

homostasis, incurable destruction of enzyme system, block of energy production and so on. It is still at experimental stage to use antioxidants in AIDS therapy.

Key words reactive oxygen species, oxidative stress, free radical, acquired immunodeficiency syndrome, antioxidant

蛋白质电导率的跃迁机理及其应用*

叶元杰

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

摘要 总结了近年来关于蛋白质电导率的理论研究工作, 简要介绍和评述了过去已有的对蛋白质电导率的研究工作, 讨论了对蛋白质分子作完整分子的电子结构和理论电导率计算的近似方案和计算方法, 由计算结果总结出蛋白质的电子结构和理论电导率的基本特性. 最后, 根据对胰岛素的计算结果提出了胰岛素及其受体在跨膜信号传递中的电子通道模型.

关键词 蛋白质, 电导率, 跃迁机理, 跨膜信号传递

1 概 述

蛋白质的电导率研究对理解生命过程具有重要意义. 许多生命过程都与电子传递有关, 如光合作用、呼吸链、生物体内的通讯等等. 在这些过程中有各种各样的蛋白质参与传递和调控. 对蛋白质的电导性质的研究始于 1941 年, 由 Szent-Györgyi^[1,2] 首先提出蛋白质具有半导体性质, 随后人们即在实验和理论两方面进行研究. 对蛋白质的电导率的测量说明蛋白质在黑暗条件下有微弱的电导^[3], 在能量高于 320 nm 的光照条件下电导率可以提高数百倍^[4]. 这说明蛋白质确有半导体性质. 然而由于实验中难以得到足够纯的样品, 少量杂质的干扰使得结论带有较大的不确定性. 例如, 对溶菌酶的单晶体的最大测量误差大约为三个数量级^[4]. 在理论方面, 早期的研究工作大多采用周期性边界条件对由单一氨基酸残基构成的多肽链做能带结构计算^[5~9]. 根据这种计算人们认为蛋白质的导电机理是由于离域电子的迁移所致. 到 80 年代, Ladik 等采用非周期边界条件对由数种氨基酸残基组成的无序

多肽链做能带结构计算^[10~12], 得到的计算结果说明蛋白质内的电子主要是局域状态而不是离域状态. 根据这些计算结果, 他们提出了蛋白质电导的跃迁机理. 作者近年来所做的对真实存在的天然蛋白质的量子力学计算^[13~17] 结果支持了蛋白质电导的跃迁机理. 以跃迁机理为基础, 应用 Odagaki 和 Lax 提出的非晶态物质电导率的无规走步理论^[18], 作者和 Ladik 建立了用于计算蛋白质的理论电导率的公式^[16,17], 对猪胰岛素的理论电导率的计算结果说明天然蛋白质在受激时有较高的交流电导. 根据计算结果, 作者和 Ladik 提出了蛋白质在信号传递中的作用的电子机理^[19]. 最近, 姜燕等^[20] 应用以上方法计算了粘盲鳗胰岛素的理论电导率, 提出了胰岛素受体在跨膜信号传递中的电子通道模型.

本文主要介绍作者近年来的研究结果. 文中主要讨论物理模型和近似方案. 读者可以在相应的参考文献中了解有关计算方法的细节.

*国家自然科学基金资助课题.

收稿日期: 1995-10-05, 修回日期: 1996-01-16

2 近似方案和计算方法

蛋白质分子非常庞大, 如果用常规的量子化学程序(如 Gaussian 92 等)直接对它作从头计算, 将需要极其大量的存储单元. 例如, 直接对猪胰岛素, 这是最小的蛋白质之一, 作极小基集合的从头计算将使用 2418 个基函数, 需要至少 2000 G bytes 的存储单元来存放双电子积分. 因此, 要使用目前人类所拥有的计算机来计算蛋白质的电子结构和理论电导率, 就不得不做近似处理. 蛋白质是一种十分精巧的生命物质, 在生物过程中以整体起作用, 因此, 我们在近似处理时应当尽量保持它的整体性. 也就是说, 最后求解的 Hartree-Fock 方程应当是对整个分子而言的. 此外, 大多数已知结构的蛋白质是在水溶液中起作用的, 所以对水溶液环境的模拟在计算中也是必不可少的.

我们首先考虑对水溶液环境的模拟. 蛋白质分子中有许多氨基酸残基的侧链上带有电荷, 这将在水溶液中诱导出一些符号相反的电荷, 形成双电层. 因此我们在这些带有电荷的氨基酸残基的侧链的周围放上若干带有相反符号的点电荷, 每一个荷电残基侧链周围的点电荷所带电量的总和等于该残基所带的电量. 点电荷和该残基最近的原子间的距离大约为氢键距离的一半(参见文献 [15] 中的图 3).

接着我们把整个蛋白质分子分割为由每两个氨基酸残基组成的原子簇, 每个原子簇中的两个残基之间至少有一个化学键(肽键或二硫键)相联. 在每个原子簇的所有末端放置赝原子团来模拟化学环境(参见文献 [15] 中的图 2). 所有原子簇(包括赝原子团)都用自洽场方法作 Hartree-Fock 从头计算. 然后用这些原子簇的 Fock 矩阵和重叠矩阵按照文献 [15] 中的 (2) (3) 式构造整个分子体系的 Fock 矩阵和重叠矩阵. Gazdy 等^[21]已经证明了求解这样构造的 Fock 矩阵和重叠矩阵可以得到接近于对完整的体系作完全的自洽场从头计算的结果.

得到整个蛋白质分子体系的 Fock 矩阵和

重叠矩阵之后, 我们可以应用推广的负因子计数定理(extended negative factor counting theorem, ENFC 定理)来求解. 定理首次报道于文献 [13], 详细证明参见文献 [22]. 求解的结果为整个蛋白质分子体系的态密度和计算理论电导率所需要的前线轨道(即 HOMO 和 LUMO). 由于这步计算是对整个体系进行的, 所以分子轨道的组合系数遍及整个蛋白质分子. 根据组合系数的大小我们可以知道: 蛋白质的前线轨道是局域于少数氨基酸残基之上的, 所以它的电导机理应是有效载流子在能级之间跃迁(hopping)所致.

为了计算蛋白质分子内的跃迁电导, 我们定义了任一个分子轨道在每一个氨基酸残基上的跃迁中心(参见文献 [16] 的 (1) (2) 式). 同时我们定义轨道组合系数平方和(对残基求和)大于 0.4 (对整分子的轨道组合系数平方和为 1) 的残基为“主残基”(参见文献 [16] 的 (4) 式). 在理论电导率计算中我们只考虑以下跃迁: a. 主残基内的跃迁中心之间的跃迁; b. 有化学键相联的紧邻主残基的跃迁中心之间以及它们的次紧邻主残基的跃迁中心之间的跃迁. 由 b 我们知道越过二硫桥的跃迁都要考虑在计算中.

两个跃迁中心之间的跃迁频率由文献 [16] 中的 (3) 式算出. 算出所有需要的跃迁频率之后, 就可以用我们在文献 [16] 中根据非晶态物质的跃迁电导的无规走步理论^[18]推出的 (5) ~ (15) 式计算蛋白质分子的理论电导率. 虽然在计算中我们用了分子体系的三维结构坐标, 我们仍然把公式 (8) 中的维数 d 定为 1.

3 电子结构和理论电导率的基本特性

我们从已经得到的计算结果可以总结出蛋白质的电子结构和理论电导率的基本特性.

a. 蛋白质的前线轨道(靠近 Fermi 能级的能量区域中的分子轨道, 即 HOMO 和 LUMO)局域于少数氨基酸残基上. 因此, 蛋白质分子中的电子传递的机理主要是有效电

荷在不同能级之间的跃迁. Bloch 类型的电导与之相比是微弱的. 同一种氨基酸在不同的残基位置上时, 由于处于不同的空间几何构型和不同的化学环境, 局域于上面的前线轨道的能级不同, 因此, 在蛋白质中相同种类的氨基酸残基可以具有不同的生物活力作用^[13~17].

b. 对于胰岛素这类结合蛋白来说, 局域有前线轨道的残基和蛋白质的活力敏感位置有较好的相关性. 也就是说, 多数局域有前线轨道的氨基酸残基与蛋白质的活力相关. 但是这种相关性并不是一一对应的关系. 这也说明了生命体系的复杂性^[13~15].

c. 蛋白质中参与电子传递的跃迁中心的分布在不同的残基位置上是很不均匀的. 相同种类的氨基酸在不同的残基位置上时, 由于周围跃迁环境的不同也可以具有不同的作用. 因为通过二硫桥的电子跃迁仅当电子处于激发状态时方可有较大的跃迁频率, 所以二硫桥有可能在生物过程中具有特别的作用^[16,17].

d. 蛋白质在基态时是绝缘体, 在获得有效载流子时 (这种有效载流子可以来源于生物化学反应或者光激发), 它的交流电导率的绝对值与实验已知的无定形半导体材料的电导率相一致 (参见文献 [16, 17, 20, 23]). 对猪胰岛素而言, 在外场频率高于 10^{10} Hz 时, 电导率可达 $10^{-2} \Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$ ^[17].

e. 蛋白质的氨基酸序列和三维构象的变化都影响到它的电子结构和电导率. 其中, 三维构象对高频段 ($\omega > 10^{10}$) 的电导率的影响尤其显著. 例如, 猪胰岛素在同一个单晶体中的两个具有不同构象的分子的交流电导率在高频段相差达两个数量级. 由于基元化学反应的时间周期为 ps 量级 (10^{-12} s), 我们相信蛋白质的这个性质具有重要的生物化学意义. 据此, 我们提出了胰岛素及其受体在跨膜信号传递中的电子通道模型^[19,20].

4 跨膜信号传递中的电子通道模型

胰岛素及其受体间的相互作用是一个跨膜信号传递过程. 多年来一直是一个重要的研究

课题^[24~27]. 我们根据对猪胰岛素和粘盲鳗胰岛素的电子结构和理论电导率的计算结果, 认为这个信号传递过程是一个电子过程^[19,20].

胰岛素受体是一个十分庞大的膜蛋白, 可分为细胞外, 细胞内和过膜三个部分. 当胰岛素和它的胞外部分结合时, 它的胞内部分激发了一系列的生物化学反应. 这些反应在胰岛素脱离它的胞外部分之后即停止了^[25,26].

根据蛋白质的柔性契合理论和梁栋才等^[27]的研究成果, 当胰岛素和受体的胞外部分结合时, 它们的三维构象将发生变化. 这个变化将导致胰岛素-受体复合物的交流电导率在高频段发生剧变. 根据我们对胰岛素二聚体中的两个分子所做的计算结果^[19], 这个变化可达两个数量级, 并且结合后的复合物的电导率应当高于结合前的分离状态下的电导率. 因此, 胰岛素-受体复合物在细胞膜上形成了一个电子通道. 这个通道的有效载流子由在它附近发生的生物化学反应所提供. 因为蛋白质的三维构象的变化仅对它们的电导率的高频段有显著的影响, 所以这个电子通道仅对发生在与基元化学反应相当的时间周期中的电子传递有效. 当胰岛素脱离受体后, 受体恢复原状, 这个电子通道随之阻断.

由胰岛素的基元跃迁中心的分布可知, 胰岛素与电导相关的残基和它的与结合相关的残基有较好的一致性. 因此, 胰岛素的结合活力和生物活力在多数情况下是一致的. 粘盲鳗胰岛素的生物活力低于结合活力的原因有可能是因为它的电子传递能力较弱的缘故^[17].

参 考 文 献

- 1 Szent-Györgyi A. *Nature*, 1941; **148**: 157
- 2 Szent-Györgyi A. *Science*, 1941; **93**: 609
- 3 Eley D D, Parfitt G P, Perry M B *et al.* *Trans Faraday Soc*, 1953; **49**: 79
- 4 Ataka M, Tanaka S. *Biopolymers*, 1980; **19**: 619
- 5 Evens M G, Gergely J. *Biochem Biophys Acta*, 1949; **3**: 188
- 6 Ladik J. *Nature*, 1964; **202**: 1208
- 7 Fujita H, Imanura A. *J Chem Phys*, 1970; **53**: 555
- 8 Beveridge D L, Jano I, Ladik J. *J Chem Phys*, 1970; **56**: 4744
- 9 Ladik J, Suhai S. *Int J Quantum Biol Symp*, 1980; **7**: 181

- 10 Ladik J, Seel M, Otto P *et al.* Chem Phys, 1986; **108**: 203
- 11 Bakhshi A K, Ladik J, Seel M *et al.* Chem Phys, 1986; **108**: 233
- 12 Bakhshi A, Otto P, Liegener M *et al.* Int J Quantum Chem, 1990; **38**: 573
- 13 叶元杰. 物理化学学报, 1991; **7**: 257
- 14 叶元杰. 高等学校化学学报, 1993; **14**: 812
- 15 Ye Y J, Ladik J. J Math Chem, 1993; **14**: 141
- 16 Ye Y J, Ladik J. Phys Rev, 1993; **B48**: 5120
- 17 Ye Y J. Int J Quantum Chem, 1994; **52**: 491
- 18 Odagaki T, Lax M. Phys Rev, 1982; **B26**: 6480
- 19 Ye Y J, Ladik J. Phys Rev, 1995; **B51**: 13091
- 20 Jiang Y, Ye Y J, Chen R S. Biophys Chem, 1996; **59**: 95
- 21 Gazdy B, Seel M, Ladik J. Chem Phys, 1984; **86**: 41
- 22 Ye Y J. J Math Chem, 1993; **14**: 121
- 23 Mott F N, Davis E A. Electronic process in non-crystalline materials. Oxford: Clarendon, 1971: 215
- 24 Blundel T, Dodson G, Hodgkin D. Adv Proc Chem, 1972; **26**: 279
- 25 Gammeltoft S. Physiol Rev, 1984; **64**: 1321
- 26 Baker E N. Phil Trans Royal Soc London, 1988; **319**: 369
- 27 Liang D C, Chang W, Wan Z. Biophys Chem, 1994; **50**: 63

The Hopping Mechanism of Conductivity in Proteins and Its Applications. Ye Yuanjie

(Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China).

Abstract The recent theoretical researches on the conductivity in proteins were reviewed. The investigations of the past decades were briefly introduced and commented. It was discussed that the approximations and numerical methods on the calculations on the electronic structures and theoretical conductivity of an entire molecule of proteins. The basic characteristics of the electronic structures and theoretical conductivity of proteins were concluded from the calculated results. Finally, an electronic channel model on the trans-membrane signal transformation by insulin and its receptor was presented from those results of insulins.

Key words protein, conductivity, hopping mechanism, trans-membrane signal transformation

菌紫质研究的新进展

蒋秋兴 胡坤生*

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

摘要 菌紫质(BR)是嗜盐菌紫膜中的唯一蛋白质,野生型的BR分子含有248个氨基酸残基,其中一个视黄醛通过希夫碱基连结在第216位赖氨酸上,它具有质子泵的功能.光照下,BR进行光循环,光循环又与质子泵过程相关联.菌紫质的结构和功能方面的研究已有很大进展,但其光循环途径和质子泵的机理还不太清楚.文章概述了近年来对菌紫质结构,光循环和质子泵机理研究的进展,尤其对争论较大的菌紫质光循环途径的四类模型作了较详细的介绍.

关键词 菌紫质,结构,光循环,质子泵

自然界存在两大类利用光能的生物系统.真核生物通过叶绿素感光并依赖经典的光合作用系统将光能转化成氧化还原势;而古细菌则通过含有视黄醛生色团的有色蛋白将光能转变为电化能(跨膜的质子梯度).嗜盐菌是这类古细菌的典型,其细胞膜蛋白(菌紫质,

BR)是迄今为止研究得最清楚的膜蛋白之一^[1].

主要是三方面的原因使BR研究在过去20多年里逐渐成为一个独立的领域.首先,BR

* 通讯联系人.

收稿日期:1995-10-11,修回日期:1996-01-09