

文章编号:1673-9469(2010)02-0097-04

驱动蛋白静电作用下的运动机制

黄艳宾¹, 郑燕², 李洁²

(1.河北工程大学理学院,河北邯郸056038;2.邯郸学院物理与电气工程系,河北邯郸056005)

摘要:本文依据一种驱动蛋白的结晶结构信息建立计算模型,结合生物系统里氨基酸、镁离子和核苷酸的带电性质,通过解泊松方程模拟计算了马达沿微管的静电相互作用,结果显示驱动蛋白在沿微管方向运动时受到了周期性的静电吸引作用,并且其周期与微管结构的周期是相同的;在这个周期性势场的作用下马达顺利的找到了结合位点,完成了静电作用下的运动机制即实现了化学能-机械能-静电能相耦合的周期性定向移动。

关键词:驱动蛋白马达;微管;静电相互作用;泊松方程

中图分类号: Q615

文献标识码: A

The movement mechanism of kinesin under electrostatic interaction

HUANG Yan-bin¹, ZHENG Yan², LI Jie²

(1. College of Science, Hebei University of Engineering, Hebei Handan 056038, China; 2. The Department of Physics and Electric Engineering, Handan College, Hebei Handan 056005, China)

Abstract: Kinesin is a kind of molecule motor that moves along the microtubule, and the study of its movement mechanism will help human reveal the energy conversion mechanism of the life systems. In this paper, based on the crystal structure of a kinesin motor and simulated by solving Poisson's equation, the electrostatic interactions of kinesin along the microtubule have been calculated, the results show that the electrostatic interactions play an important role when kinesin moves along microtubule, and the interaction periodicity is consistent with the periodicity of microtubule, then we present the mechanism of kinesin under the electrostatic interaction.

Key words: kinesin; microtubule; electrostatic interaction; Poisson's equation

与其它分子马达一样,驱动蛋白可以高效率地将化学能直接转化为机械能,实现定向运动,而人类至今没有关于化学能直接转变为机械能的应用记载。对于马达蛋白的研究,有助于揭示能量转化的过程,深入认识生命活动的本质。关于驱动蛋白马达的研究主要围绕其定向运动机制和能量转化机制两个核心问题,Baker等^[1]定性地分析了静电与驱动蛋白的相互作用,Hoenger利用大型计算机绘制出了微管的电势面^[2],Guydosh认为驱动蛋白定向运动是通过构象变化产生^[3]。本文从

驱动蛋白的结晶结构出发,应用静电相互作用理论进行模拟计算,试图进一步对静电作用下驱动蛋白的定向运动机制进行分析。

1 驱动蛋白马达的结构和功能

驱动蛋白是由一个大的马达蛋白家族(KIF family)构成的,它们在细胞内主要沿微管完成物质运输。其常见的是一个双头的二聚物(如图1),两个单体相互卷曲缠绕形成一个共有的茎状物,其中,每个单体包括一个球形的马达头部(motor do-

收稿日期:2010-02-16

基金项目:邯郸市科学技术研究与发展计划项目(0021107050);河北工程大学青年基金

作者简介:黄艳宾(1981-),男,河北邯郸人,助教,从事生物物理方面研究。

main)、一个颈状连接器(neck linker)一颈链,一个长长的可以卷曲形成二聚体的茎区(stalk)和一个球形的尾部(globular tail)。马达区域主要负责与微管和核苷酸的结合,与之相连的是一个靠核苷酸调整构象变化的颈状连接器,连接马达颈链和球形尾部之间的区域的是茎区^[4-5]。驱动蛋白尾部区域主要负责调整与运输物质间的亲和力,限制该区域的功能将导致神经轴突传输的削弱和被运输膜泡的释放,此外,当不进行物质运输时,为防止ATP的水解,马达的茎区将弯曲成一种阻碍头部运动的构象^[6-7]。

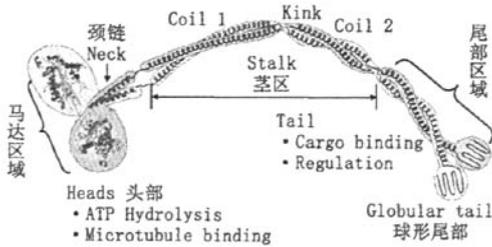


图 1 驱动蛋白马达结构示意图

Fig.1 The schematic diagram of kinesin

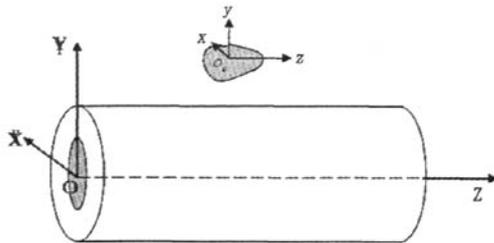
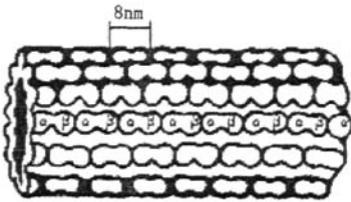


图2 微管结构模型和坐标系

Fig.2 The structure model of microtubule and coordinate system

其中, q_i —微管蛋白上的某个电荷; \vec{r}_i —电荷的位置矢量; N —微管上的电荷总数; ϵ_0 —真空中介电常数; ϵ_r —介质中相对介电常数; k —德拜长度的倒数; 考虑到生物系统微管周围主要是水环境 ϵ_r 取 $78.5^{[2]}$, 而 α 由电荷所处在蛋白中的位置决定。

为了简化计算同时又要保证计算的合理性, 在处理电荷分布时, 主要考虑了带电氨基酸的作用——在正常生理环境下显酸性的是(Asp, Glu), 显碱性的是(Lys, Arg), 氨基酸的带电量都设为 $1e$ 。

2 计算的物理模型

微管是由微管蛋白二聚体构成的, 每个二聚体长约 80\AA , 由两个单体(α 微管蛋白和 β 微管蛋白)组成。微管蛋白二聚体表面富含大量的带电氨基酸, 具有极性, 负极指 α 向单体, 而微管与单个的微管蛋白二聚体具有同样的极性。因此微管电场分布的计算, 是研究马达静电运动机制的关键。在计算中, 根据蛋白结晶结构 1IAO 给出的信息, 取微管蛋白的长度为 $L = 79.442509\text{\AA}$, 相邻微丝上相邻微管蛋白的错位差 $d = 10.592334\text{\AA}$, 微丝的条数为 15, 基于 1IAO 和 2HXH 晶体结构给出信息, 建模了计算的模型并且马达与微管选用了统一的坐标系(图 2), 从而给出了微管上各原子的位置坐标, 模拟计算是在 1IAO 晶体结构给出的坐标系下进行的^[8,9]。

根据解泊松方程的结果^[10] 可得微管在位置 \vec{r} 的电势形式

$$\Psi(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r(1+k\alpha)} \sum_{i=1}^N \frac{q_i}{|\vec{r}_i - \vec{r}|} e^{k(\alpha - |\vec{r}_i - \vec{r}|)} \quad (1)$$

3 计算结果及分析

由方程(1)可得在微管电场下, 驱动蛋白质心处于某个位置 \vec{r}_0 (\vec{r}_j 由 \vec{r}_0 确定) 时受到的静电相互作用, 表示为

$$U(\vec{r}_0) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r(1+k\alpha)} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M \frac{q_i q_j}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} e^{k(\alpha - |\vec{r}_i - \vec{r}_j|)} \quad (2)$$

其中, q_j —马达上处于 \vec{r}_j 处的电荷, M —马达头部的电荷总数。对于马达头部的核苷酸和镁离子, 在溶液中 ATP 电离后带有 4 个负电荷, 而 ADP

在溶液中电离后带有 3 个负电荷,磷酸基团在溶液环境下带 2 个负电荷而在酶环境下带 1 个负电荷,在生理条件下镁离子按 +2 价处理。

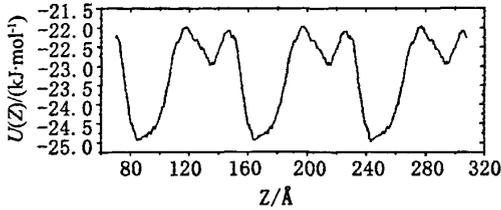


图3 驱动蛋白马达沿微管轴心方向的静电势变化

Fig.3 The electrostatic potential of kinesin changes along the axis direction of microtubule

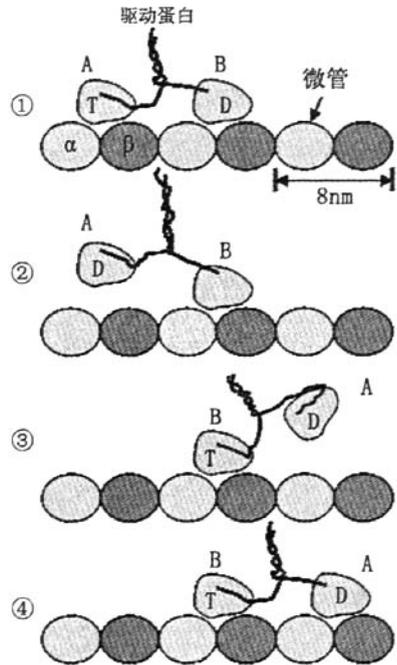
利用方程(2)进行模拟计算,可以得到驱动蛋白马达沿微管的运动时的静电相互作用曲线(图3),可见:(1)驱动蛋白马达与微管间的静电相互作用为负,即马达运动中始终受到微管的吸引作用,静电吸引对保持马达连续的沿微管运动起到了一定的保障作用。(2)相互作用曲线沿微管轴向(Z向)呈周期性变化,并且其周期约为 80Å,恰好与单个微管蛋白的长度一致,这表明微管为驱动蛋白马达连续的周期性前进提供了一个很好的周期性势场轨道。(3)相互作用曲线上周期性的出现一些势能最低点,马达必将趋向于这些稳定的能量最低点,这暗示了马达在运动时尤其在扩散搜索结合位点阶段,静电相互作用可能扮演非常重要的角色。

4 静电运动机制

化学能 - 机械能模型虽然已经能解释驱动蛋白运动过程中的力产生机制^[8],但通过计算发现,整个运动过程中还有静电相互作用的参与,并且这个配合化学能机械能转化的静电运动机制更能解释马达的运动过程。

图 4 显示了驱动蛋白整个运动过程的 4 个阶段,起始阶段(图 4 - ①)马达后面的头部 A 处于 ATP 结合态而前面的头部 B 处于 ADP 结合态,此时头部 A 开始水解 ATP,在颈链对接的状态下,水解释放的能量引起了马达头部构象的变化,从而改变了头部 A 的电荷分布降低了与微管的相互作用,当水解完成 Pi 释放后,处于 ADP 结合态头部 A 与微管结合的最弱,而前面的头部 B 由于微管的

作用逐渐打开核算结合位点释放 ADP,进入与微



注:其中A,B表示驱动蛋白马达的两个头部,T、D分别表示头部处于ATP和ADP结合态,微管由α、β微管蛋白构成

图4 驱动蛋白马达静电作用下的运动机制

Fig.4 The electrostatic mechanism of kinesin

管强结合的空态,从而导致了两头部间颈链上的张力渐渐加强,在张力的作用下处于弱结合态头部 A 从微管上解离;运动的第 2 个阶段(图 4 - ②),此时头部 B 上的核酸结合位点逐渐打开结合新的 ATP,ATP 的结合促进了其头上颈链与马达头部的结合,从而缩短两头部间自由颈链的长度产生张力,在颈链张力的作用下,头部 A 穿越头部 B 处于其前面的位置;运动的第 3 个阶段(图 4 - ③),此时头部 A 进入结合位点的搜索状态,由于头部 A 和头部 B 都处于颈链对接状态,颈链间张力已经不再引领马达的运动,根据计算可以推测微管的势场此时扮演了重要角色,正是在微管的静电势场作用下,头部 A 不断调整自身的构象尤其是与微管作用关键区域的构象变化,从而改变表面的电荷分布,使头部与微管的最佳结合位置紧密结合,这个位置即结合位点;运动的第 4 个阶段(图 4 - ④),马达完成一个步长的前进,质心也实现了约 80Å 的位移,头部 A、B 分别处于 ADP、ATP 结合态,此后,马达将重复类似第一阶段的过程,开始新一个步长的前进,通过连续的周期性前

进实现沿微管的定向运动完成物质的运输。

5 结论

1) 马达与微管整体静电相互作用为负值,表明马达受到了静电吸引作用,微管为马达能够定向移动提供了很好的势场保证。

2) 静电相互作用具有周期性,并且其周期与微管蛋白的周期性恰好相同,在这种势场作用下马达能够顺利完成结合位点的搜索,实现沿微管连续的周期性前进。

3) 在静电相互作用下,马达完成了能量间的转化,实现了化学能-机械能-静电能相耦合的定向运动,这种运动机制被称为驱动蛋白静电作用下的运动机制。

参考文献:

- [1] HOENGER A, SACK S, THORMÄHLEN M, *et al.* Image reconstructions of microtubules decorated with monomeric and dimeric kinesins: Comparison with X-ray structure and implications for motility [J]. *The Journal of Cell Biology*, 1998, 141(2): 419-430.
- [2] BAKER N A, SEPT D, JOSEPH S, *et al.* Andrew mcammon, electrostatics of nanosystems: application to microtubules and the ribosome [J]. *PNAS*, 2001, 98(18):10037-10041.
- [3] GUYDOSH N R, BLOCK S M. Direct observation of the binding state of the kinesin head to the microtubule[J]. *Nature*, 2009, 461:125-128.
- [4] YILDIZ A, SELVIN P R. Kinesin: walking, crawling or sliding along? [J]. *Trends in Cell Biology*, 2005, 15(2): 112-120.
- [5] KOZIELSKI F. The crystal structure of dimeric kinesin and implications for microtubule-dependent motility [J]. *Cell*, 1997, 91(7):985-994.
- [6] SCHOLEY J M. Identification of globular mechanochemical heads of kinesin [J]. *Nature*, 1989,338: 355-357.
- [7] FRIEDMAN D S, VALE R D. Single-molecule analysis of kinesin motility reveals regulation by the cargo-binding tail domain [J]. *Nat Cell Biol*, 1999, 1: 293-297.
- [8] KIKKAWA M. Switch-based mechanism of kinesin motors [J]. *Nature*, 2001, 411:439-445.
- [9] KIKKAWA M. High-resolution cryo-EM maps show the nucleotide binding pocket of KIF1A in open and closed conformations [J]. *Embo*, 2006, 25: 4187-4194.
- [10] 傅献采.物理化学(下)[M].北京:高等教育出版社, 2005.

(责任编辑 马立)