

文章编号: 1007-4627(2005)04-0367-03

向生命学习新的机制*

纪 青, 罗明艳, 佟晓林, 张 博, 张 辉

(河北工业大学物理系, 天津 300130)

摘 要: 根据有关分子马达的重要实验结果, 明确指出分子马达的运动过程是一个化学、电学、力学 3 种过程互相耦合的生物学过程。主要介绍有关 kinesin 的力产生机制的研究现状以及在这方面的研究。

关键词: 分子马达; 能量转换; ATP 酶

中图分类号: Q1-0 **文献标识码:** A

1 引言

马达是一种换能装置, 它可将燃料燃烧所释放出的化学能转换为机械能, 从而推动机械系统实现特定的运动。任何形式的活的生命也都必须有一种能量转换功能才能维持。实现这种能量转换功能的最小单位就是分子马达。分子马达是一类特殊的酶蛋白, 它们可以催化 ATP 的水解并以极高的效率将水解过程释放的化学能转化为自身运动的机械能, 从而使活的有机体的一些最关键的功能得以实现, 如肌肉运动、细胞有丝分裂和细胞内物质小泡的运输等。搞懂分子马达的工作机制, 特别是它的力产生机制, 对于在分子水平上理解“生命何以为活的”这样一个基本问题是至关重要的, 在科学的发展史上和整个人类社会的文明史上都是一件大事。

分子马达有很多种, 如肌球蛋白(myosin)和驱动蛋白(kinesin)等。大量的肌球蛋白与肌动蛋白(actin)组成的微丝相互作用是产生肌肉运动的根本原因, 而驱动蛋白是负责胞内物质运输和有丝分裂等功能的关键蛋白。本文主要介绍有关 kinesin 的力产生机制的研究现状以及我们在这方面的研究。

2 两种研究方法

Kinesin 是 1985 年由 Ronald D. Vale 等^[1]发现的。这种马达蛋白是有两个头部和一条尾链的二

聚体, 可以单独在微管上沿一条原纤维(protofilament)向微管正向连续走上百步, 平均步长为 8 nm, 平均周期为 0.01 s。由于这种马达的定向运动是在细胞内的噪声环境下实现的, 它的运动机制, 特别是它的力产生机制, 引起了人们极大的研究兴趣。对它的研究工作大致分为两类, 一类是物理学家的研究工作, 另一类是生物学家的研究工作。

物理学家, 特别是统计物理学家对 kinesin 感兴趣是有着明显的物理背景的。在统计物理中有一个重要的角色叫做“麦克斯韦妖”, 它是伟大的物理学家麦克斯韦想象中的产物。这个分子大小的精灵可以灵巧地将慢分子与快分子分开, 使热沿着错误的方向流动, 从而违反热力学第二定律。当然, 任何分子大小的实际物体由于其不可避免的涨落行为而不可能实现麦克斯韦妖的功能。但是有关 kinesin 的早期实验结果似乎表现出这样的特征, 即 kinesin 能够利用周围平衡环境的热涨落而实现自身的非平衡的定向运动。于是物理学家将 kinesin 简化为在某种非对称周期势场中运动的布朗粒子, 将环境的热涨落简化为某种形式的噪声力, 建立朗之万方程, 用定向几率流描述马达的定向运动。这种描述马达运动的方法被称为布朗马达模型。在这一模型中, 定向力的产生被认为是非对称势对涨落进行调制的平均结果。这方面的工作由于深化了人们对非

收稿日期: 2005 - 09 - 28

* 基金项目: 国家自然科学基金重大研究计划资助项目(90403007); 河北省自然科学基金资助项目(103010)

作者简介: 纪 青(1958-), 男(汉族), 吉林长春人, 博士, 教授, 从事理论物理与生物物理研究;

E-mail: jiqingch@eyou.com

平衡随机动力学的理解已发展成了非平衡统计物理中的一个新的研究方向。Peter Reimann 在发表于 2001 年 *Physics Reports* 上的一篇文章^[2]中对这方面的工作进行了全面的综述, 其中的参考文献达 600 多篇。

随着有关 kinesin 的结构细节和化学过程的知识不断增加, 以往的布朗马达模型已显得过于粗略, 物理学家提出了将化学和力学过程同时考虑的化学-力学耦合模型。这种模型由于提出了能量在化学态和力学态之间的循环方式而加深了人们对马达运动机制的复杂性的认识^[3]。

Kinesin 被发现后, 生物学家在马达的蛋白质结构、ATP 催化机制、力产生机制等方面进行着不懈的深入探索和研究, 几乎每一年都有新的实验结果报告。1996 年 Vale 等^[4]首次将一种取自人体的 kinesin(1BG2) 的头部(单体)的晶体结构解析了出来。此后, 又有多种 kinesin 的晶体结构(包括单体、二聚体和与微管蛋白(tubulin)的结合体)被陆续解析出来。到目前为止, 已有 20 余种 kinesin 及其同源蛋白(如 NCD——一种负向运动的马达蛋白)的晶体结构可以在蛋白质 PDB 库上下载。在了解了结构的基础之上, 生物学家一直在想方设法要搞懂 kinesin 的力产生机制和酶催化机制这两个核心性的问题。关于力产生机制, 生物学家的研究思路主要是与宏观的机械马达进行类比^[5]。他们认为, 在马达头部的 ATP 催化位点内部发生的化学过程导致内部某个二级结构发生某种微小的构象变化, 这一变化经过几个二级结构的传递被放大为一个头部对另一个头部的作用。为了支持这种分析, 生物学家努力地在马达头部寻找活塞、曲柄、连杆以及弹簧等机械构件的对应物。这方面的探索大大促进了对马达头部各二级结构的功能及相互关系的了解, 为力产生机制的更深入的理解积累了宝贵的第一手资料。

在力产生机制的问题上, 上述物理学家和生物学家的工作是进一步解决这个问题的重要的先期准备, 但他们的工作都还存在一些严重的困难。物理学家分析的方法是以随机性为基础的, 因而必然会允许非零的负向运动几率。但在实验上从未观察到 kinesin 在正常运动状态下有负向运动的现象。在实验上, 马达运动过程中位置的不确定范围通常不超过步长的一半。因此, 在哪一个层次上把马达的运

动考虑为随机运动是一个需要仔细斟酌的问题。生物学家的分析要依赖于与宏观的机械马达作类比。我们知道, 宏观机械的设计通常是要以材料的刚性为基础的。但蛋白质的力学性能显然与刚性材料的性能大不相同。因而生物学家的类比很难作到底。此外, 按生物学家的分析很难解释马达运动的稳定性。马达在周围的噪声环境下, 始终沿着同一根原纤维稳定地前进, 从未发现有跑到相邻原纤维的情况发生。在分析力产生机制的问题时, 马达的这种运动的稳定性必须要有一个合理的解释。

3 三过程耦合机制

我们从 2000 年开始深入研究 kinesin 的力产生机制的问题。我们认为, 马达与微管之间的电相互作用是理解力产生机制的关键。大家知道, 分子之间的相互作用只能是电磁起源的, 而且与电的作用相比, 磁作用可以忽略不计。分子之间的电相互作用决定于分子的电荷分布。在正常的生理条件下, 蛋白质中有少数氨基酸是带电的。为了对其间的作用力给出一个量级估计, 我们计算两个点电荷之间的库仑力。假设两个点电荷都带有电子的电量, 相距 1 nm, 放在真空中, 可以算出它们之间的库仑力约为 230 pN。假设把细胞内液的介电常数近似取为 $\epsilon_r = 78$, 则同样的两个点电荷在细胞环境下的库仑力约为 3 pN。这个数值恰好处在 kinesin 所承受的正常负载力的量级(约 5 pN)。由此推断, 马达所获得的向前作用力起源于马达与微管之间的电相互作用。然而, 为了准确地理解 kinesin 的力产生机制, 只计算带电氨基酸之间的相互作用是不够的。Vale 等^[6]用定点突变技术研究 kinesin 各个关键氨基酸的作用时发现, 有些不带电的氨基酸, 如酪氨酸 Y274 和亮氨酸 L248 等, 也会对 kinesin 的运动产生明确的影响。为计算这些氨基酸的影响, 需要掌握计算蛋白质电荷分布的方法。为此, 我们发展了一种在分子结构已知的条件下计算蛋白质电荷密度的拼接算法^[7]。用这种算法算出的电子密度, 不但其本身在拼接面上连续, 其导数在拼接面上也连续。目前我们正在用这种算法对马达分子的一些关键部分进行计算。

我们在文献[8]中明确指出, 马达的运动过程是一个化学、电学和力学过程相互耦合的生物学过程。我们认为, 马达的化学过程的关键作用是改变

马达的电荷分布,电荷分布的变化会改变马达与微管间的电相互作用力,因而对应于不同的化学态就会有不同的力学态。这个三过程的耦合模型在解释马达的高效率和运动的稳定性方面具有明显的优势。而且,由于增加了电学过程与化学过程和力学过程的耦合关系,与以往的化学-力学模型相比,这一模型提供了新的机制和理解。我们知道,分子马达作为一个纳米级的装置,在复杂的环境下以极高的效率稳定地实现了特定的运动,如果没有一个极为巧妙的机制是不可能的。因此,关于分子马达运动机制的研究一定要以马达分子所表现出的种种生物学特性为依据。那种把分子马达与人们熟悉的宏

观模型作类比,或者用我们熟悉的理论模型作简化的方法是很难奏效的。

总之,有关分子马达运动机制的研究已经向人们展示了这种生物大分子的一些奇妙特性。这方面的研究工作还有许多重要的问题需要解决^[9]。我们在这方面的研究已经找到了一个正确的出发点。关于分子马达的研究为人们提供了一个向生命学习的绝好机会。但是,要研究生命的问题首先要学会尊重生命。有关分子马达的生物学实验每年都有重要的进展。任何有关分子马达运动机制的理论研究都必须与这些重要的实验事实相一致,才有可能为人们提供一些真正有价值的知识。

参 考 文 献:

- [1] Vale R D, Reese T S, Sheetz M P. *Cell*, 1985, **42**: 39.
 [2] Reimann P. *Physics Reports*, 2001, **77**: 993.
 [3] Fisher M E, Kolomeisky A B. *PNAS*, 2001, **98**: 7 748.
 [4] Kull F J, Sablin E, Lau P, *et al.* *Nature*, 1996, **380**: 550.
 [5] Vale R D, Milligan R A. *Science*, 2000, **288**: 88.
 [6] Woehlke G, Ruby A K, Hart C L, *et al.* *Cell*, 1997, **90**: 207.
 [7] Gao D, Ji Q, L G. *Chin Phys Lett*, 2005, **22**: 2 440.
 [8] Yu H, Zhao T J, Ji Q, *et al.* *Commun Theor Phys*, 2002, **37**: 381.
 [9] Carter N J, Cross R A. *Nature*, 2005, **435**: 308.

Learn New Mechanisms from Life*

Ji Qing, LUO Ming-yan, TONG Xiao-lin, ZHANG Bo, ZHANG Hui

(Physics Department of Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China)

Abstract: On the basis of the important experimental results of molecular motors, it was pointed out that the moving process of molecular motors is a coupling biological process of chemical-electrical-mechanical processes. This clever mechanism of energy conversion on the molecular level with several processes coupled together had never been observed before. The understanding of this new mechanism is an important step towards the understanding of life and an important content of what we can learn from life. We introduced here the status of the investigations on the mechanism for the force generation of kinesin and the studies of the authors in this field.

Key words: molecular motor; energy conversion; ATPase

* Foundation item: National Natural Science Foundation of China(90403007); Natural Science Foundation of Hebei Province(103010)