

·研究简报·

吸附类蛋白质分子二级结构变化的研究^{*}

孙婷婷^{**} 马海珠

(浙江工商大学信息与电子工程学院 杭州 310018)

摘 要 采用蒙特卡罗方法和基于三维格点的 ODI 模型,研究了类蛋白质分子二级结构变化与表面吸附能的关系.分别计算了链长为 29,39,49 时、不同吸附能下类蛋白质分子二级结构的个数.包括 α 螺旋、 β 折叠、紧密接触对.吸附能参数 $\epsilon_a < 2\epsilon_h$ 时,这三类二级结构个数均没有明显的变化,而在 $2\epsilon_h < \epsilon_a < 4\epsilon_h$, 二级结构的个数迅速减小, $\epsilon_a > 4\epsilon_h$ 时,二级结构的个数基本维持不变.同时发现吸附能增强对螺旋结构变化的影响最大,对折叠结构的影响其次,对紧密接触对影响最小.这体现在螺旋结构的减小幅度为 90%, 折叠结构减小的幅度为 45%, 而紧密接触对减小的幅度为 35%.通过统计吸附单体个数,得到当吸附单体占总单体数的 40% 时,二级结构开始变化,直至吸附单体为总单体数的 90% 时,二级结构基本不变.另外还计算了二级结构个数的涨落 δ_{Nh} 、 δ_{Nc} 以及吸附单体个数的涨落 δ_{Na} .在 $\epsilon_a > 2\epsilon_h$ 时,涨落突然增大,在 $\epsilon_a = 2\epsilon_h$ 时, δ_{Nh} 和 δ_{Nc} 具有涨落极大值,这是二级结构相变的临界点.在 $\epsilon_a = 3.75\epsilon_h$ 处, δ_{Nc} 和 δ_{Na} 具有极大值.

关键词 类蛋白质分子, 二级结构, Monte Carlo 方法

蛋白质是由氨基酸序列所组成的异类链分子.一方面与它的氨基酸序列密切相关,另一方面它的二级结构(如 α 螺旋、 β 折叠等)极大地影响着它的性质.同时,蛋白质在固体和气液表面的吸附问题也引起了很大的关注,因此蛋白质吸附是一个重要并具挑战性的领域^[1~8].蛋白质吸附对于基本的生物化学和生物物理过程以及各种各样的生物材料的应用、体外治疗、药物传输、固体相位诊断都有重要的意义^[9].因此,蛋白质吸附领域有很大的学术前景,不仅仅由于它所包含的重要问题,而且还由于和生物表面科学、统计物理有关的现象理解不够深刻.通过计算机模拟蛋白质吸附是一种有效的研究手段.模拟蛋白质分子常用的模型有 HP 格点模型^[10,11],其引入了紧密接触对,但是忽略了 α 螺旋及 β 折叠等二级结构,模型较为简单.为了更深入的探究蛋白质分子的二级结构,本文所采用的模型是基于三维格点的 ODI 模型^[12],同时采用 Monte Carlo 方法进行分析,讨论在表面吸附能参数变化时,二级结构的变化规律.从而为相关的蛋白质吸附的实验和理论研究提供了一定的参考.

1 计算方法

本文所采用的模型是基于 Zhdanov 和 Kasemo 所提出的 ODI (orientation-dependent monomer-monomer interactions) 模型^[12] 的改进.在此模型中,类蛋白质分子链的原子位于三维的立方格点上,链上相邻的原子在立方格点上是最邻近的,并且每个格点只能被一个单体所占据.此模型被应用于研究类蛋白质分子的构象以及折叠行为^[13~16].此模型同时考虑了蛋白质的二级结构,包括螺旋、折叠以及紧密接触对.考虑蛋白质分子的二级结构以及表面吸附情况,类蛋白质分子的能量由五个部分构成,即

$$E = \sum_{|i-j| \geq 3} \epsilon_c \delta(r_{ij} - a) + \sum_{|i-j| \geq 3} \epsilon_b \delta(r_{ij} - a) + \sum_{i=1}^{N-1} \omega(\vec{s}_i \vec{s}_{i+1}) + \epsilon_h N_h + \epsilon_a N_a \quad (1)$$

其中 r_{ij} 是单体 i 和 j 之间的距离. a 是格子的间距.(实际上,在我们的计算中 $a = 1$).当 $x = 0$, $\delta(x) = 1$; 当 $x \neq 0$, $\delta(x) = 0$. 单位矢量 $\vec{s}_i$ 代表单体的侧基方向, $(\vec{s}_i \vec{s}_{i+1})$ 是方向矢量的标量积.这里等式 (1) 的第一项代表了紧密接触对的相互作用能量.第二项中的 ϵ_b 对应类蛋白质分子的氢键相互作用能量.考虑到氢键形成的必要条件,认

^{*} 2008-12-18 收稿, 2009-04-13 修稿; ^{**} 通讯联系人, E-mail: tingtingsun@mail.zjgsu.edu.cn

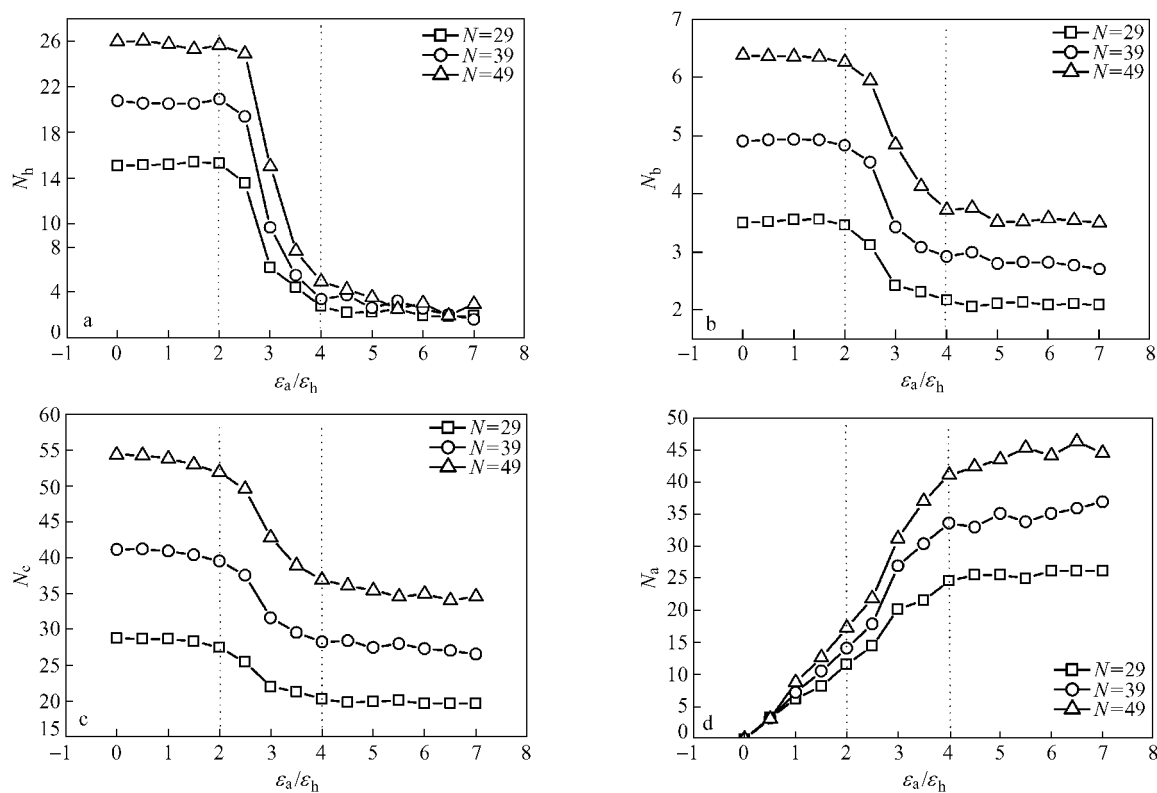
为要存在 ϵ_b 值必须同时满足以下两个条件, (i) 单体 i 和另一个单体 j 满足条件 $\vec{r}_i + \vec{s}_i = \vec{r}_j$, (ii) 同时矢量 $\vec{s}_i$ 和 $\vec{s}_j$ 必须是平行的. 其他情况下 $\epsilon_b = 0$. 因此这里的第二项是 β 折叠相互作用能量^[6-8]. 第三项 ($\omega > 0$) 描述了类蛋白质链上相邻单体的相互作用能对方向性的依赖. 其目的是为产生一个相邻单体反方向提供能量. 第四项中, ϵ_h 表示形成一个螺旋的能量, N_h 是螺旋的总个数, 因此 $\epsilon_h n_h$ 就表示了类蛋白质分子内螺旋的总能量. 在模拟中, 我们取 $\epsilon_c = -3.0$, $\epsilon_b = -1.5$, $\omega = 0.5$ 以及 $\epsilon_h = -1.5$ (以 $k_B T$ 为单位)^[13,14]. 最后一项中 ϵ_a 表示的是吸附能参数, 即一个单体吸附

在表面时的吸附能, N_a 是吸附单体的数目. 我们改变吸附能参数 ϵ_a , 研究在不同的吸附表面下, 类蛋白质分子二级结构的变化情况.

2 计算结果和讨论

首先计算了不同吸附能下二级结构个数以及吸附在表面的单体个数. 吸附能参数 ϵ_a 取 0, -0.75, -1.5, -2.25, -3, -3.75, -4.5, -5.25, -6, -6.75, -7.5, -8.25, -9, -9.75, -10.5. 在这 15 种吸附能参数下, 分别对链长为 29, 39, 49 的类蛋白质分子进行模拟. 结果如图 1 所示.

图 1 中的横坐标为吸附能参数 ϵ_a 和螺旋能



1 The number of α -helices N_h (a), β -sheets N_b (b), contacts N_c (c) and adsorbed residues N_a (d) versus the ratio ϵ_a/ϵ_h for $N = 29, 39, 49$

参数 ϵ_h 的比值. 图 1(a)、1(b)、1(c)、1(d) 分别表示了螺旋个数、折叠个数、紧密接触对个数以及吸附单体个数 ϵ_a 和 ϵ_h 的关系. 可以得到图 1(a) 中, 在吸附能相对较弱时 ($\epsilon_a/\epsilon_h < 2$), 类蛋白质分子链内部的螺旋个数基本保持不变, 在 $\epsilon_a/\epsilon_h > 2$ 时螺旋个数开始减小, 在 $\epsilon_a/\epsilon_h = 2$ 和 $\epsilon_a/\epsilon_h = 4$ 之间, 螺旋个数迅速变小, 在 $\epsilon_a/\epsilon_h > 4$ 时, 螺旋个数又保持不变. 这说明在 $2 < \epsilon_a/\epsilon_h < 4$ 时, 螺旋二级结构发生了变化. 此类二级结构变化的现象在图

1(b) 和 1(c) 之中都有体现. 可以看出折叠个数和紧密接触对个数也是在 $2 < \epsilon_a/\epsilon_h < 4$ 区域有明显的减小, 而在 $\epsilon_a/\epsilon_h < 2$ 和 $\epsilon_a/\epsilon_h > 4$ 时几乎不变. 同时, 对于不同的链长 $N = 29, 39, 49$ 的计算表明, 这三种二级结构的数目均有相同的变化规律. 另外还分别计算了在吸附能变化过程中, 二级结构个数减小的百分比. 结果发现从吸附能为零到吸附能最大, 螺旋个数减小的相对最多, 有 90% 左右. 而折叠个数减小了 45% 左右. 紧密接触对个数减小了 35% 左右. 说明吸附能变强对螺旋结

构的影响最大,而对紧密接触对结构的影响相对最小.图 1(d)表示的是吸附单体个数和吸附能参数 ϵ_a/ϵ_h 的变化关系.随着吸附能变强,吸附单体个数增大.在 $\epsilon_a/\epsilon_h < 4$ 时,吸附单体个数增加非常明显,在 $\epsilon_a/\epsilon_h > 4$ 时,吸附单体个数变化很小.因为有近 90% 的单体已经吸附在表面.在 $\epsilon_a/\epsilon_h < 4$ 时,虽然吸附单体个数一直增大,但是当吸附单体个数没有具有一定比例时,分子链的二级结构不容易被破坏.例如,对链长为 29 的分子链的计算表明, $\epsilon_a/\epsilon_h = 2$ 时,表面上的吸附单体个数占了总单体个数的 40%,而对 $N = 39$ 和 49,这一比例分别是 36.4% 以及 35.3%.这说明在吸附表面的

单体为总单体个数的 4 成左右时,即 $\epsilon_a/\epsilon_h > 2$ 时,链的二级结构开始发生明显的变化,吸附表面对分子链二级结构的影响逐渐趋于明显.在 $2 < \epsilon_a/\epsilon_h < 4$ 之间,二级结构个数显著下降.这说明 $2 < \epsilon_a/\epsilon_h < 4$ 是二级结构变化的最重要的区域.因此讨论这一过程的吸附情况是具有理论意义的.

为了找出二级结构相变的临界点,我们计算了二级结构个数的涨落 δ_N ,根据涨落的定义

$$\delta_N = \langle N^2 \rangle - \langle N \rangle^2$$

(2)

分别计算了螺旋个数的涨落 δ_{Nh} 、折叠个数的涨落 δ_{Nb} ,紧密接触对个数的涨落 δ_{Nc} 以及吸附单体个数的涨落 δ_{Na} ,如图 2 所示.

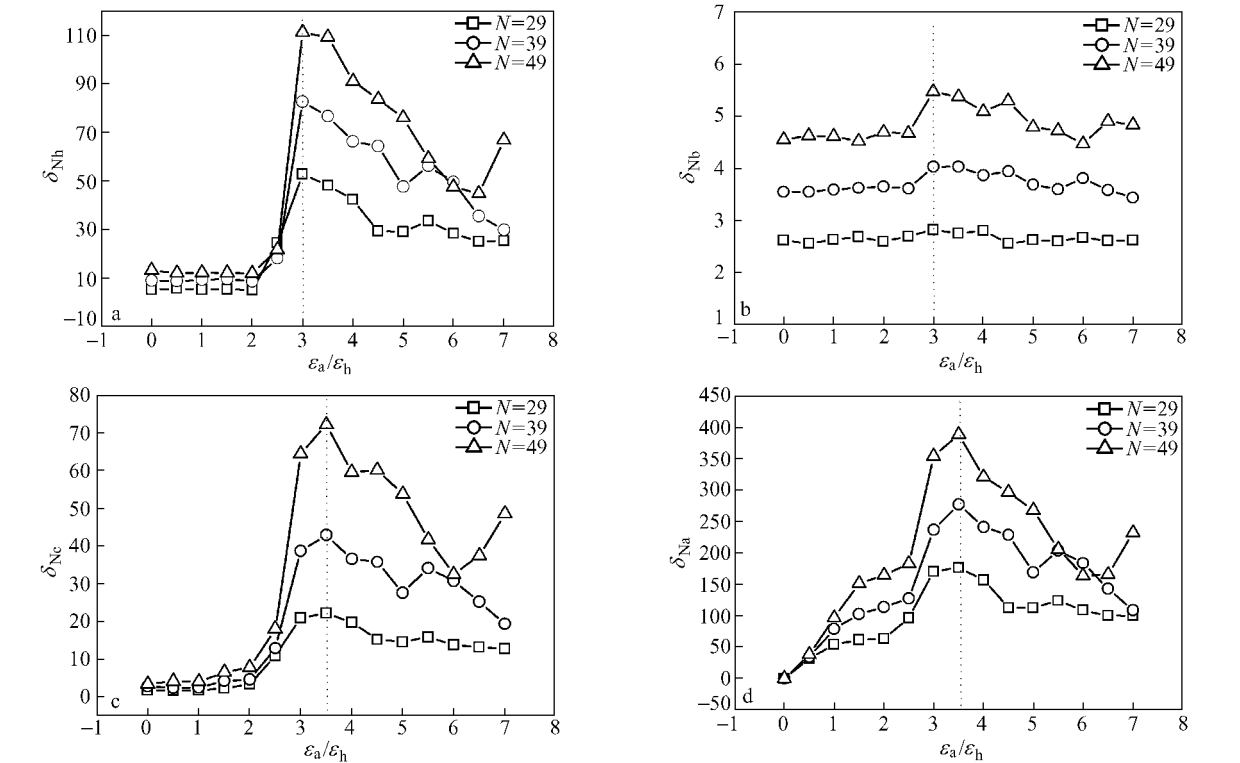


图 2 The fluctuation of the number of α -helices δ_{Nh} (a), β -sheets δ_{Nb} (b), contacts δ_{Nc} (c) and adsorbed residues δ_{Na} (d) versus the ratio ϵ_a/ϵ_h for $N = 29, 39, 49$

图 2 给出的二级结构个数的涨落均有极大值出现,这进一步证实了在吸附能变化时,二级结构存在着相变.图 2(a)表示的是螺旋二级结构个数的涨落,可以观察到在 $\epsilon_a/\epsilon_h < 2$ 时,螺旋个数涨落 δ_{Nh} 基本保持不变,当 $\epsilon_a/\epsilon_h > 2$, δ_{Nh} 突然增大,在 $\epsilon_a/\epsilon_h = 3$ 时涨落最大.随之 $\epsilon_a/\epsilon_h > 3$, δ_{Nh} 变小.涨落最大值所对应的吸附能参数 $\epsilon_a = 3\epsilon_h$,这是螺旋二级结构相变的转折点.同时可以看到对于不同的链长,可以得到相同的结果.图 2(b)是折叠二级结构个数的涨落 δ_{Nb} ,虽然涨落的变化不大

明显,但也能辨别出涨落极大值位于 $\epsilon_a = 3\epsilon_h$ 处,说明折叠二级结构相变点与螺旋二级结构的相变点是一致的,并且与链长也没有关系.图 1(c)是紧密接触对个数的涨落 δ_{Nc} 随吸附能变化的关系.同样可以得到在 $\epsilon_a/\epsilon_h < 2$ 时,涨落变化很小,在 $\epsilon_a/\epsilon_h > 2$, δ_{Nc} 迅速增大,在 $\epsilon_a/\epsilon_h = 3.75$ 时出现涨落最大后迅速变小.紧密接触对发生相变的临界点在 $\epsilon_a = 3.75\epsilon_h$.链长的变化对相变点没有影响.最后还给出了吸附在表面上的单体个数的涨落 δ_{Na} .吸附单体相变的临界点同样出现在 $\epsilon_a =$

3.75 ϵ_h 处.

3 结 论

通过对吸附于表面的类蛋白质分子二级结构的模拟研究,得到在吸附能参数 $\epsilon_a < 2\epsilon_h$ 以及 $\epsilon_a > 4\epsilon_h$ 时,二级结构(包括 α 螺旋、 β 折叠以及紧密接触对)个数没有明显的变化,而在 $2\epsilon_a < \epsilon_a < 4\epsilon_h$ 时,二级结构的个数明显减小.从减小的幅度可以判断吸附能增强对螺旋结构的影响最大,其

次是折叠结构,对紧密接触对结构的影响相对最小.最后通过对二级结构个数涨落的计算得到在 $\epsilon_a = 3\epsilon_h$ 时, δ_{Nh} 和 δ_{Nb} 具有极大值,这是螺旋和折叠结构相变的临界点.而 δ_{Nh} 和 δ_{Na} 的极大值出现在 $\epsilon_a = 3.75\epsilon_h$ 处.这是紧密接触对结构相变的临界点.这些结论对于蛋白质分子吸附的实验和理论研究都具有指导意义.

REFERENCES

1 Imbert-Laurenceau E,Berger M C,Pavon-Djavid G,Jouan A,Véronique M. Polymer,2005,46 1277 ~ 1285
2 Laguecir A,Stoll S. Polymer,2005,46 1359 ~ 1372
3 Be 'al L,Chevalier Y. Polymer,2005,46 1395 ~ 1405
4 Hermesen G F,Wessling M,van der Vegt N F A. Polymer,2004,45 3027 ~ 3036
5 Munro J C,Fank C W. Polymer,2003,44 6335 ~ 6344
6 Miyazaki T,Shimazu A,Ikeda K,Kanaya T. Polymer,2003,44 1553 ~ 1559
7 Hu TJ,Gao J,Auweter H,Iden R,Lueddecke E,Wu C. Polymer,2002,43 5545 ~ 5550
8 Abraham T. Polymer,2002,43 849 ~ 855
9 Kasemo B. Curr Opin Solid State Mater Sci,1998,3 451 ~ 459
10 Zhang Linxi(章林溪),Jin Jinsheng(金进生),Wang Xianghong(王向红),Xia Agen(夏阿根),Zhao Delu(赵得禄). Acta Polymerica Sinica(高分子学报),2002,(4) 515 ~ 519
11 Chen Jin(陈进),Zhang Linxi(章林溪),Jiang Zhouting(姜舟婷),Zhao Delu(赵得禄),Acta Polymerica Sinica(高分子学报),2003,(4) 577 ~ 580
12 Zhdanov V P,Kasemo B. Proteins Structure,Function,Genetics,1997,29 508 ~ 516
13 Sun T T,Zhang L X. Polymer,2004,45 7759 ~ 7766
14 Sun T T,Zhang L X. Polymer,2005,46 5714 ~ 5722
15 Sun Tingting(孙婷婷),Zhang Linxi(章林溪). Acta Polymerica Sinica(高分子学报),2006,(2) 361 ~ 363
16 Sun T T, Ma H Z, Jiang Z T, Shen Y. Chinese J Polym Sci,2009,27(2) 253 ~ 265

STUDIES ON SECONDARY STRUCTURE OF ADSORBED PROTEIN-LIKE CHAINS

SUN Tingting, MA Haizhu

(College of Information and Electronic Engineering, Zhejiang Gongshang University, Hangzhou 310018)

Abstract The secondary structure of adsorbed protein-like chain was investigated by using Monte Carlo simulation method based on the modified orientation-dependent monomer-monomer interaction model (ODI). The number of secondary structure such as α -helices, β -sheets and contacts are all calculated for different adsorbed energy and different chain length. When adsorbed energy $\epsilon_a < 2\epsilon_h$, the secondary structure of protein-like chains is nearly not changed. The chain is like a globe. While $2\epsilon_h < \epsilon_a < 4\epsilon_h$, the number of α -helixs, β -sheets and contacts is reduced quickly. However, when $\epsilon_a > 4\epsilon_h$, secondary stucture is almost keeping again. The chain is flat because most residues are adsorbed on the surface. The reduced number of α -helixs is 90% of that without adsorption. However, the reduced number of β -sheets is 45%, and that of contacts is 35%. That is to say the effect of adsorbed energy on α -helix is the most, while effect on contact is the least. On the other hand, the fluctuations of the number of α -helix, β -sheets and contacts δ_{Nh} , δ_{Nb} are not changed at $\epsilon_a < 2\epsilon_h$. A peak is shown at $\epsilon_a = 3\epsilon_h$, which is the transition point of secondary structure. Phase behavior of secondary structure is found with adsorbed energy changing. The fluctuation of the number of contact δ_{Nc} and adsorbed residues δ_{Na} has the maximum at $\epsilon_a = 3.75\epsilon_h$.

Keywords Protein-like chain, Secondary structure, Monte Carlo similation method