

类蛋白质分子的二级结构对力学行为的影响^{*}

章林溪^{**} 易唯奇

(温州师范学院物理系 温州 325027)

摘 要 采用 Kolinski 等建立的一类蛋白质分子的格点模型,研究了由典型的(HHPPHPP)_x重复单元构成、含有 α 螺旋结构的类蛋白质分子链在拉伸过程中的构象性质和力学行为.发现不同强度的 α 螺旋相互作用会直接影响其拉伸过程. α 螺旋相互作用强的类蛋白质分子链,具有更低的内能,更小的应力,在拉伸过程中更容易失去紧密接触对,同时也更容易被拉成“棒状”结构,但在整个拉伸过程中, α 螺旋结构且能保持稳定;还发现类蛋白质分子的链长对拉伸也有影响,对较长的类蛋白质分子链,其内能更低,弹性力更小,自由能更大,紧密接触对的含量比例也更高,而“棒状化”程度较小.这些研究能够帮助我们加深对蛋白质分子的构象和弹性力学行为的理解.

关键词 类蛋白质分子,蛋白质的二级结构,拉伸行为

用计算机模拟方法研究生物高分子链的性质有了快速的发展,其中许多研究集中在蛋白质的折叠过程等方面,很少有蛋白质分子力学行为的探讨.其实,蛋白质分子的力学行为也是很重要的.蛋白质分子有四级结构,具有一定生物功能的蛋白质分子都有确定的高级三维结构,一旦其高级结构遭到破坏,蛋白质的功能就会丧失.蛋白质分子在受力情况下是否还能维持其高级结构稳定对于研究蛋白质分子具有重要意义,而像真丝织品的性质如何、蛛丝杰出性能的挖掘等更是有赖于蛋白质分子力学行为的研究.最近已有人用原子力显微镜(AFM)的方法实验测定了蛋白质分子的力学性能^[1-4],而计算机模拟能够从另一个角度了解其力学性能.最近我们已经用完全计算方法研究了二维蛋白质分子^[5,6],但用完全计算方法研究蛋白质分子的性质时碰见的最大问题是链长比较短.因此我们这里将采用 Kolinski 等建立的一类蛋白质分子的格点模型,研究较长的类蛋白质分子链在拉伸过程中的构象以及力学性质的变化情况.

1 模型和计算方法

根据 Kolinski 等建立的一类蛋白质分子的格点模型^[7,8],其键长是涨落的,键基矢量分别取(3,1,1)、(3,1,0)、(3,0,0)、(2,2,1)、(2,2,0)等,共有90种;键角限制在72.5~154°;为简化计算

把20种氨基酸分成两类,即疏水基团(H)和亲水基团(P),它们之间的相互作用为^[7,8]:

$$E_{ij} = \begin{cases} E_{\text{rep}} & r_{ij} < 4 \\ E_{\text{att}} & 4 \leq r_{ij} \leq 6 \\ 0 & r_{ij} > 6 \end{cases} \quad (1)$$

其中 $|i-j| > 3$, $E_{\text{rep}} = 5k_B T$,而 E_{att} 分别取 $E_{\text{att}} = -2k_B T$ (H与H之间作用)、或 $E_{\text{att}} = -1k_B T$ (P与P之间作用)、或 $E_{\text{att}} = 0$ (H与P之间作用).在模拟过程中选择(1,0,0)和(1,1,0)等构成的18种基矢量作为格点可能变动的基矢量.同时采用在 Monte Carlo 模拟中经常用的 Metropolis 方法^[9],即如果 $\Delta E = E_{\text{new}} - E_{\text{old}} < 0$,则新的构象被接受.如果 $\Delta E > 0$,新构象的接受几率为 $\exp[-(E_{\text{new}} - E_{\text{old}})/k_B T]$,不接受几率为 $1 - \exp[-(E_{\text{new}} - E_{\text{old}})/k_B T]$.这里还同时考虑排斥体积效应.

为分析拉伸过程中紧密接触对的变化情况^[10],这里引入一个参数 P_m ,即表示紧密接触对的百分比,其定义为:

$$P_m = \frac{\sum_{\substack{i < j \\ |j-i| > m}} C_{j-i}}{\sum_{i < j} C_{j-i}} \quad (2)$$

这里 C_{j-i} 代表残基 i 与残基 j 之间形成的紧密接触对, $\sum_{i < j}$ 是对所有 $|i-j| > 3$ 时形成的紧密接触对求和, $\sum_{\substack{i < j \\ |j-i| > m}}$ 则表示对 $|i-j| > m$ 时形成的紧

^{*} 2004-06-27 收稿,2004-09-13 修稿;国家自然科学基金(基金号 20174036;20274040)和浙江省自然科学基金(基金号 R404047)资助项目;

^{**} 通讯联系人, E-mail: lxzhang@hzncnc.com

密接触对求和,其中 m 取 3、4、5、…。<> 表示在 Monte Carlo 模拟中在总样品为 M_0 的构象中满足拉伸条件的构象的求和^[11]。

为研究在拉伸过程中 α 螺旋结构状态的变化,这里采用易于形成 α 螺旋结构的 (-HHPPHPP-) 序列作为构建模型的重复单元,并引用手性末端距 r^* 来鉴别,其定义为^[7,8]:

$$r_{i-1,i+2}^* = \frac{\text{sign}((\vec{v}_{i-1} \otimes \vec{v}_i) \cdot \vec{v}_{i+1})}{(\vec{v}_{i-1} + \vec{v}_i + \vec{v}_{i+1})^2} \times \quad (3)$$

其中 $\vec{v}_i$ 表示残基 i 到残基 $i+1$ 之间的位置矢量,当 $r_{i-1,i+2}^*$ 的绝对值在 (9,25) 范围内是表示在残基 i 的位置处形成了一个螺旋^[7,8]。

为描述拉伸过程中形态的变化情况,我们引用形态参数 $\langle \delta^* \rangle$,其定义为^[12]:

$$\langle \delta^* \rangle = 1 - 3 \left\langle \frac{L_1^2 L_2^2 + L_2^2 L_3^2 + L_3^2 L_1^2}{(L_1^2 + L_2^2 + L_3^2)^2} \right\rangle \quad (4)$$

其中, L_1 、 L_2 、 L_3 是回转张量的特征值^[13], $\langle \delta^* \rangle$ 变化范围在 0(对应球状)和 1(对应棒状)之间。

另一个参数 $\langle sf_i^* \rangle$,能在 3 个特征方向上表示其尺度的变化,它的定义是^[12]:

$$\langle sf_i^* \rangle = \langle L_i^2 / S^2 \rangle \quad (5)$$

这里 S 是回转半径。

2 结果与讨论

2.1 类蛋白质分子在拉伸过程中形状的变化

类蛋白质分子在拉伸过程中从“类球状”向“类棒状”发生形态变化,计算结果如图 1 所示。当拉伸比为 $\lambda = 1$ 时(即未形变的状态),螺旋能量(绝对值)取值大(即螺旋相互作用较强)的链,其形态参数 $\langle \delta^* \rangle$ 也就大(即更棒状化)。从图中可看到,对于 $n = 63$ (即 $x = 9$),当 α 螺旋相互作用为 $\epsilon_{\text{hel}} = -4$ 的链, $\langle \delta^* \rangle \approx 0.07$;而当 $\epsilon_{\text{hel}} = -8$,则 $\langle \delta^* \rangle \approx 0.16$,约是前者的两倍。可以理解, α 螺旋相互作用越强的链,其含有的螺旋结构数目也就越多,意味着包含的“棒状刚性成分”也就越多,从而偏离球状的程度就更大。同时还可以看到,在螺旋相互作用相同的情况下,对于较短的类蛋白质分子链, $\langle \delta^* \rangle$ 值也就越大。如在 $\lambda = 1$ 且 $\epsilon_{\text{hel}} = -8$ 时,对于 $n = 126$ 的类蛋白质分子链 $\langle \delta^* \rangle = 0.12$,而对 $n = 35$ 的类蛋白质分子链, $\langle \delta^* \rangle = 0.22$ 。显然,相同的螺旋结构的“刚性表现”在链短时更易突显出来,所以对于较长的链其

$\langle \delta^* \rangle$ 值就更大。整个曲线呈“S”状,两端形变慢,中段形变快,拉伸比 $\lambda = 3.0$ 时, $\langle \delta^* \rangle$ 已达到 0.8~0.9,且趋于饱和状。这里在计算类蛋白质分子链的形状时,主要根据在拉伸过程中类蛋白质分子链的构象数消失了多少,所有的性质是在没有消失的构象中进行统计。同时这里的拉伸比定义为^[5,14]:

$$\lambda = \sqrt{\frac{\langle R^2 \rangle}{\langle R^2 \rangle_0}} \quad (6)$$

公式中 $\langle R^2 \rangle_0$ 表示没有拉伸的均方末端距, $\langle R^2 \rangle$ 表示拉伸时的均方末端距。

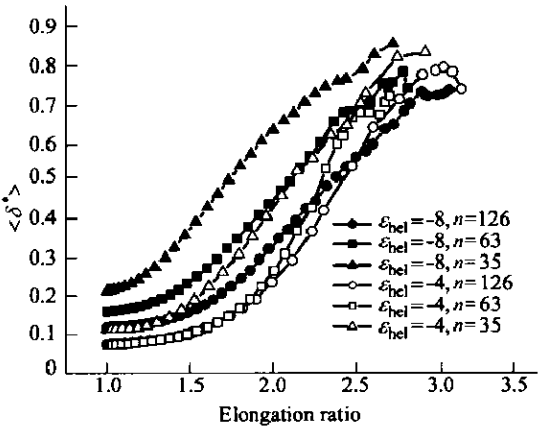


Fig. 1 Shape factor $\langle \delta^* \rangle$ as a function of elongation ratio λ for different chain length of (HHPPHPP)_x chain with different helical energy, here $x = n/7$

图 2 具体显示了在拉伸过程中类蛋白质分子链在 3 个特征方向上的尺度的相对变化情况。可以看到, $\langle sf_3^* \rangle$ 增大表示在拉伸方向上被拉长。而与其垂直的两个方向上, $\langle sf_1^* \rangle$ 和 $\langle sf_2^* \rangle$ 都

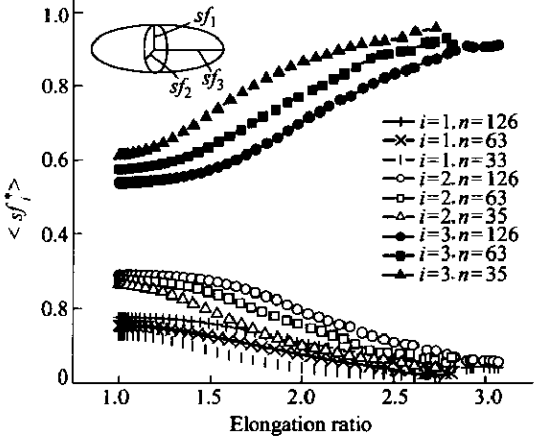


Fig. 2 $\langle sf_i^* \rangle$ as functions of elongation ratio λ for different chain length of (HHPPHPP)_x chain with $\epsilon_{\text{hel}} = -8$, here $x = n/7$

在减小,也就是说在这两个方向上被压缩了.对于短链的这种相对变化值比长链的还更大,或说短链更容易“椭圆化”或“棒状化”,这与图 1 结论一致.

2.2 类蛋白质分子在拉伸过程中内部构象的变化

在拉伸过程中,类蛋白质分子中残基与残基之间的距离发生了变化,从而造成了类蛋白质分子中紧密接触对的变化.氨基酸与氨基酸之间的紧密接触对的相互作用对了解氨基酸序列是如何决定蛋白质分子结构及其结构如何表现蛋白质分子的性能起着十分重要的作用^[10].这里采用公式(2)计算了在拉伸过程中紧密接触对的变化,其结果示于图 3.从图 3 中可以看到,拉伸比 λ 越大,紧密接触对减小就越快.这是因为紧密接触对直接由残基与残基之间的距离所决定.从图 3(a)中还可以看到,在拉伸过程中,较短的类蛋白质分子链其紧密接触对的减小速度比较长的链要快.这

会更快地传到链上的各个残基,从而更快地影响残基与残基之间的距离.有趣的是,从图 3(b)中发现,在拉伸过程中, α 螺旋相互作用的大小对紧密接触对的变化也有影响, α 螺旋相互作用越强,紧密接触对减小速度就越快.

人们从对蛋白质的结构研究中已经发现, α 螺旋结构是蛋白质构象中最稳定的一种结构,这一点在模拟中也进一步得到了证实,结果见图 4.在图 4 中看到,所有曲线几乎都平行于横坐标轴,这表明不论是长链还是短链,也不管 α 螺旋相互作用是强还是弱,一旦螺旋结构形成,在拉伸过程中,都能保持 α 螺旋结构的稳定.

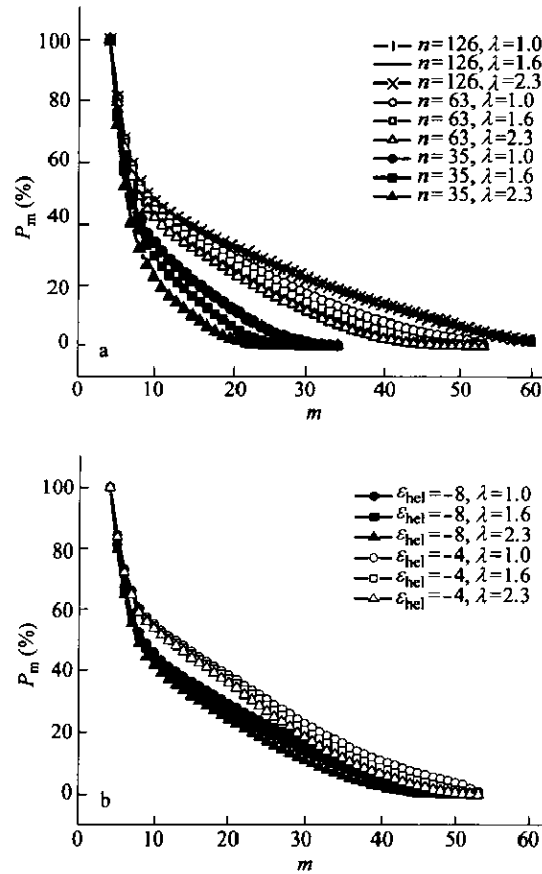


Fig. 3 Percentage of contacts with $|j-i| > m$ as a function of m for different chain length of (HHPPHPP)_x chain with different helical energy, here (a) $\epsilon_{hel} = -8$, and (b) $n = 63$

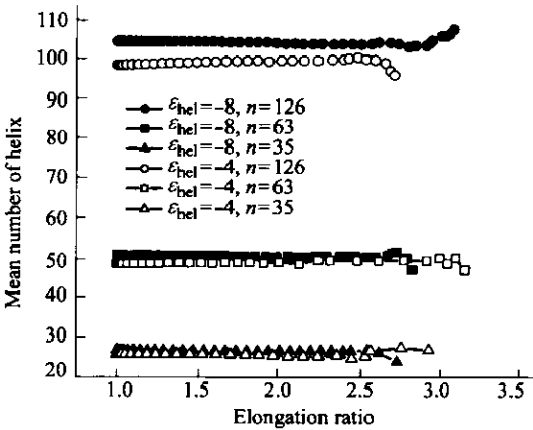


Fig. 4 Mean-number of helix as a function of elongation ratio λ for different chain length of (HHPPHPP)_x chain with different helical energy, here $x = n/7$

2.3 类蛋白质分子在拉伸过程中的力学性质

图 5 中给出了在拉伸过程中类蛋白质链的内能变化情况.从图 5 中可看到,在拉伸过程中,所有的曲线都随着拉伸增大而上升,即拉伸后能量增大.从图中还看到,在拉伸过程中, α 螺旋相互作用强的链(如 $\epsilon_{hel} = -8$),其内能增加较慢(对比 $\epsilon_{hel} = -4$ 的链).从前面分析已经知道,在拉伸过程中 α 螺旋结构保持稳定,其对应的总螺旋能量也保持不变,故内能的变化主要由紧密接触对的变化引起的(因为 ϵ_{rep} 是排斥能量).对于 α 螺旋相互作用较强的链,其 ϵ_{hel} 数值就大,即内能中恒定部分的比例大,因此在拉伸过程中期内能增大的速度自然就小了.

对于较长的类蛋白质分子链,当拉伸比为 λ 时的 Helmholtz 自由能可以根据^[11,15]

$$< A > = - k_B T \ln Z_0 - k_B T \ln \frac{M(r)}{M_0} \quad (7)$$

定义 $< A' >$ 为

点不难理解,因为短链上的残基数量少,外力作用

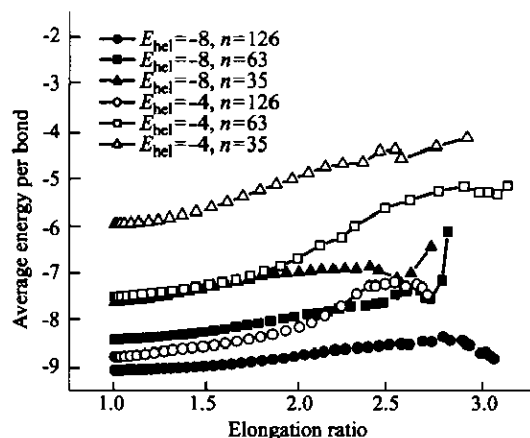


Fig. 5 Average energy per bond $\langle U \rangle$ as a function of elongation ratio λ for different chain length of $(\text{HHPHPP})_x$ chain with different helical energy, here $x = n/7$

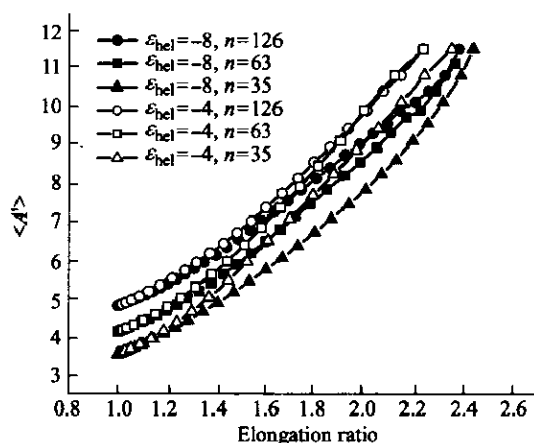


Fig. 6 Average value of $\langle A' \rangle$ per bond as a function of elongation ratio λ for different chain length of $(\text{HHPHPP})_x$ chain with different helical energy, here $x = n/7$

$$\langle A' \rangle = \langle A \rangle + k_B T \ln Z_0 = -k_B T \ln \frac{M(r)}{M_0} \quad (8)$$

这里 $A_0 = -k_B T \ln Z_0$ 是没有拉伸时的自由能, Z_0 是没有拉伸时的配分函数, $M(r)$ 表示在总样品为 M_0 的构象中当拉伸为 r 时的样品数. 实际上公式(7)可以改写为 Helmholtz 自由能的一般形式^[16-20]:

$$\langle A \rangle = A_0 - k_B T \ln P(r) \quad (9)$$

这里 $P(r)$ 是末端距的几率分布函数. 当然公式(7)的 $M(r)/M_0$ 也表示几率分布函数, 只是它表示的物理意义比 $P(r)$ 更加广泛. 比如在一个方向的拉伸, 或者对表面吸附的高分子链拉伸^[21], 这是只能用公式(7)计算. 在图 6 中给出了 $\langle A' \rangle$ 在拉伸过程中的变化情况. 显然从图中可以看出, 未拉伸时($\lambda = 1$), 自由能大小只与链长有关. 在拉伸过程中, 越长的类蛋白质分子链, 自由能就越大, 即储能越多. 另一方面, 螺旋相互作用 ϵ_{hel} 强的链, 自由能小, 这或许是因为螺旋是一种稳定结构, ϵ_{hel} 越大, 链越难于实现储能.

图 7 显示了拉伸过程中类蛋白质分子弹性力的变化情况. 实际上弹性力可以从自由能对拉伸距离的偏导来求得^[5,11,14,15]. 从公式(7)和(8)中可知, 由于配分函数 Z 与拉伸距离无关, 因此弹性力可以从 $\langle A' \rangle$ 对拉伸距离的偏导来求

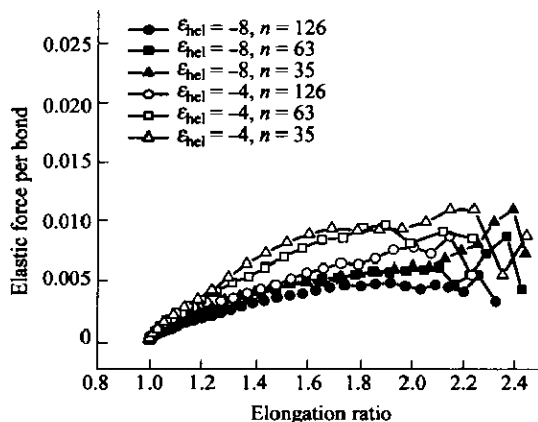


Fig. 7 Elastic force per bond f as a function of elongation ratio λ for different chain length of $(\text{HHPHPP})_x$ chain with different helical energy, here $x = n/7$

得^[5,11,14,15]. 从图 7 中可看到, 在相同的螺旋作用强度下, 链越长时每个键的弹性力就越小. 另外, α 螺旋作用强的链的应力比螺旋作用弱的更小. α 螺旋和 β 折叠是蛋白质多肽链二级构象的两种典型结构. 本文的研究还只涉及 α 螺旋结构, 进一步我们将探讨 β 折叠的性质. 同时这里分析的拉伸是属于平衡态下的拉伸过程(拉伸速度无穷小), 而实际的拉伸更多可能是处于非平衡态下的复杂过程, 因此这也是将来有待于进一步研究的问题.

REFERENCES

- 1 Rief M, Gautel M, Oesterhelt F, Fernandez J M, Gaub H E. *Science*, 1997, 276: 1109 ~ 1112
- 2 Pennisi M E. *Science*, 1999, 283, 168 ~ 169
- 3 Rief M, Fernandez J M, Gaub H E. *Phys Rev Lett*, 1988, 81: 4764 ~ 4767
- 4 Oberhauser A F, Hansma P K, Vazquez M C, Fernandez J M. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 468 ~ 472
- 5 Sun T T, Zhang L X, Chen J, Shen Y. *J Chem Phys*, 2004, 20: 5469 ~ 5475
- 6 Chen Jin(陈进), Zhang Linxi(章林溪), Jiang Zhouting(姜舟婷), Zhao Delu(赵德禄). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2003, (4): 577 ~ 580
- 7 Kolinski A, Madziar P. *Biopolymers*, 1997, 42: 537 ~ 548
- 8 Romiszowski P, Sikorski A. *Biopolymers*, 2000, 54: 262 ~ 272
- 9 Metropolis N, Rosenbluth A W, Rousenbluth M N, Teller A H, Teller E. *J Chem Phys*, 1953, 21: 1087 ~ 1091
- 10 Chen Jin(陈进), Li Jing(李靖), Zhang Linxi(章林溪), Jiang Zhouting(姜舟婷), Xia Agen(夏阿根), Ye Gaoxiang(叶高翔), Zhao Delu(赵德禄). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2003, (2): 171 ~ 174
- 11 Zhang L X, Jiang Z T, Zhao D L. *J Polym Sci, Part B: Polym Phys*, 2002, 40: 105 ~ 113
- 12 Jagodzinski O, Eisenriegler E, Kremer K. *J Phys I*, 1992, 2: 2243 ~ 2279
- 13 Solc K, Stockmayer W H. *J Chem Phys*, 1971, 54: 2756 ~ 2757
- 14 Sun J, Yang X Z. *Chin Sci Bull*, 2002, 47: 1794 ~ 1796
- 15 Zhang L X, Huang Y X, Zhao D L. *Macromol Theory & Simulation*, 2001, 10: 479 ~ 483
- 16 Treloar L R G. *The Physics of Rubber Elasticity*, 3rd ed. Oxford: Clarendon Press, 1975. 21 ~ 87
- 17 Stepto R F T, Taylor D J R. *J Chem Soc Faraday Trans*, 1995, 91: 2639 ~ 2648
- 18 Taylor D J R, Stepto R F T, Jones R A, Ward I M. *Macromolecules*, 1999, 32: 1978 ~ 1989
- 19 Cail J I, Taylor D J R, Stepto R F T, Breeton M G, Jones R A, Ries M E, Ward I M. *Macromolecules*, 2000, 33: 4966 ~ 4971
- 20 Cail J I, Stepto R F T. *Polymer*, 2003, 44: 6077 ~ 6087
- 21 Chen J, Zhang L X, Cheng J. *J Chem Phys*, 2004, 121: 11481 ~ 11488

EFFECTS OF SECONDARY STRUCTURE ON ELASTIC
BEHAVIOR OF PROTEIN-LIKE CHAINS

ZHANG Linxi, YI Weiqi

(Department of Physics, Wenzhou Normal College, Wenzhou 325027)

Abstract Conformational properties and elastic behavior of protein-like chains are investigated using the protein-like lattice model built by Kolinski *et al.* Here the sequence of (HHPHPP)_n is adopted, and different chain length and different α helical interaction energy are also considered. It is found that the α helical interaction energy directly influences the interior conformation and elastic behavior of protein-like chains in the process of tensile elongation. The chains with large α helical interaction energy have lower energy and less elastic force, and they are more easily to lose contacts and more easily to take the “rod” structure. Moreover, α helical structure remains unchanged in the process of tensile elongation. In the meantime, the length of chains also influences the conformational properties of chains in the elongation process. The long chains have lower energy, less elastic force, more Helmholtz energy, and larger number of contacts. However, they are more difficult to take the “rod” structure. This investigation can help us to understand the interior conformations and elastic behavior of real proteins in the process of elongation.

Key words Protein-like chain, Secondary structure, Elastic behavior