractant present: Directed movement

確率熱力学の生命現象への応用

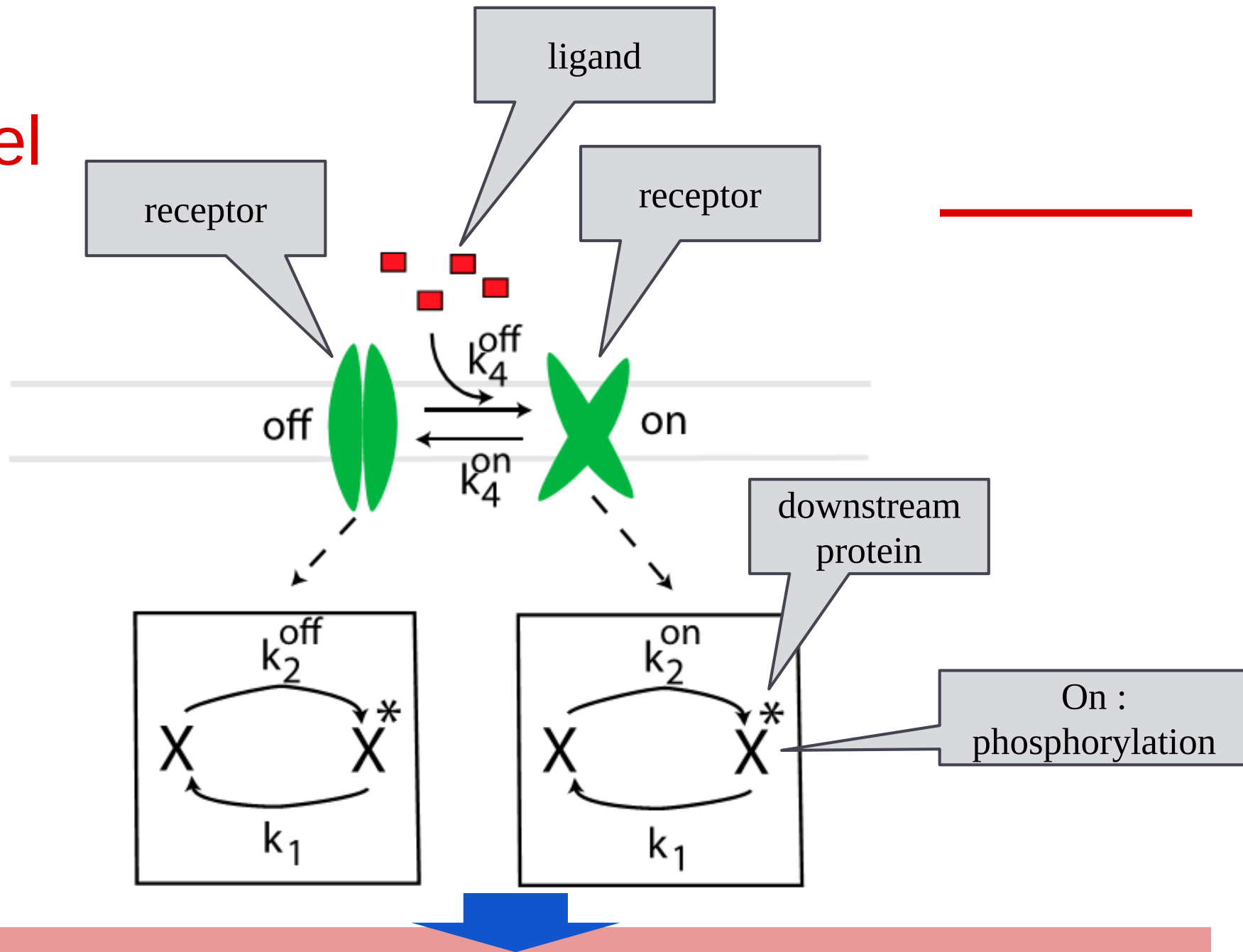
- 近年, 確率熱力学は生命現象の理解に適用されている
- 多くの研究は, エネルギーと機能の関係に注目している

推定とエネルギーの関係

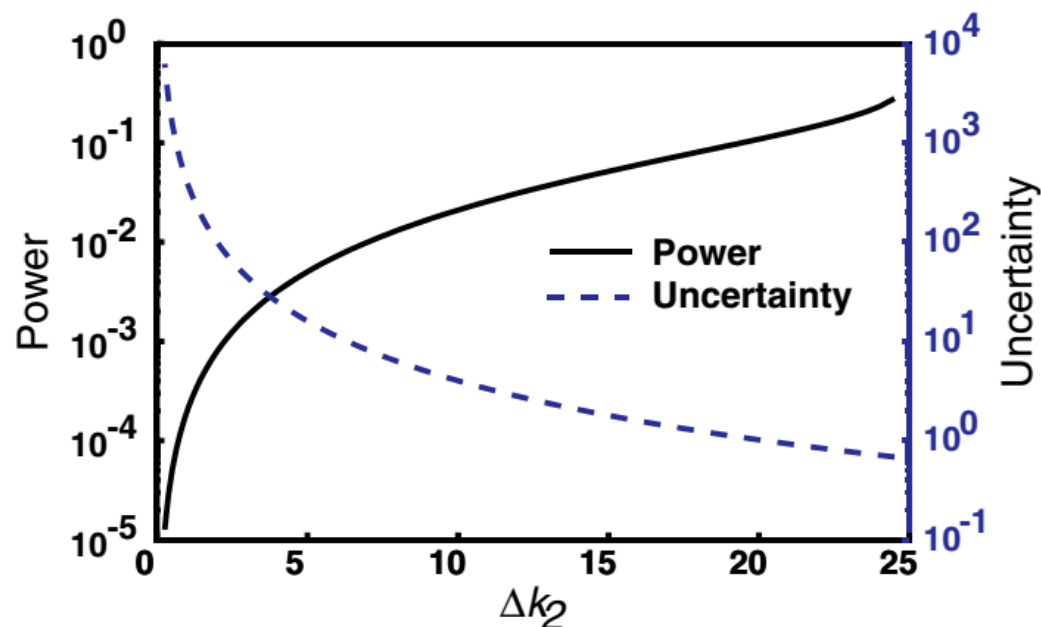
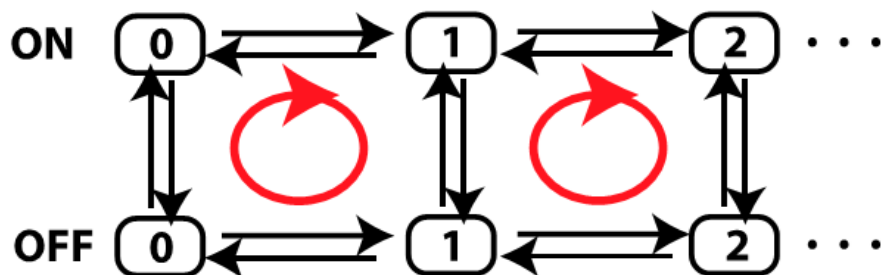
- “Energetic costs of cellular computation”,
Mehta, Pankaj, and David J. Schwab. Proceedings
of the National Academy of Sciences 109.44
(2012): 17978-17982.

- 細胞の計算におけるエネルギー消費量は、リソースの少ない環境における機能性に大きな影響を与える

Model



結果



$$\Delta k_2 = k_2^{\text{on}} - k_2^{\text{off}}$$

Trade-off relation

環境の観測のためにはエネルギーを消費する必要がある

情報伝達とエネルギーの関係

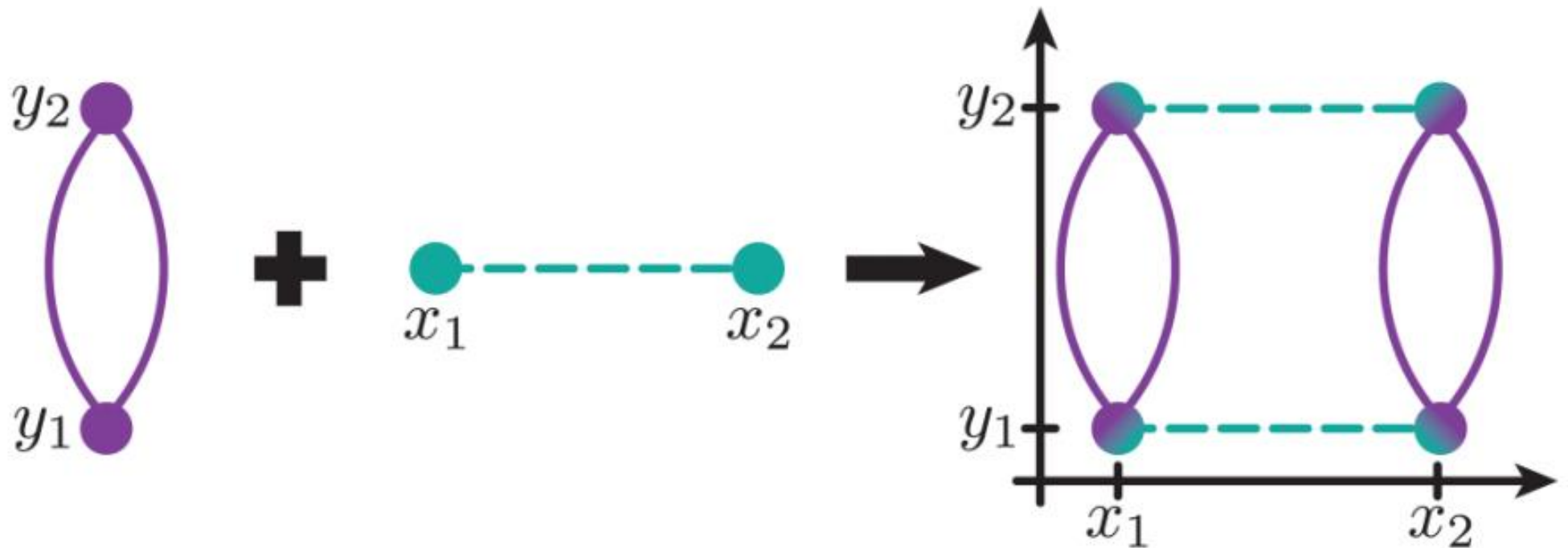
- 多くの情報量を伝えるには, 多くのエネルギーが必要そうではある
- 確率熱力学を用いると, 実際にこの関係式を導き出すことが可能



外界のシグナル分子の状態によって,
内部のたんぱく質の状態も変化する

- シグナル伝達をBipartite Markov processによってモデル化
- X : 外界のシグナル分子のダイナミクス
- Y : 内部のたんぱく質の状態

Bipartite Markov process



[引用] Jordan M. Horowitz, Massimiliano Esposito “Thermodynamics with Continuous Information Flow”

一般化第二法則

孤立系でのエントロピー変化



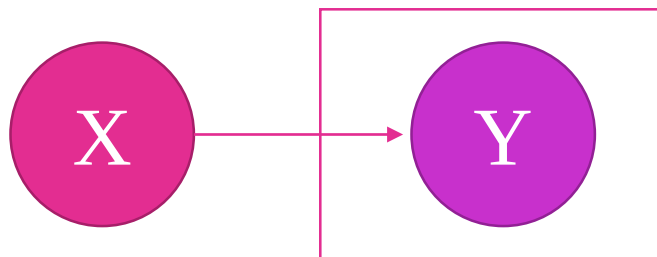
熱エントロピー変化

$$\Delta S_{tot} = \Delta S + \Delta S_m \geq 0$$

全エントロピー変化

Shannonエントロピー変化

部分系でのエントロピー変化



$$\Delta S_{tot}^{XY} = \Delta S^{XY} + \Delta S_m^{XY} \geq 0$$



$$\Delta S_{tot}^Y = \Delta S^Y + \Delta S_m^Y \geq \Delta I^Y$$

Learning rate

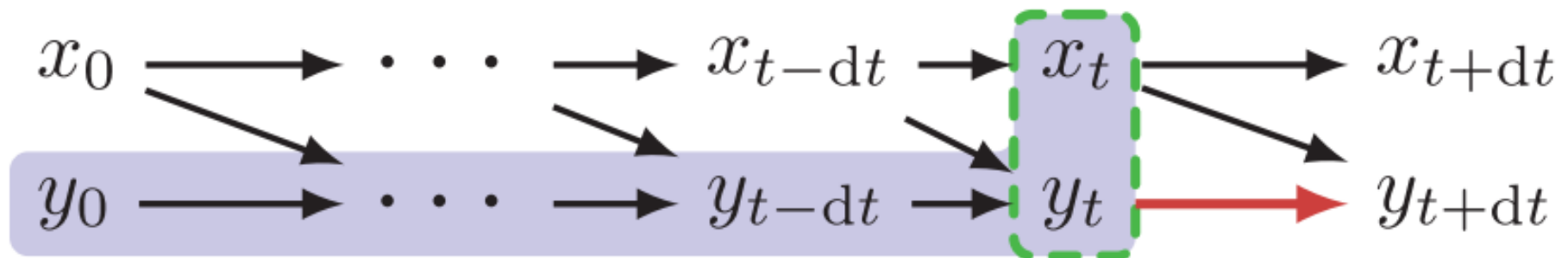
$$\dot{S}_m^Y \geq \dot{I}^Y$$

$$\dot{I}^Y = \frac{I[x_t : y_{t+dt}] - I[x_t : y_t]}{dt}$$

相互情報量

相互情報量

つまり, どれだけ, 外界に関して学習しているかを表す率



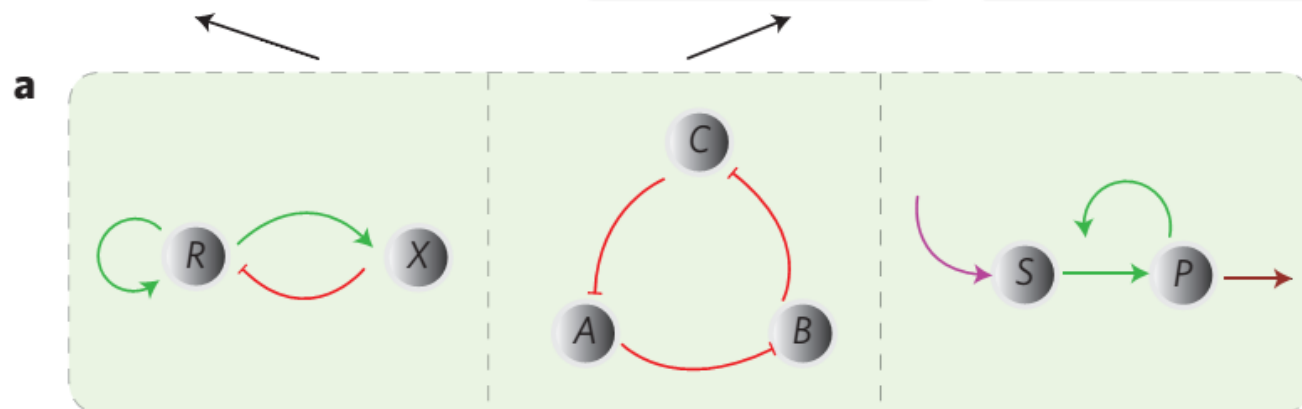
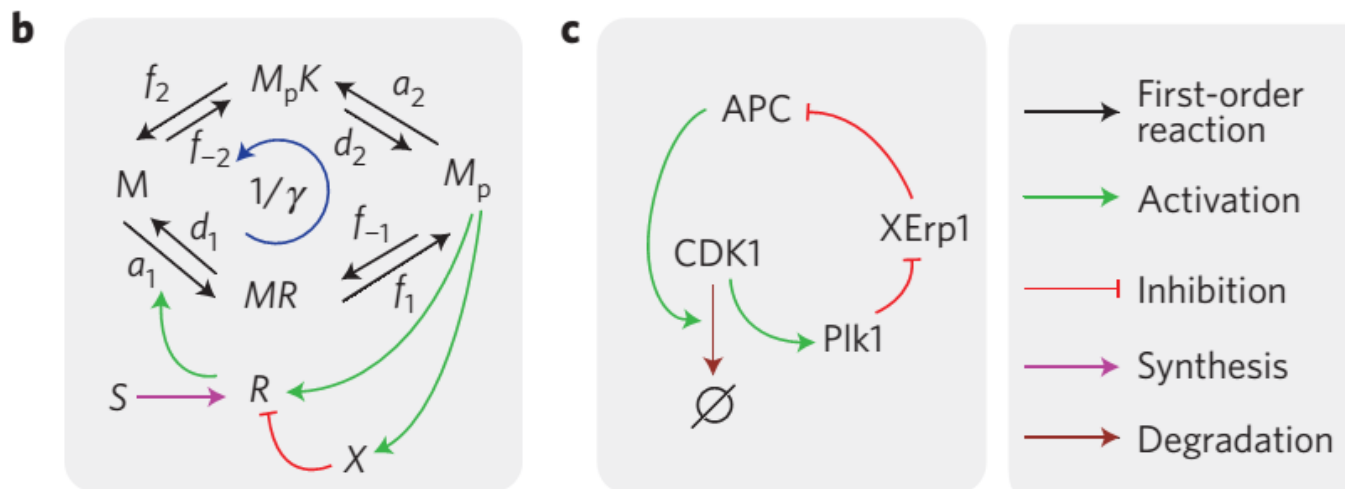
[引用] Sensory capacity: An information theoretical measure of the performance of a sensor

Learning rate

- 細胞が外界のシグナル分子濃度に関して学習する率は、内部のエネルギー消費量によって上限が決まっている
 - 内部のエネルギー消費はこの場合、リン酸化・脱リン酸化に伴うエネルギー(ATPの加水分解)

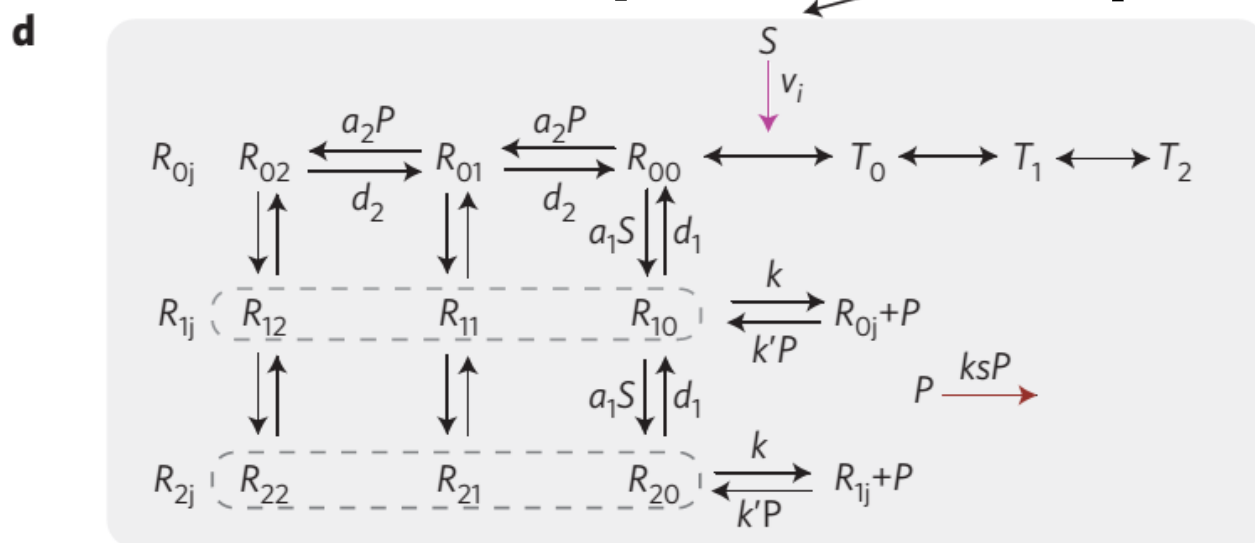
振動とエネルギーの関係

- 今まで述べたように、情報伝達とエネルギーの関係は明らかとなった
- では、振動の正確さとエネルギーには関係はあるのか？
- 予想通り、正確な振動にはより多くのエネルギーが必要となる

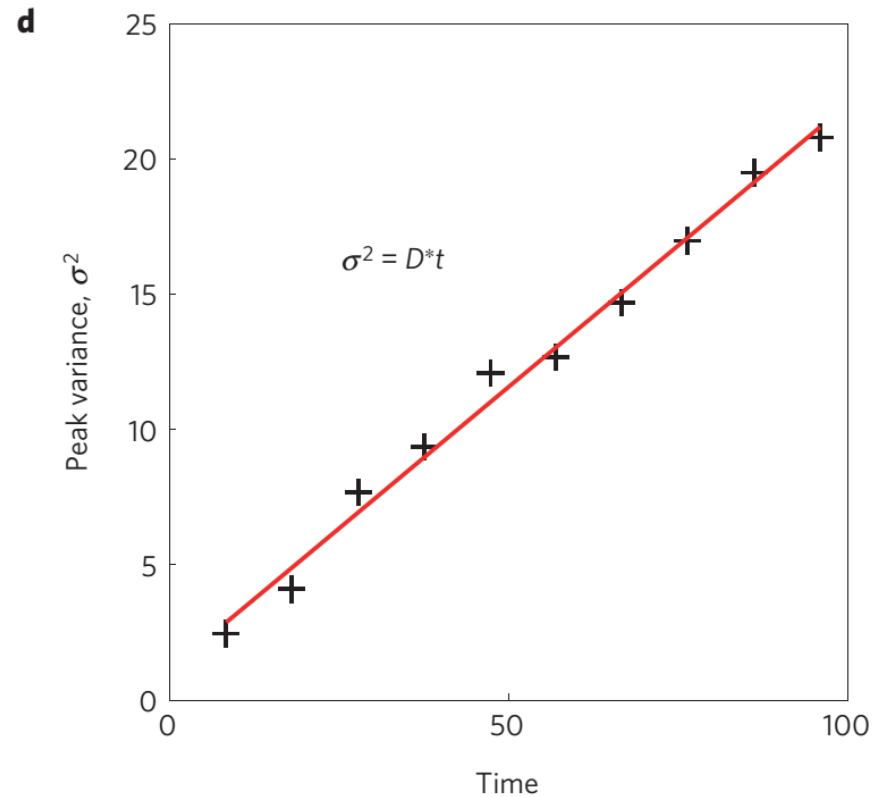
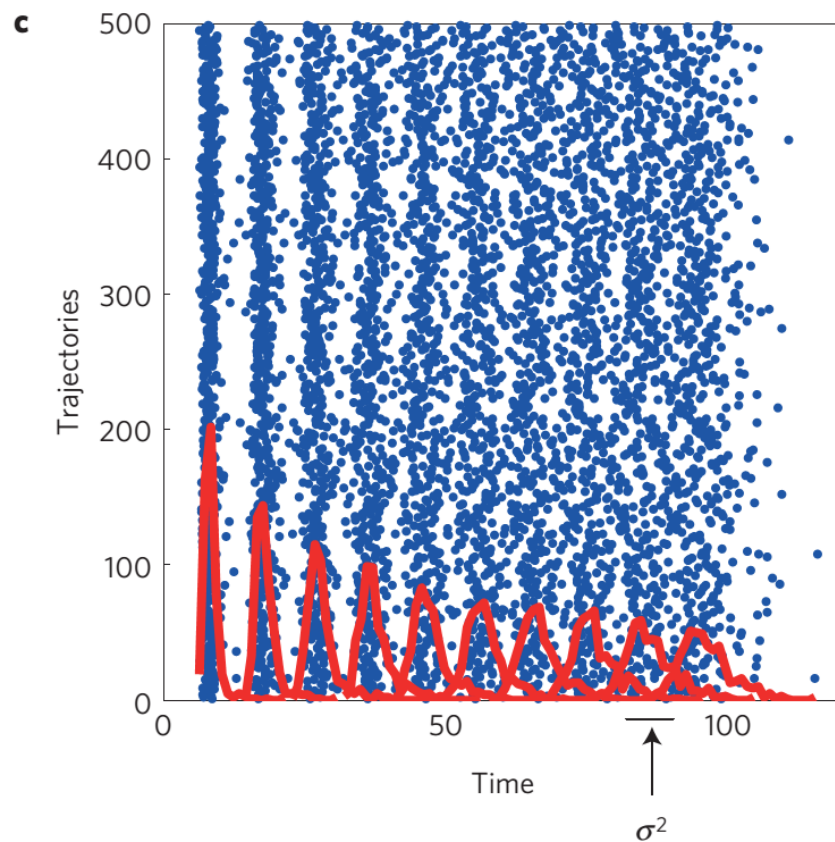


Activator-inhibitor

Repressilator substrate-depletion model



エネルギーと正確さ



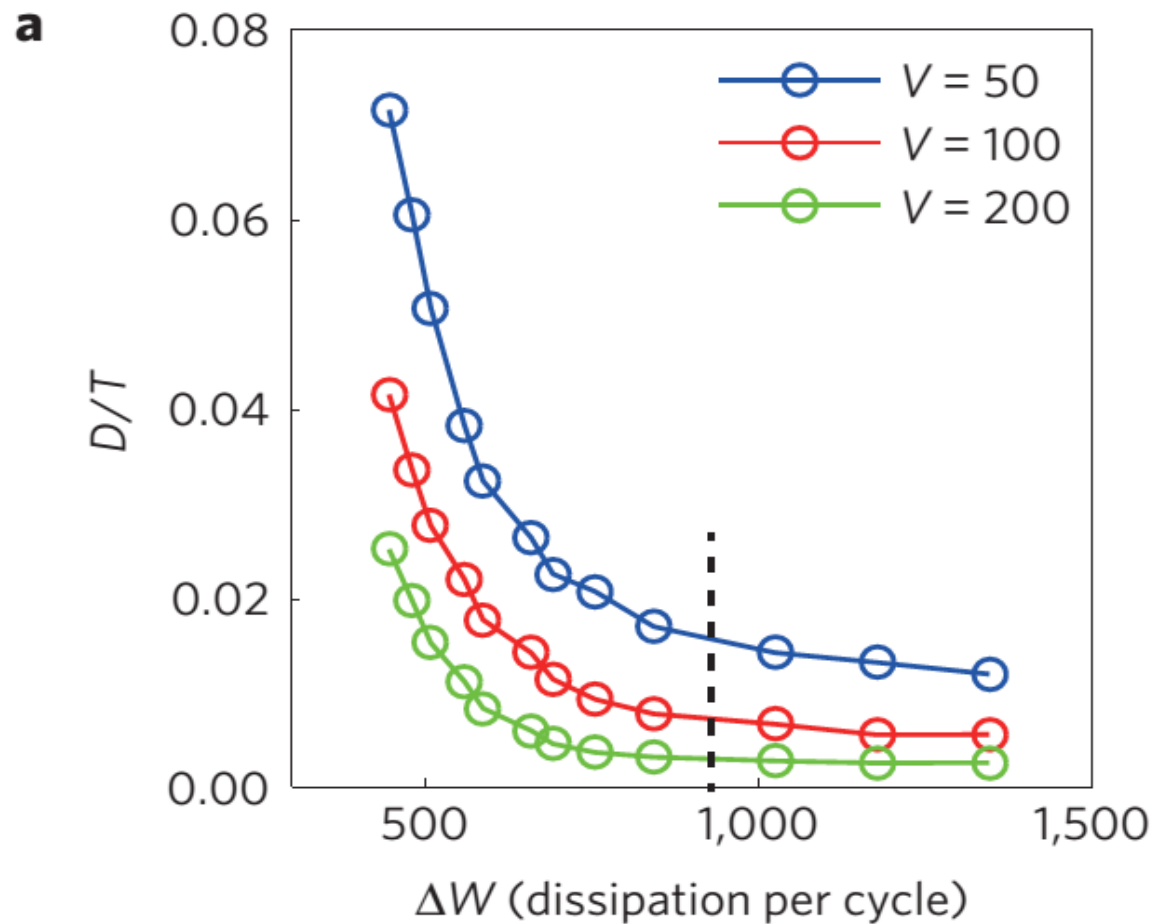
■ 時間とともに，周期の分散は線形に増加する

■ “The free-energy cost of accurate biochemical oscillations”

Ø Yuangshen Cao *et al.*

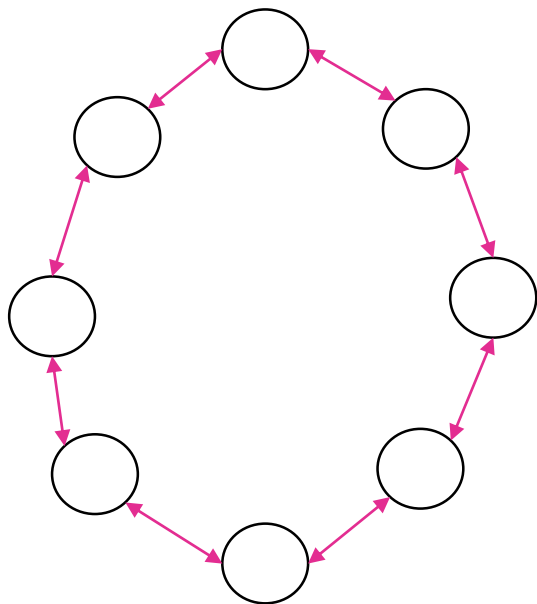
➤ *Nature Physics*, 2015

エネルギーと正確さ



■ エネルギー消費が多くなると、周期の分散が小さくなる

直感的な理解



- 確率的な化学反応は，状態間の確率的な遷移と考えることが可能
- 振動なので，元の状態に戻るが，展開すれば，一次元のランダムウォークになる

W_{CW} : 時計回り方向の遷移率

W_{CCW} : 逆時計回りの遷移率

L : 状態間の距離

$$V = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle X \rangle}{t} = L(W_{CW} - W_{CCW})$$

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle X^2 \rangle - \langle X \rangle^2}{2t} = L^2 \frac{W_{CW} + W_{CCW}}{2}$$

直感的な理解

- 一周を1として, 状態数が n とすると $L = 1/n$
- 速度 V が一定(時計の進む速さが一定)だとすると

$$D = \frac{V}{2n} + \frac{W_{CCW}}{n^2}$$

つまり, n は大きく, $W_{CCW} \rightarrow 0$ であれば時計は正確になる.

- Local detailed balance assumptionより, 一回のジャンプによって発生する熱は

$$\Delta q = k_B T \ln \frac{W_{CW}}{W_{CCW}}$$

これより, n が大きく W_{CCW} が小さいほうが発生する熱量は多い. 熱は化学反応(ATPの加水分解)によって発生するので, 消費エネルギーも多くなる

参考文献

- U. Seifert, **Stochastic thermodynamics, fluctuation theorems and molecular machines**, *Rep. Prog. Phys.*, 2012, vol.75, 126001
- Van den Broeck, C. & Esposito, M. **Ensemble and trajectory thermodynamics: A brief introduction**, *Physica A*, 2015, vol.418, pp.6-16
- F. Ritort **Nonequilibrium fluctuations in small systems: from physics to biology** *Advances in Chemical Physics*, Wiley publications, 2008, vol.137, pp.31-123

レポート

<https://goo.gl/zpnkqz>

-
- 生物と工学・物理・数学の境界領域を扱っている工学系，物理系，生物系等の論文（英語論文であること）を読み，それらの特徴からどのような様な結果が得られているかレポートする．論文の概要，考え方の根拠，観測・実験結果などがわかるように説明すること．
 - 関連する論文を2本以上読むこと．なおレポートの長さは3ページ以上とし，PDF，Word ファイルなどの電子データで提出する．
 - なお，スカスカなレポートは分量不足とみなす