

肌球蛋白分子马达的多力场耦合机理分析

郭朝, 殷跃红*

机械系统与振动国家重点实验室, 上海交通大学机器人研究所, 上海 200240

* 联系人, E-mail: yhyin@sjtu.edu.cn

2010-01-31 收稿, 2010-04-12 接受

国家自然科学基金(60643002, 61075101)、机械系统与振动国家重点实验室开放课题(MSV-2010-01)、国家高技术研究发展计划(2006AA04Z240)、上海市教委曙光计划(07SG14)和上海交通大学医工交叉研究基金重大项目(YG2010ZD₁01)资助

摘要 肌肉收缩中肌球蛋白分子马达的微观循环过程动态力学原理尚未揭示清楚, 从影响肌球蛋白分子马达的 van der Waals 力、Casimir 力、静电力及布朗力耦合作用入手, 研究了肌球蛋白分子马达向肌动蛋白丝接近过程中的动态力学行为, 构建了相应的动力学模型, 并通过 Monte Carlo 方法对随机动力学方程进行了模拟计算. 结果表明, 接近过程中当分子马达与肌动蛋白丝表面距离大于 3 nm 时, 起主要作用的力为 Casimir 力和静电力; 当距离小于 3 nm 时, van der Waals 力和静电力使分子马达向肌动蛋白丝轨道快速接近. 通过比较几个力的影响发现, 接近过程中两结合位点的静电力起主导作用, 计算结果与肌球蛋白分子马达实验结果符合较好.

关键词分子马达
肌球蛋白
肌动蛋白丝
van der Waals 力
Casimir 力
Monte Carlo 模拟

分子马达(肌球蛋白马达、驱动蛋白马达、ATP 合成酶马达等)是生物体内将化学能转化为机械能的酶蛋白质分子. 近年来, 随着纳机电(NEMS)技术快速发展, 分子马达的基础理论与人工分子马达的研制成为当今的热点^[1-10]. 国内也形成了具有特色的研究热潮, 且成果斐然. Zhao 研究小组^[2]对 ATP 酶马达的 F₁ 分子马达及相关力学问题开展了系统深入的研究; Xie^[3]对 F₁-ATP 酶马达的化学-力学耦合机制进行了分析; Qi 等人^[4]在蛋白质微囊上人工合成了一种新型的 F₀F₁-ATP 纳米马达. 分子马达及其仿生研究是目前纳米技术的核心领域之一, 而其中的基本力学问题非常值得研究^[6].

肌球蛋白马达(myosin II)是肌肉收缩中的关键单元, 它通过水解 ATP 释放能量沿肌动蛋白丝(actin filaments)“轨道”定向运动, 大量肌球蛋白马达协调运动使肌肉收缩^[7]. 肌球蛋白马达的一个工作周期可分为接近吸附、定向运动和脱离轨道几个步骤, 有关肌球蛋白马达的微观机理研究围绕其工作过程进行.

Spudich^[8]通过作用力与化学耦合关系定性解释了肌球蛋白作用过程各状态变化情况; Alencar 等人^[9]从 Ca²⁺与肌钙蛋白结合调控肌球蛋白结合位点的角度来进行分析; Julicher 等人^[10]将肌球蛋白马达视为布朗马达, 利用二态棘轮模型来解释马达的定向运动, 他们概括分析了能量转化过程, 但不能对其动力学过程进行精确描述. 以上研究主要从能量转换和定向运动角度展开, 关于肌球蛋白马达与肌动蛋白相互作用力产生原理的研究很少, 特别是肌球蛋白在向肌动蛋白接近过程中的力学机理揭示不清, 这是分子马达动态力学行为研究的关键之一.

本文针对肌球蛋白分子马达的工作过程, 重点分析了分子马达向肌动蛋白接近过程中的力学原理, 探索肌球蛋白马达在 van der Waals 力、Casimir 力、静电力及布朗力等耦合作用下的运动规律, 并针对微观环境的随机性特征, 采用 Monte Carlo 方法对动力学模型进行模拟计算, 讨论各个力对蛋白马达运动过程的影响.

1 分子马达中的 Casimir 效应及影响因素

Casimir 力在肌球蛋白马达中存在吗? 在液体环境中, 蛋白质之间的相互作用力主要包括: 静电力、van der Waals 力和溶剂力^[11,12]. Casimir 力和 van der Waals 力既有联系, 也有区别^[6], 它们可通过量子力学原理进行统一描述, Casimir 力由电磁场的量子真空波动效应引起, 与零点能密切相关, Casimir 力也称为 Retarded van der Waals 力; 相较于 van der Waals 力, Casimir 力为长程力, 在真空中 Casimir 效应在约 5 nm 的距离开始出现, 而在液体介质中该距离会更短, 由于 van der Waals 力(色散力)在蛋白质和复杂生物体系的相互作用中有重要影响^[11], 因此可以肯定地讲, 在蛋白质分子中 Casimir 力是存在的.

那么是什么力促使肌球蛋白马达向肌动蛋白靠近? Rayment 等人^[13,14]通过观测肌球蛋白的分子结构发现, 其头部存在带负电荷的基团, 而肌动蛋白上的结合位点为带正电荷基团, 它们之间的静电引力可使彼此接近; 另一方面, 对于分子量达几十 kDa(道尔顿)的蛋白质大分子, 两者间的 van der Waals 力也是很重要的原因, 当两者的距离较大时, 还应该考虑 Casimir 力的作用. 关于 Casimir 力的研究在国内外已经取得了很大的进展, Lifshitz^[15]将 Casimir 效应推广到一般性的介电材料中; Guo 和 Zhao^[16]分析了 van der Waals 力和 Casimir 力对旋转式 NEMS 致动器吸合的影响; 值得一提的是, Munday 等人^[17]在液体中测量出排斥性 Casimir 力, 并指出排斥性 Casimir 力能让微粒悬浮于液体中.

因此, 在纳米尺度上探索分子马达在静电力、van der Waals 力、Casimir 力、热布朗力等作用下的运动规律很有意义. 而 van der Waals 力和 Casimir 力与粒子的几何形状、所处介质特征、温度、表面粗糙度等密切相关.

(i) 温度和表面粗糙度的影响. 常温 $T=300$ K 时, 温度对 Casimir 力的影响不大, 可不计温度的影响. 表面粗糙度是关键因素之一, 在 Casimir 效应中讨论表面粗糙度的影响^[18], 通常是针对直径为 1~2 μm 的微粒, 表面粗糙度在 4~7 nm 之间, 通过原子力显微镜(AFM)确定出表面的几何形貌, 并采取相应的数学方法对表面粗糙度进行描述, 分析其对 Casimir 力的影响. 肌球蛋白马达在接近过程中, 头部半径只有 8 nm, 其表面粗糙度小于 1 nm, 达到了原子尺寸

大小, 当两分子表面距离不是特别小时, 在我们所讨论的 Casimir 效应中, 可以不考虑表面粗糙度对 Casimir 力的影响, 按照光滑表面来进行分析.

(ii) 介质的影响. 由于肌球蛋白马达和肌动蛋白同处于水溶液中, 不同于真空的情况, 它们的相互作用力是吸引力还是排斥力与所处的介质特征密切相关. 根据 Lifshitz 理论^[15-17], 作用力的符号由两粒子的介电常数 ϵ_1 , ϵ_2 和溶液的介电常数 ϵ_0 决定. 当 $\epsilon_1=\epsilon_2$, $\epsilon_2\leq\epsilon_1\leq\epsilon_0$, $\epsilon_1\leq\epsilon_2\leq\epsilon_0$ 时, 粒子之间为吸引力; 其他情况粒子间为排斥力. 对于处在水溶液中的蛋白质分子, 因为蛋白质的介电常数均小于水的介电常数(80), 有 $\epsilon_1=\epsilon_2<\epsilon_0$, 两个蛋白质分子间只会出现吸引力. 同时介质对力的大小也有影响, 将在后面讨论.

下面我们主要针对两蛋白质分子的几何形状, 利用宏观 Lifshitz 理论和 Hamaker 计算方法对 van der Waals(vdW)力和 Casimir 力进行求解.

2 肌球蛋白分子马达系统建模

如图 1 所示, 肌动蛋白丝由两条双螺旋的纤维肌动蛋白(F-actin)和覆盖其表面的原肌球蛋白(Tropomyosin(Tm))、肌钙蛋白(Troponin(Tn))组成, 直径 6~7 nm, 长约 1.6 μm . 肌球蛋白马达由两个与肌动蛋白结合的头部、颈部和尾部组成, 马达头部和颈部长约 16.5 nm, 宽 6.5 nm^[13,14]. 每个马达头部均可以与肌动蛋白结合, 本文针对分子马达单头进行建模.

2.1 van der Waals 力和 Casimir 力

根据 Lifshitz 理论, 肌球蛋白马达与肌动蛋白丝

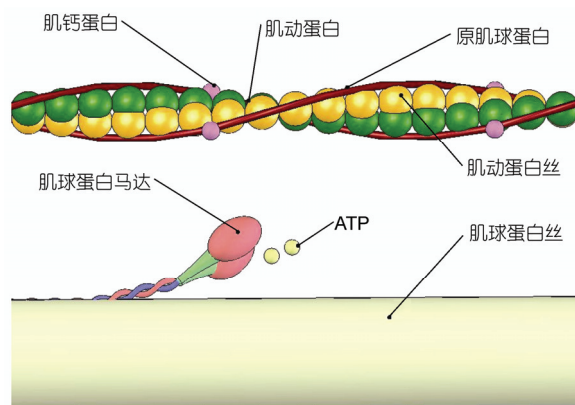


图 1 肌肉收缩的分子结构

的 van der Waals 和 Casimir 势能, 可由其所有原子的作用势之和求得. 两个原子间的相互作用势为

$$U = -\frac{C}{r^m}, \quad (1)$$

其中 C 为势能函数的系数, van der Waals 力时 $m=6$; Casimir 力时 $m=7$. 两种力 C 的表达式不同^[15].

根据肌球蛋白与肌动蛋白丝的几何特征, 我们将肌球蛋白马达等价于长轴为 c , 短轴为 a 的椭球粒子; 考虑到肌动蛋白丝长度 $L \gg$ 半径 r_2 , 肌动蛋白丝等价于长度无限的圆柱体粒子. 接近过程中的作用势为椭球粒子与圆柱体粒子的吸引势.

第一步, 计算肌球蛋白中的单个原子 A 与圆柱体之间的吸引势能(如图 2 所示), 该势能是圆柱体中所有原子与该单原子的势能之和:

$$U_1 = n_1 \int_{H-r_2}^{H+r_2} \int_{-\theta_0}^{\theta_0} d\theta \int_{-\infty}^{\infty} \frac{C}{(r^2+z^2)^{m/2}} r dr dz, \quad (2)$$

其中 n_1 为肌动蛋白丝上单位体积的原子数. 图 2 中, 令 A 点与圆柱体截面中心 C 的距离 $AC = H$, E 是圆柱体上任意一点, E' 为 E 到横截面 BCD 上的投影点, $EE' = z$, $AE' = r$, F 为圆柱体表面上一点, 在三角形 ACF 中, 满足 $\theta_0 = \arccos((r^2 + H^2 - r_2^2)/2rH)$.

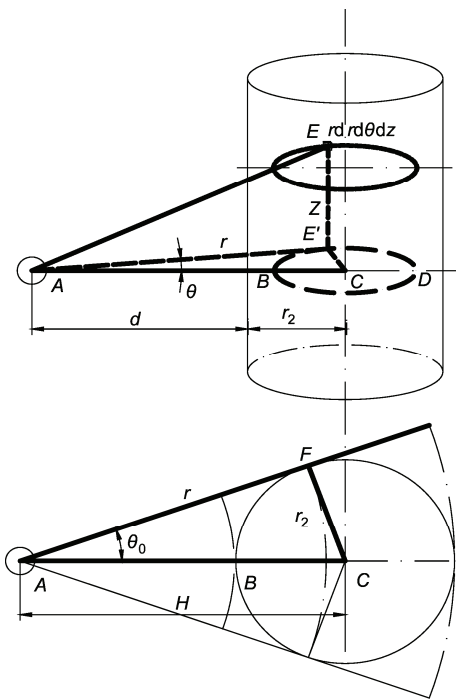


图 2 单原子与圆柱体相互作用

第二步, 肌球蛋白与肌动蛋白丝之间的作用势能(如图 3 所示), 即椭球体中所有原子与圆柱体势能之和:

$$U_{21} = n_2 \int_0^{2c} U_1 \frac{a^2}{c^2} \pi(2c-\alpha) d\alpha, \quad (3)$$

其中 n_2 为分子马达上单位体积的原子数, d 为两粒子表面间的距离. 图 3 中, 取椭球体上宽为 $d\alpha$ 的截面, 并假定该截面上每个分子与圆柱体的势能均相等, α 为截面到椭圆右端点的距离, 截面上总的分子数为 $\pi n_2 \beta^2 d\alpha$, 由于椭圆上一点满足 $(c-\alpha)^2/c^2 + \beta^2/a^2 = 1$, 所以有 $\pi \beta^2 d\alpha = (a^2/c^2) \pi(2c-\alpha) d\alpha$, $H = \alpha + d + r_2$

当肌球蛋白马达与肌动蛋白丝表面距离较小时, 此时的作用力为 van der Waals 力, 对于 van der Waals 势能, $m=6$, (3)式化简为

$$U_{vdw} \approx \frac{\pi a^2 A_{102}}{8c^2} \left\{ \begin{aligned} & \left[\frac{c^2 - (d+c+2r_2)^2}{2(d+2c+2r_2)^2} + \frac{(c+d)^2 - c^2}{2(d+2c)^2} \right. \\ & + \frac{2(c+d+2r_2)}{(d+2c+2r_2)} - \frac{2(c+d)}{(d+2c)} \\ & \left. + \ln \left(\frac{d+2c+2r_2}{d+2c} \right) \right] \\ & - \left[\frac{c^2 - (d+c+2r_2)^2}{2(d+2r_2)^2} + \frac{(c+d)^2 - c^2}{2(d)^2} \right. \\ & + \frac{2(c+d+2r_2)}{(d+2r_2)} - \frac{2(c+d)}{d} \\ & \left. + \ln \left(\frac{d+2r_2}{d} \right) \right] \end{aligned} \right\}. \quad (4)$$

当两粒子表面距离增大到一定值, 还应该考虑 Casimir 延迟效应的影响, 此时分子力为 Casimir 力, Casimir 势能有 $m=7$, (3)式化简为

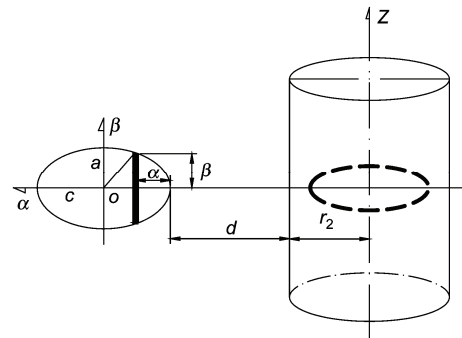


图 3 椭球体与圆柱体相互作用

$$U_{cl} \approx \frac{2\pi a^2 B_{102}}{c^2} \left\{ \begin{aligned} & \left[\frac{(c+d)^2 - c^2}{3(d+2c)^3} - \frac{(c+d+2r_2)^2 - c^2}{3(d+2c+2r_2)^3} \right. \\ & \left. - \frac{c+d}{(d+2c)^2} + \frac{c+d+2r_2}{(d+2c+2r_2)^2} \right] \\ & + \left[\frac{1}{(d+2c)} - \frac{1}{(d+2c+2r_2)} \right] \\ & - \left[\frac{(c+d)^2 - c^2}{3d^3} - \frac{(c+d+2r_2)^2 - c^2}{3(d+2r_2)^3} \right] \\ & \left. - \frac{c+d}{d^2} + \frac{c+d+2r_2}{(d+2r_2)^2} + \frac{1}{d} - \frac{1}{(d+2r_2)} \right] \end{aligned} \right\}. \quad (5)$$

(4)和(5)式中, $A_{102} = \pi^2 n_1 n_2 C_{vdw}$, 为无滞后的 Hamaker 常数; $B_{102} = 0.1\pi n_1 n_2 C_{cl}$, 为滞后的 Hamaker 常数, Hamaker 常数与蛋白质及溶液的介电常数相关. 肌球蛋白与肌动蛋白丝之间的 van der Waals 力 $F_{vdw} = \partial U_{vdw} / \partial d$, 而 Casimir 力, $F_{cl} = \partial U_{cl} / \partial d$.

2.2 静电力

肌球蛋白马达、肌动蛋白上的结合位点之间的静电引力也是促使它们接近吸附的因素之一. 由于肌球蛋白马达和肌动蛋白为异质大分子, 其结构和组成均不相同, 静电引力的计算不能简单利用双电层静电排斥力公式. 马达头部和肌动蛋白结合位点为带电基团, 且电荷量均已知^[19], 根据库仑定律有静电作用势能:

$$U_e(r) = \frac{q_1 q_2}{4\pi \epsilon_0 \epsilon d}, \quad (6)$$

其中 ϵ_0 为介质水的相对介电常数, ϵ 真空中的介电常数, q_1 和 q_2 分别为肌动蛋白与肌球蛋白马达结合位点的电荷量.

2.3 布朗力与摩擦阻力

在整个微观循环过程中, 蛋白马达不断向环境耗散能量, 马达在统计热力学上具有 kT 能量的涨落, 分子马达的热力学特征不能忽略, 根据涨落耗散定理, 肌球蛋白受随机布朗力 $F_b = \sqrt{2\gamma kT} \epsilon_d(t)$ 和摩擦阻力 $f = -\gamma v$ 作用, 其中 $\epsilon_d(t)$ 为高斯白噪声, 满足 $\langle \epsilon_d(t) \rangle = 0$, $\langle \epsilon_d(t), \epsilon_d(t') \rangle = \delta(t-t')$, γ 和 η 分别为水的摩擦系数及黏性系数, k 为波尔兹曼常数, T 为热力学温度, v 为马达运动速度.

2.4 溶剂力

在水溶液中蛋白质分子之间还有溶剂力, 包括水合力及疏水作用力, 由其亲水基和疏水基与水分子发生作用产生, 该力在蛋白质分子折叠、磷脂膜表面黏附中起作用, 但是关于这两种力的物理起源还存在争议^[6], 水合力及疏水作用力的势能 U_s , 由 U_s 与接近距离 d 之间的经验公式 $U_s = U_0 e^{-d/\lambda_0}$ 可求, 其中 λ_0 为实验测定的衰减长度, U_0 为单位面积作用能, 但是目前还没有关于肌球蛋白马达的相关实验参数, 溶剂力大小及其在分子马达中的影响需要今后开展深入研究.

3 动力学模型

根据以上分析, 分子马达向肌动蛋白丝动态接近过程中, 两蛋白质分子的吸引势能由静电势能、van der Waals 势能和 Casimir 势能组成. 蛋白马达处于热噪声水环境中, 还受随机力 F_b 和水的摩擦力 f 作用. 受力分析如图 4 所示.

两蛋白分子相互作用势能:

$$U(d) = U_e + U_{vdw} + U_{cl}. \quad (7)$$

肌球蛋白马达的 Langevin 动力学方程:

$$m_1 \ddot{d}(t) + \gamma \dot{d}(t) = -\frac{\partial U(d,t)}{\partial d} + \sqrt{2\gamma kT} \epsilon_d(t), \quad (8)$$

其中 m_1 为马达质量, 对于以上随机动力学方程, 考虑到 $m_1/\gamma \ll 1$, 分子马达处于过阻尼的溶液中, 不计惯性项的影响, (8)式化简为

$$\gamma \dot{d}(t) = -\frac{\partial U(d,t)}{\partial d} + \sqrt{2\gamma kT} \epsilon_d(t). \quad (9)$$

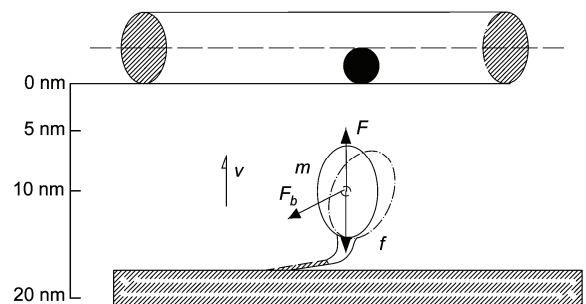


图 4 肌球蛋白马达的运动过程受力分析

令 $F(d) = -\frac{\partial U(d)}{\partial d}$, 则有 $\dot{d}(t) = \frac{F(d)}{\gamma} + \sqrt{\frac{2kT}{\gamma}}\varepsilon_d(t)$, 由于(8)式的随机性特征, 我们采用 Monte Carlo 方法进行求解, 将 $\dot{d}(t) = \frac{F(d)}{\gamma} + \sqrt{\frac{2kT}{\gamma}}\varepsilon_d(t)$ 进行 Taylor 展开^[20]:

$$d(t + \Delta t) = d(t) + F\Delta t + \frac{1}{2}FF'\Delta t^2 + \sqrt{2D}Z_1 + F'\sqrt{2D}Z_2 + F''DZ_3, \quad (10)$$

式中 Δt 为计算步长, F', F'' 为函数 F 的一阶、二阶导数, $D=kT/\gamma$ 为噪声强度. Z_1, Z_2, Z_3 分别为

$$\begin{aligned} Z_1 &= \int_t^{t+\Delta t} \xi(t)dt = \sqrt{\Delta t}Y_1, \\ Z_2 &= \int_t^{t+\Delta t} Z_1 dt = \sqrt[3]{2\Delta t}(Y_1/2 + Y_2/2\sqrt{3}), \\ Z_3 &= \int_t^{t+\Delta t} Z_2 dt = \Delta t^2(Y_1^2 + Y_3 + 1/2)/3, \end{aligned} \quad (11)$$

其中 Y_1, Y_2, Y_3 为标准高斯随机数. 根据(10)式可模拟出单个马达在各种力作用下的运动轨迹.

4 结果与讨论

根据(4)~(6)式计算静电力、van der Waals 力和 Casimir 力, 所用参数如表 1 所示.

4.1 Hamaker 常数 A_{102} 和 B_{102} 的计算

在体液中, Hamaker 常数与肌球蛋白、肌动蛋白和溶液三者的介电常数相关. 理论上, Hamaker 常数有两种计算方法: 其一是微观法, 直接根据 Hamaker 常数的定义, 利用电子的振动频率、极化率、原子数密度来计算; 其二是宏观法, 利用粒子的宏观介电常数等参数来计算 Hamaker 常数. 由于极化率较难测定, 我们根据 Lifshitz 宏观法计算, 对于介电常数为 ε_1 和 ε_2 的两个粒子:

当处于真空中, 无滞后的 Hamaker 常数 A_{12} 计算公式如下^[22]:

$$A_{12} \approx \frac{3h\nu_c}{8\sqrt{2}} \frac{(\varepsilon_1 - 1)(\varepsilon_2 - 1)}{(\sqrt{\varepsilon_1 + 1})(\sqrt{\varepsilon_2 + 1})(\sqrt{\varepsilon_1 + 1} + \sqrt{\varepsilon_2 + 1})}, \quad (12)$$

其中 plank 常量 $h=6.626 \times 10^{-34}$ J, 蛋白质的介电常数 ε_1 和 ε_2 在 2.5~4 之间^[23], 吸收光谱波长 $\lambda_c = 125 \sim 280$ nm^[24]. 根据(12)式可求得真空中蛋白质的 Hamaker 常数 A_{12} 为 $(3.2 \sim 16) \times 10^{-20}$ J.

当蛋白质处在介质 ε_0 中, Hamaker 常数 A_{102} 计算如下:

$$A_{102} = (\sqrt{A_{12}} - \sqrt{A_{00}})^2, \quad (13)$$

其中介质水溶液的 Hamaker 常数 A_{00} 为 5.5×10^{-20} J.

根据(13)式计算水中蛋白质的 Hamaker 常数 $A_{102} = (0.5 \sim 2.7) \times 10^{-20}$ J. 相比较于真空的情况, 介质的存在降低了 Hamaker 常数, 也就是使力的大小变小. Afshar-Rad 等人^[25]通过实验测得水中蛋白质膜 (protein films) 的 Hamaker 常数 A 的范围为 $(1.0 \sim 2.2) \times 10^{-20}$ J, Fernandez-Varea 等人^[26]研究表明, 水中蛋白质的 Hamaker 常数为 $3.1kT = 0.74 \times 10^{-20}$ J ($T=293$ K). 因此, 我们的计算值与上述研究比较吻合, 取水中蛋白质的 Hamaker 常数范围为 $(0.5 \sim 3) \times 10^{-20}$ J. 由(4)式求得 van der Waals 力如图 5 所示(力的单位统一为 pN).

根据 Hamaker 常数的定义, 滞后 Hamaker 常数 B_{102} 与无滞后 Hamaker 常数 A_{102} 的比值为 $B_{102}/A_{102} = 23\lambda_c/60\pi^3$, 其中 λ_c 同上. 因此, 滞后的 Hamaker 常数 $B_{102} = (0.075 \sim 0.72) \times 10^{-28}$ J·m. 根据(5)式, 计算出 Casimir 力如图 6 所示.

4.2 接近过程中力与距离的关系

如图 7 所示, 令 A_{102} 为 $3(10^{-20}$ J), B_{102} 为 $0.075(10^{-28}$ J·m). Casimir 力与 van der Waals 力在 $d=3$ nm 时相等, 该处为最早可以产生 Casimir 延迟效应的位置. 当距离增大到 3 nm 以后, 此时 van der Waals 力转变为 Casimir 力, 并且 Casimir 力小于 1 pN.

由图 7 可知, 接近过程中吸引力随两分子距离 d 的减小而快速增大. 当距离 d 大于 3 nm 时, 肌动蛋白作用于蛋白马达的引力为 Casimir 力和静电力, 当距离 d 小于 3 nm 时, 接近力由 van der Waals 力和静电力构成, 总力的大小快速增加到 10 pN 以上. 当接近距离在 1~3 nm 之间时, 力的大小在 10~35 pN 之间. Nakajima 等人^[27]利用原子力显微镜测量了肌球蛋

表 1 肌球蛋白马达的特征参数^[19,21]

kT	c	a	L	r_2	γ	m_1	ε_0	q_1	q_2
4.1 pN nm	8.25 nm	3.25 nm	1600 nm	3.5 nm	75 pN ns/nm	3.65×10^{-22} kg	80	$5.5 \times 1.6 \times 10^{-19}$ C	$-3.5 \times 1.6 \times 10^{-19}$ C

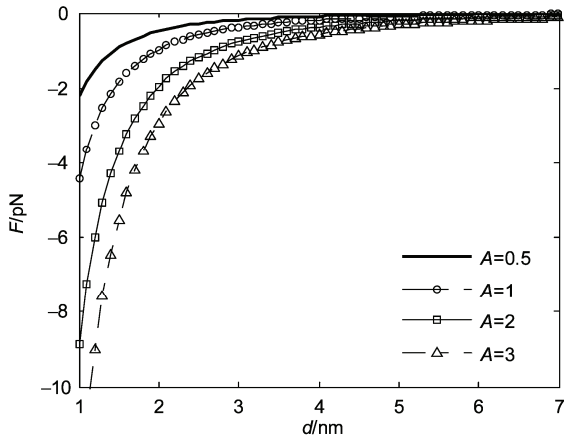


图5 不同 Hamaker 常数 $A_{102}(10^{-20} \text{ J})$ 下的 van der Waals 力

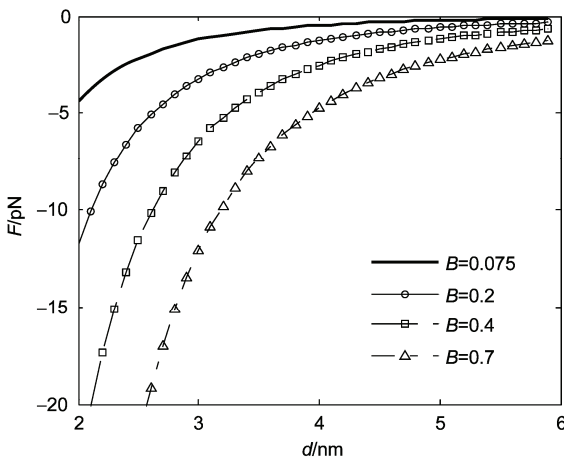


图6 不同 Hamaker 常数 $B_{102}(10^{-28} \text{ J} \cdot \text{m})$ 下的 Casimir 力

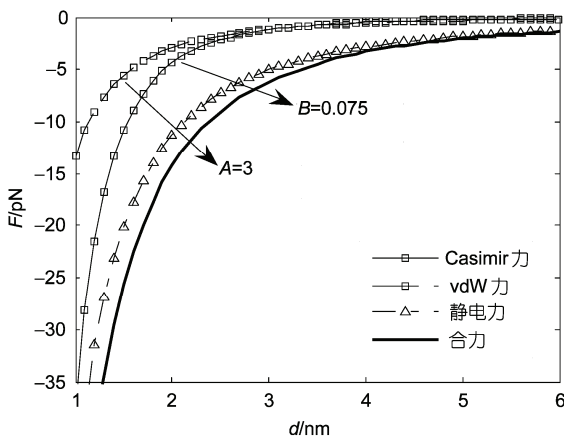


图7 接近过程中的相互作用力

白向肌动蛋白接近过程中静态的交互力,大小在 $(18.4 \pm 4 \sim 24.7 \pm 1.4) \text{ pN}$ 之间. 同时他们指出,吸引力

除静电力外还有其他力作用,但是没有深入讨论. 在此我们重点分析了 van der Waals 力和 Casimir 力在交互作用过程中的作用,理论计算的结果与实验数据比较吻合. Liu 等人^[28]通过分子动力学(MD)模拟的方法分析肌球蛋白与肌动蛋白的相互作用,通过模拟发现静电吸引力是 van der Waals 力的 4 倍,在吸引力中占主导地位. 从我们的计算中也可以看出,静电力是 van der Waals 力的 3~4 倍,静电力在接近过程中起主要作用,与 MD 模拟的结果吻合,同时也证实了我们计算的 Hamaker 常数.

4.3 动力学过程 Monte Carlo 模拟

根据(10)式,我们采用 Monte Carlo 方法计算蛋白马达的运动轨迹,同时分析各作用力对位移变化的影响. 在接近过程中,令马达的初始位置 $d=6 \text{ nm}$,其位移变化情况如图 8 所示. 参与模拟的分子数 $N=100$, $\Delta t=0.01 \text{ ns}$,经过约 1 ns 马达位移从 6 nm 减小到 3 nm,接近力主要包括 Casimir 力和静电力,若分别给蛋白马达施加这两种力,Casimir 力使分子马达到达 3 nm 处的时间约为 9 ns,而静电力只需 1.8 ns,因此在此位置区间内,静电力比 Casimir 力的作用要大.

图 9 为初始位置 $d=3 \text{ nm}$ 时肌球蛋白马达位移变化模拟结果,模拟的分子数 $N=100$, $\Delta t=0.01 \text{ ns}$;此时接近力主要包括静电力和 van der Waals 力,如实线表示,分子马达在吸引力的作用下位移迅速减小到零,也就是肌球蛋白马达结合吸附到肌动蛋白上;比较这两种力对位移变化的贡献,van der Waals 力使肌球蛋白与肌动蛋白结合的时间约为 1.8 ns,而静电力

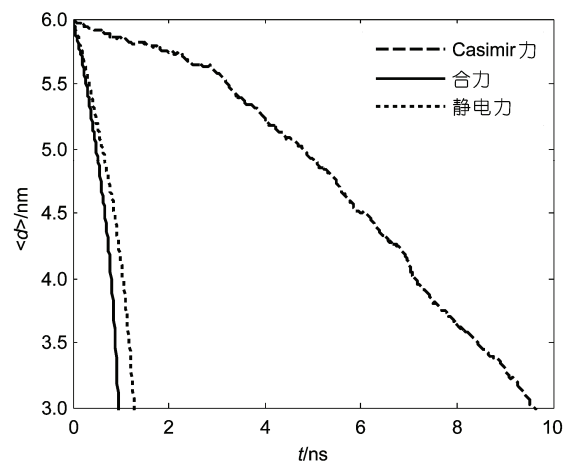


图8 接近过程中的位移变化曲线

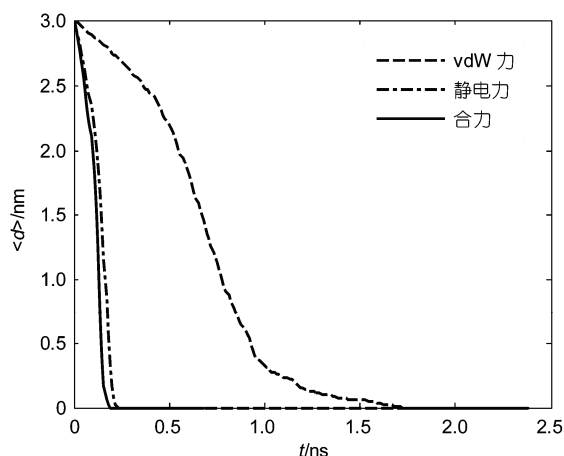


图9 接近过程中的位移变化曲线

需要的时间小于 0.5 ns, 可见静电力所起的作用更大。

5 结论

我们探索了肌球蛋白马达向肌动蛋白丝接近过程中的力学规律, 建立了肌球蛋白马达的动力学模型, 通过模拟计算可得出以下结论: 马达在向蛋白丝接近的势能主要来自于 Casimir 力、van der Waals 力及静电吸引力形成的势能, 当两分子表面距离大于 3 nm 时, Casimir 延迟效应开始作用, van der Waals 力转变为 Casimir 力; 当两分子表面距离小于 3 nm 后, van der Waals 力和静电力以较快速度增大, 使蛋白马达与肌动蛋白丝结合; 通过比较几个力的影响可以发现, 接近过程中静电引力起主导作用. 开展肌球蛋白分子马达的多力场耦合机理研究对于揭示人体肌肉生理特征、进行人工分子马达的设计有一定的理论意义。

参考文献

- Pearce M E, Melanko J B, Salem A K, et al. Multi-functional nanorods for biomedical applications. *Pharm Res*, 2007, 24: 2335—2352
- Ren Q, Zhao Y P, Yue J C, et al. Biological application of multi-component nanowires in hybrid devices powered by F_1 -ATPase motors. *Biomed Microdevices*, 2006, 8: 201—208
- Xie P. On chemomechanical coupling of the F_1 -ATPase molecular motor. *Biochim Biophys Acta-Bioenerget*, 2009, 1787: 955—962
- Qi W, Duan L, Wang K W, et al. Motor protein CF_0F_1 reconstituted in lipid-coated hemoglobin microcapsules for ATP Synthesis. *Adv Mater*, 2008, 20: 601—605
- 崔元波, 张英豪, 乐加昌, 等. 光驱动 F_0F_1 -ATP 合酶复合物顺时针旋转的观察. *科学通报*, 2004, 49: 1235—1237
- 赵亚溥. 纳电子机械系统中的若干物理力学问题. *中国力学文摘*, 2007, 21: 1—21
- Huxley H E. The mechanism of muscle contraction. *Science*, 1969, 164: 1356—1366
- Spudich J A. How molecular motor work. *Nature*, 1994, 372: 515—518
- Alencar A M, Butler J P, Mijailovich S M. Thermodynamic origin of cooperativity in actin interactions: The coupling of short-range interactions with actin bending stiffness in an Ising-like model. *Phys Rev E*, 2009, 79: 041906
- Julicher F, Ajdari A, Prost J. Modeling molecular motors. *Rev Mod Phys*, 1997, 69: 1296—1281
- Charles M R, Brian L N, Abraham M L. Van der Waals interactions involving proteins. *Biophys J*, 1996, 2: 977—987
- Parsegian V A. *Van der Waals Forces: A Handbook for Biologists, Chemists, Engineers, and Physicists*. New York: Cambridge University Press, 2006
- Rayment I, Holden H M, Whittaker M. Structure of the actin-myosin complex and its implications for muscle contraction. *Science*, 1993, 261: 56—65
- Rayment I, Rypniewski W R, Schmidt-Base K, et al. Three dimensional structure of myosin subfragment-1: A molecular motor. *Science*, 1993, 261: 50—58
- Lifshitz E M. The theory of molecular attractive forces between solids. *Sov Phys JETP*, 1956, 2: 73—78
- Guo J G, Zhao Y P. Influence of van der Waals and Casimir forces on electrostatic torsional actuators. *J Microelectromech Syst*, 2004, 13: 1027—1035
- Munday J N, Capasso F, Parsegian V A. Measured long-range repulsive Casimir-Lifshitz forces. *Nature*, 2009, 457: 170—173
- Klimchitskaya G L, Anushree R. Complete roughness and conductivity corrections for Casimir force measurement. *Phys Rev A*, 1999, 60: 3487—3495
- Diaz Banos F G, Bordas J, Lowy J, et al. Small segmental rearrangements in the myosin head can explain force generation in muscle. *Biophys J*, 1996, 71: 576—589
- Mannella R, Pallechi V. Fast and precise algorithm for computer simulation of stochastic differential equations. *Phys Rev A*, 1989, 9: 3381—3385

- 21 Fischer S, Windshugel B, Horak D. Structural mechanism of the recovery stroke in the myosin molecular motor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 6873—6878
- 22 任俊, 沈健, 卢寿慈. 颗粒分散科学与技术. 北京: 化学工业出版社, 2005. 66—98
- 23 Gilson M K, Honig B H. The dielectric constant of a folded protein. *Biopolymers*, 1986, 25: 2097—2119
- 24 Smith E L, Coy N H. The absorption spectra of immune proteins. *J Biol Chem*, 1946, 164: 367—370
- 25 Afshar-Rad T, Bailey A I, Luckham P F, et al. Forces between protein and model polypeptides adsorbed on mica surfaces. *Biochim Biophys Acta-Protein Struct Mol Enzymol*, 1987, 915: 101—111
- 26 Fernandez-Varea J M, Garcia-Molina R. Hamaker constants of systems involving water obtained from a dielectric function that fulfills the f sum rule. *J Coll Interf Sci*, 2000, 231: 394—397
- 27 Nakajima H, Kunioka Y, Nakano K, et al. Scanning force microscopy of the interaction events between a single molecule of heavy meromyosin and actin. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 234: 178—182
- 28 Liu Y M, Scolari M, Im W, et al. Protein-protein interactions in actin-myosin binding and structural effects of R405Q mutation: A molecular dynamics study. *Proteins: Struct Funct Bioinform*, 2006, 64: 156—166