

蛋白质折叠的分析和预测

——流形在蛋白质构象预测中的应用

杨志安 庄 弘 湛垦华

(西安交通大学生物医学工程研究所生物物理与生物数学研究室)

提 要

从理论上通过已知的氨基酸序列预测蛋白质三维构象的研究现在已成为分子生物学中十分活跃的领域。本文按在此领域中已涉及到的数学方法进行分类,总结了近五年对蛋白质折叠预测的最新发展;着重评述了微分几何和微分流形在这方面的应用。

一、序 言

在蛋白质的研究中,一个主要的目的是通过了解蛋白质的三维结构,揭示蛋白质众多不同的功能。这方面 X 射线晶体衍射法取得了巨大的成就。它帮助我们对蛋白质的结构与功能之间的关系有了较深入的认识,证明了蛋白质三维结构中 α 螺旋, β 折叠和结构域的存在。从理论上,我们可以用 X 射线晶体衍射技术来研究所有蛋白质的三维结构;然而,在实际上却行不通。首先,蛋白质不仅本身难以结晶,更不易获得衍射分析合用的单晶体。另外,衍射图谱的分析工作也十分复杂艰巨。至今,虽然 X 射线晶体衍射分析已用于蛋白质结构分析 30 年之久,但搞清楚三维结构的蛋白质总共才有 300 种左右。还不到已搞清序列的多肽数目的十分之一^[1]。

1957 年, White 和 Anfinsen 所做的核糖核酸酶变性实验证明蛋白质中氨基酸排列顺序决定了蛋白质的三维结构^[2]。随后人们发现,无论是具有二硫桥的蛋白质还是不具有二硫桥的蛋白质,无论是单体,还是寡聚蛋白质,温和变性后都可以在适当条件下重新形成具有活性的天然三维构象^[3]。这表明在原则上,只要知道蛋白质中数以千计的原子和周围溶剂分子的全

部作用力,则仅仅根据氨基酸排列顺序,就可以推出它的三维结构。尽管目前这方面的工作存在着许多困难,但已经有许多生物学家,物理学家,和计算机专家都在这方面进行过各种各样的尝试^[4-7],并且已经取得了令人鼓舞的结果。尤其是近年来现代数学方法的引入,对环化十肽抗生素 Gramicidin S 的结构预测,与后来在 X 射线晶体衍射获得的结果十分类似^[11]。可以预期,在不久的将来,我们完全有可能用纯理论的方法直接从已知指导编码蛋白质的 DNA 序列计算得到蛋白质的天然三维构象。

本文将从数学的角度集中综述自 1980 年以来蛋白质结构预测中的最新发展。从物理,生物角度对这方面工作的综述可以参看近几年发表的其它综述文章^[3-6,8,9]。

二、从氨基酸序列预测蛋白质的三维结构

自从 1965 年 Guzzo^[10] 首次从理论上由氨基酸序列预测蛋白质的三维构象以来,已发表了上百篇文章。在这些文章中,提出了近二十种从蛋白质一级结构预测高级结构的方法^[9]。尽管这些方法没有一个具有普适性,但它们在预测某些具体蛋白质的构象时还是成功的^[3]。综观这些方法,我们可以将它们分成大致以下几个方面:

1. 用比较的方法从序列同源性预测蛋白质的三维构象

蛋白质中氨基酸序列的同源性指的是,在不同蛋白质中氨基酸组成的片段可能来自一个共同的祖先。催化相似反应的酶往往具有同源序列^[4],例如谷胱甘肽还原酶和硫辛酰胺还原酶。这将意味着它们在局部区域可能具有相似的三维结构。同源蛋白质指的是从一个共同祖先通过趋异进化产生的蛋白质。例如,来自不同种属的细胞色素c,它们中有的可能在氨基酸序列之间的差别很大,但它们的主链构象却是相同的^[4]。氨基酸序列的同源性与蛋白质三维结构之间的这种关系使我们可以通过已知的蛋白质三维结构预测未知的同源蛋白质或具有类似功能的蛋白质的三维构象。

最早从事这方面工作可以追溯到1969年,Brown和它的同事首次应用已知三维结构的鸡蛋白溶菌酶,正确地预测了 α -乳清蛋白的折迭。接着,其他人通过分析弹性蛋白酶和 α -糜蛋白酶成功地预测了 α -裂解蛋白酶,通过分析肌浆蛋白中的二 α -螺旋区预测了肌钙蛋白中的八个 α -螺旋区。现在已经发现,即使那些序列上几乎完全无类似关系的蛋白质,也可能在三维结构上是类似的,如醛缩酶和谷氨酸脱氢酶的部分结构与乳酸脱氢酶中的部分结构^[3]。此外,Dayhoff建立了一个有关这方面工作的非常完备的蛋白质资料库,任何研究者都可以通过计算机终端从她那里取得有关的信息^[1]。

我们不难想象,只要我们可以从蛋白质进化的角度将蛋白质分类,我们将可以通过已知蛋白质的三维结构来预测未知的同类蛋白质结构。此外,许多蛋白质都是通过基因的复制或融合而进化的,这使我们只要了解了蛋白质编码基因的同源性后,就可以直接进行预言。然而,这种方法只能限于相关的蛋白质,而且在预测氨基酸序列完全不同的蛋白质是否是同源蛋白质上仍存在着许多困难。

2. 用概率和统计的方法,从已知构象的蛋白质中找出经验规律,预测蛋白质的二级结构。

用概率统计的方法预测蛋白质的结构,就是从一级结构和二级结构已知的蛋白质中通过概率统计处理,得到每种氨基酸处于某种二级结构的构象参数及与某种二级结构的关系,如成螺旋,螺旋与非螺旋之间,和破坏螺旋等,然后再通过具体的经验规定计算预测蛋白质的二级结构。

概率统计的方法本身可以细分为三个方面;一方面是概率的方法,这个方法所获得的规则和参数完全来自对已知蛋白质构象的统计分析,如Dirkx, Lewis, Chou和Fasman, Robson, Kunts, Burgess,以及Kabat和Wu等用的方法^[4];另一方面是统计学与物理化学能量计算结合的方法,应用这种方法的有Kotelchuck和Scheraga^[4];第三种方法是近年来Sternberg^[3]等采用的结合的方法,这种方法将上述各种方法结合起来使用预测蛋白质的折叠,提高了预测的普适性,是非常有意义的。

在整个蛋白质结构的预测中,概率统计学的方法可以说是产生最早,应用最广,种类最多的方法,并取得了一些较好的结果。在这方面最典型和最具有吸引力的是Chou和Fasman所采用的经验参数法。他们首先对29种一级结构与二级结构已知的蛋白质进行统计分析,获得了二十种常见氨基酸在 α -螺旋, β -折叠和 β -转角结构中出现的表观构象参数 P_α , P_β 和 P_i 。然后再将这些 P_α 和 P_β 值按顺序排列编组,细分为 $H_{\alpha(\beta)}$ (形成 α -螺旋或 β -折叠能力最强), $h_{\alpha(\beta)}$ (形成 α -螺旋或 β -折叠能力中等), $I_{\alpha(\beta)}$ (能力弱), $i_{\alpha(\beta)}$ (与 α -螺旋或 β -折叠无关), $b_{\alpha(\beta)}$ (破坏者)和 $B_{\alpha(\beta)}$ (最强破坏者)等六组。当六肽或五肽中形成 α -螺旋或 β 折叠结构的中等以上的氨基酸残基超过4个或3个,则被定位并形成结构核。结构核可向两边延伸,形成相应的结构片段,直到遇到破坏者为止。用这种方法的成功率可高达70%左右^[3,4]。由于概率统计的方法只考虑了短程的相互作用,而仅靠短程的相互作用往往在决定蛋白质的任一局部构象都是不充分的。

3. 蛋白质构象的计算机模拟

对蛋白质一级结构与天然构象之间关系的研究表明蛋白质的天然折叠构象是局部能量极小。用计算机模拟蛋白质的折叠目前主要是从这一观点出发。但从所有原子所代表的极小自由能出发,利用势能函数

$$U = \sum_{\text{键(bonds)}} K_b(b - b_0)^2 + \sum_{\text{键角(bond angles)}} K_\theta(\theta - \theta_0)^2 \\ + \sum_{\text{扭转角(torsion angles)}} K_\phi\{1 - \cos(\phi_n - \delta)\} \\ + \sum_{\text{非键对对(non bonded Pairs)}} \{(\gamma_0/\gamma)^{12} - 2(\gamma_0/\gamma)^6\} \\ + \sum q_i q_j / D_r + \sum f_{HB}(\gamma, \theta) \\ \text{部分电荷(Partial charges) 氢键}$$

的计算,获得的蛋白质折叠结构证明,即使用这个方法解一个蛋白质中很小的一段肽片段,都存在着许多不同的极小能量构象。当这种方法用于小蛋白质-胰蛋白酶抑制剂的计算机模拟中,所得的结果与X射线的结构比较,几乎没有相同之处。为了简化上述自由能的方法,Levitt等人应用了简化几何,得到的模拟结果的均方根差为 12.3 Å,而随机模拟为 11.2 ± 1.4 Å。

1982年,Levitt把距离约束的概念用于对胰蛋白酶抑制剂的模拟,虽然得到了完全不同的25种构象(都满足19个原子间距离约束的能量极小),但其中有二个具有极小能量的构象与X射线晶体衍射法得到的结构十分接近^[7]。这说明这种方法如果在合理加入某些限制参数,可能会在将来取得令人满意的结果。

4. 距离矩阵在蛋白质折叠预测中的应用

对于有 N 个原子,或更一般地说, N 个中心的分子结构,这个结构的距离矩阵(distance matrix) D 由 $N \times N$ 个中心距离组成。由于距离矩阵以二维形式包含着所有的结构信息,如平移,转动,和镜像,因而,它是研究复杂三维结构的一个方便而有益的方法。1977年,Crippen提出可以从能量角度选择有利的原子之间或残基之间的距离,然后算出与这个距离一致的一个结构或几个结构,从而将矩阵引入了蛋白质折叠的预言。

在具体的方程应用中,他们构造了矩阵 U

和矩阵 L ,做为 D 矩阵的上下界,使对第 ij 个原素有 $l_{ij} \leq d_{ij} \leq u_{ij}$,从而对一个分子结构的不确定性,很容易给出一个域值^[7]。这个方法已在几处得到应用,对胰蛋白酶抑制剂构象的预言,获得了根均方差为 7.7 Å 的结果。

现在这个算法仍在发展中,要使这个算法广泛地适用于从一级结构对蛋白质折叠的预言,还需要做许多工作。

三、微分流形和微分几何与蛋白质构象

微分几何是用微积分方法处理几何图形的一门学科。如果我们把蛋白质的结构看成是空间的一个几何图形,微分几何的处理可使我们用曲率(κ)和挠率(τ)这两个几何参量代替蛋白质一级结构中的 ψ 和 ϕ 角,从而把从氨基酸序列预言蛋白质二级结构的过程转变为一个纯数学问题处理。

最初,Rackovsky^[12-15]将微分几何的方法引入蛋白质二级结构的预测工作,主要是想用微分几何代替均方根差,对蛋白质的主链结构和局部折叠进行定量的比较。这使他发现,这种方法对于描述蛋白质三维结构的成核过程是十分有益的。

因为任何分子结构的表述都包含有长度上的结构信息,而距离矩阵表述最适合研究长距离之间的相互作用以及其他性质;而 (ϕ, ψ) 表述提供的仅是每一个残基内的主链原子排布的详细情况,因而只适合于小区域的结构。虽然这两种表述都含有同样的信息即蛋白质结构中所有原子的相对位置,但要使用两面角的数据去描述长范围的结构,或从一组超过单个残基的距离去描述单一残基的构象,都是很困难的。为了弥补这两种方法的不足,Rackovsky选用了4个 α -碳原子作为一个长度单位不仅是因为四碳原子是可以发生折叠的主链上最小片段,而且三个点(即相当于三个 α -碳原子)只能确定一个平面,只有给出第四个点(第四个 α -碳原子)才能描述主链在空间的走向。这个方法使我们可以把实际上的主链片段与三维空间的一条曲线对应起来,把蛋白质的主链看作是曲线的抽

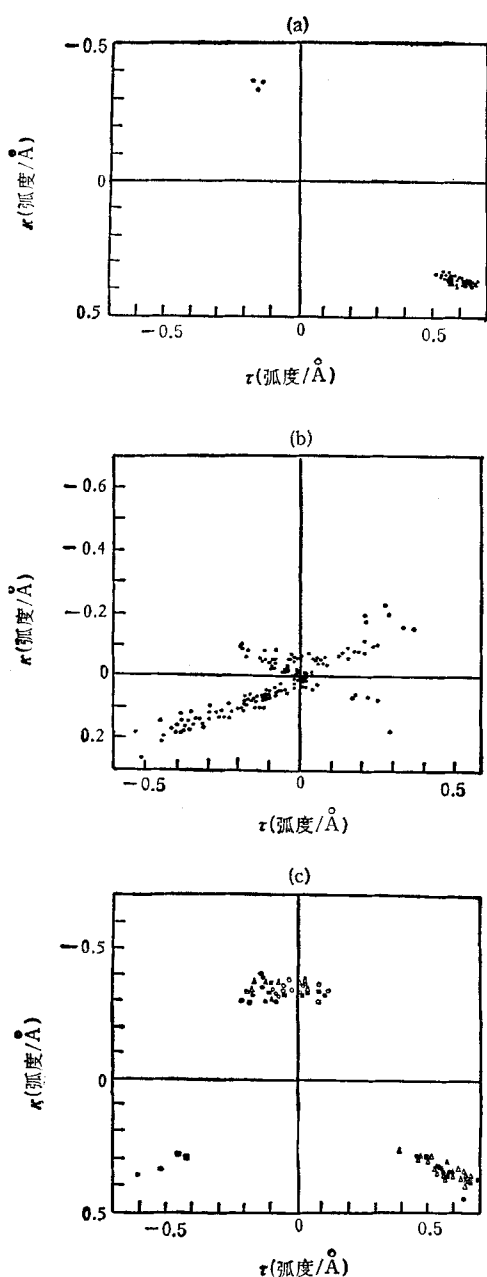


图1 描述蛋白质结构的 κ - τ 图。(a) α -螺旋的内部 82 个残基的 (κ_i, τ_i) 值；(b) 伸展结构的内部 173 个残基的 (κ_i, τ_i) 值；(c) 由 $C_{i-1}^\alpha - C_{i+2}^\alpha$ 定义的 82 个回折中残基 i 的 (κ_i, τ_i) 值(引自 Rackovsky^[11])。

(c) 中 $\triangle$ I型 $\circ$ II型 $\bullet$ III型 $\blacksquare$ IV型 $\bullet$ V型 $\square$ VI型

象形式，是一个由直线所联接起来的若干个点构成的曲线，引入微分几何中的函数 κ 和 τ (曲率和挠率) 作为弧长的函数，对其进行完全的描述。通过这种方法，Rackovsky 获得了位于不同蛋白质二级结构中残基的 κ, τ 值。对于出现

在不同结构中的四- C^α 单位，它们的 κ, τ 值在 κ - τ 平面中的落点也不同(见图1)。此外， κ, τ 值还可以表示在均方根差中值差很大的左手 α -螺旋结构与右手 α -螺旋结构之间的关系。从 κ - τ 图上获得的另一个有意义的结果是通过 κ - τ 图上四- C^α 单位的频度可以把蛋白质的成核区分为 5 种类型。并把 20 种氨基酸按其成核中的作用分成二组。

1982 年，Louie 和 Somorjai^[16] 把微分流形和纤维空间等概念引入。他们把蛋白质的主链看成是连续的空间曲线，从而克服了 Rackovsky 的四- C^α 单位离散表示的缺陷。Louie 等认为，蛋白质的规则主链部分(如 α -螺旋， β -层)不单纯是空间曲线。他们首先把 α -结构对应螺旋面，把 β -结构对应于悬链面，从而使这些规则结构变成处在这样一些由参数 (b, ω) 描述的极小自由能曲面上的测地线(b 表示曲面的尺寸， ω 表示曲面的扭曲程度)。而曲线上的 (κ, τ) 值也可由 (b, ω) 确定(见图2)。

这个假定使蛋白质主链构象完全可以用 (b, ω) 描述(即在用氨基酸序列预言蛋白质构象时，就可先计算蛋白质主链上每一点——残基存在的“矢量” (b, ω) ，然后通过 (b, ω) 导出空间曲线的曲率和挠率 (κ, τ) 就确定了蛋白质主链的走向)。从氨基酸序列预测蛋白质二级结构的问题就变为求解状态方程：

$$\Phi(b, \omega, \kappa, \tau) = 0$$

寻求泛函算符 Φ 的严格形式(Φ 可以含有宗量的导数和积分)这样一个数学问题。

参数 (b, ω) 的生物学意义在于尺寸参数 b 反映了若干个氨基酸构成的体积“大小”(bulkiness)；扭曲参数 ω 是氨基酸的 α -结构和 β -结构形成趋势的度量，当 $\omega = 0$ 时，给出螺旋面(对应于 α -螺旋)，当 $\omega = \frac{\pi}{2}$ 时，给出悬链面(对

应于 β -结构)，当 $0 < \omega < \frac{\pi}{2}$ 时，则处于这两种结构之间的中间态。因而这两种二级结构以及结构之间的变换(如 $\alpha \rightarrow \beta$)就可以用 (b, ω) 和其函数——泛函算符 Φ 描述(图3, 图4)。

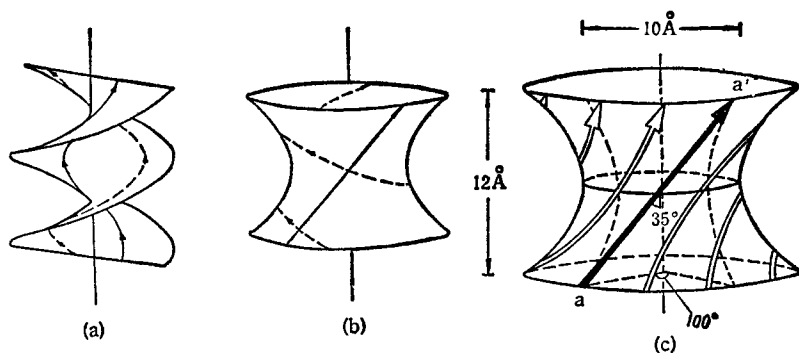


图 2 描述规则结构的曲面。

(a) 描述 α -螺旋的螺旋面，(b) 描述 β -结构的悬链面；(c) 丙糖磷酸异构酶的八股平行的 β -桶(引自Louie^[17,18])

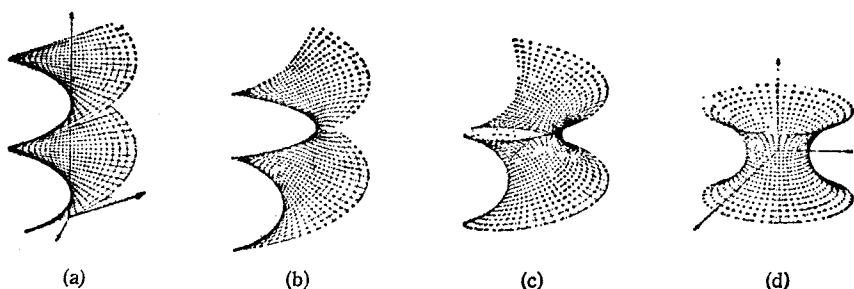


图 3 螺旋面到悬链面的等距变换。

(a) $\omega = 0$ 时的螺旋面，(b) 和 (c) $\omega = \frac{\pi}{6}$ 和 $\omega = \frac{\pi}{3}$ 时的中间态，(d) $\omega = \frac{\pi}{2}$ 时的悬链面
(引自 Louie^[16])。

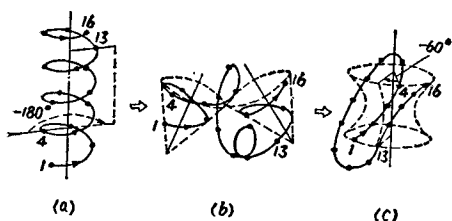


图 4 长度为 16 个残基的 α -螺旋，在残基 1—4 段与 13—16 段的相互作用下，形成平行 β -股(引自Louie^[16])。

另外，极小曲面之间以及它们与变化的蛋白质环境间的相互作用，改变了尺寸参数 b 和测地线的位置，并反过来改变了扭曲参数 ω ，这样通过讨论参数 b 和 ω 的动力学问题，求解 Φ ，就可以确定一个氨基酸序列在不同环境下的构象。

除了上述特点，Louie 和 Somorjai^[17,18] 通过螺旋近似的描述方法，一方面给出了识别蛋白质规则二级结构和不规则部分的判据，另一

方面，还给出了主链上这些结构的连续描述。

Louie 等人的假设不仅可用于蛋白质结构的描述，而且也分析蛋白质中的能量传递以及酶的作用机制提供了一个十分有用的工具。由于螺旋线是圆柱上的测地线即最短线，又是螺旋面上的渐近线即最快线，因而这种螺旋近似的描述可使 Davydov 等人^[19,20] 发展的蛋白质中能量沿 α -螺旋结构传递的局域孤立子模型，很容易地拓广到能量沿蛋白质整个主链传递。这对生物系统蛋白质结构与功能的关系以及蛋白质的协同效应的阐明，无疑具有十分重要的意义。

用矢量场方法分析蛋白质结构的思想经 Louie 等人作了进一步的推广，引入了纤维空间的概念。利用纤维丛这一数学工具来分析蛋白质的各种性质，如推广了 (b, ω) 的矢量场 $\mathbf{X}$ ，可以加以选择地反映出氨基酸的任何已知

性质,如大小,极生化,疏水性,和 pK 值等等。如选择 X 以定域 β -碳时,可描述侧链的取向;选择 X 表示残基的不同大小时,两个曲线间的相对 κ 和 τ 值确定了分子的填充。更

为重要的是, Louie 等人通过引入现代数学方法,把分子生物学中的一些概念与现代数学概念建立了对应关系(见表 1)。

表 1 生物学概念与数学概念对应关系一览表(引自 Louie et al^[18])

生 物 学	数 学
蛋白质	空间曲线 函数偶对 (κ, τ) 实变量,分段连续和有界变差的复值函数 $\alpha = \kappa + i\tau$
底物	实变量的复值连续函数 $F \in C(I)$
酶	有界变差的复值规范化函数 $\alpha \in NBV(I)$ $C(I)$ 上的有界线性泛函 $\hat{\alpha} \in C(I)^*$
酶-底物相互作用。	Stieltjes 积分 $\langle F, \alpha \rangle = \int_I F d\alpha$
酶催化的可观察值。	$\langle F, \alpha \rangle$ 的实投影。
结构(纤维)蛋白。	常数 α ; $\hat{\alpha} = 0$
辅助因子;修饰因子;阻抑因子。	$\alpha \in C(I)$
酶蛋白	$\alpha \in NBV(I)$
全酶;被修饰/被阻抑酶	$\alpha_\phi(S) = \int_a^S \phi d\alpha$
酶上引入的变差;酶间的相似性	整体变差度量 $\ \cdot\ _{TV}$
酶上底物的侧向平移/运动。	Stieltjes 卷积。 $\langle F, \alpha \rangle = \int_I F(S - \cdot) d\alpha$
可识别性	Stieltjes 可积性
识别	$\langle F, \alpha \rangle$ 的值
辨别	$ \langle F, \alpha \rangle - \langle G, \alpha \rangle $
结构相似性	一致收敛;逐点收敛
功能相似性	弱收敛
隐含功能的结构	一致收敛 $\Rightarrow$ 弱收敛
预示结构的功能	弱+正规收敛 $\Rightarrow$ 逐点收敛
近似酶	阶跃-螺旋
酶-底物不对称	分部积分
酶-底物对称	Banach 空间的对偶性
未知酶的定性分析	矩问题
酶催化机制	变换和变换的伴随

四、结 束 语

通过上面的简单综评,我们可以看出从氨基酸序列预测蛋白质折叠的研究正受到现代分子生物学家越来越多的重视(我们所引用的许多论文都发表在《J. Mol. Bio.》中)。近十年里,几乎每一年都有有关这方面研究的综述发表^[3-9]。事实上,对蛋白质分子的纯理论研究不仅限于这些方面,还包括对蛋白质功能,蛋白质在溶液中的行为以及蛋白质的运动等的研究。

由于蛋白质是一个由许多亚单元组成的复杂的生物大分子,尽管上述各种方法用于预测蛋白质的折叠取得了一些结果,但目前仍处于探索阶段,还没有一个可以说是较完善的,还有待进一步的发展和深入。

参 考 文 献

[1] Doolittle, R. F.: *Sci. Am.*, **253** (4), 34, 1985.
[2] Sela, M. et al.: *Science*, 125, 1691, 1957.

(下转第37页)

表 1 硒砷相互作用的因子分析

毒性的影响 砷对砷	相关矩阵 的本征值	序 号	1	2	3	4	5	6	7				
		本征值	6.4660	0.4708	0.0435	0.0151	0.0026	0.0012	0.0008				
	主因子数	1											
毒性的影响 砷对砷	相关矩阵 的本征值	序 号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
		本征值	8.2067	2.2917	0.3948	0.0632	0.0292	0.0108	0	0	0	0	0
	主因子数	2											

有两种机制在起作用。

Schrauzer 等认为生物体内硒和砷存在着直接的化学结合^[11], Shamberger 则进一步认为硒和砷在生物体内可能形成了解毒共轭物——硒代亚砷酸盐^[12]。这种硒和砷之间直接的化学结合代表了硒砷相互作用的一种机制。从这里的计算结果来看,提示砷对硒毒性的作用还可以通过另外一种途径实现。

曾蒙中国科学院南京土壤研究所顾宗藻、谢思琴等同志的帮助和指导,在此致谢。

参 考 文 献

[1] 徐辉碧:《生物微量元素——硒》,华中工学院出版社,1984年第1版。

- [2] 世界卫生组织 (1981, 姚佩佩、牛胜田译)《砷的环境卫生标准》,人民卫生出版社,1985年第1版。
- [3] Anke, M. et al.: *Micronutrient News*, 5(1), 3, 1984.
- [4] Awasthi, Y. C. et al.: *J. Biol. Chem.*, 250, 5144, 1975.
- [5] Leonárd, A. et al.: *Mut. Res. Rev. Genet. Toxicol.*, 75(1), 49, 1980.
- [6] 高木和男:《国外医学》(医学地理分册), 116—121, 1984.
- [7] Moxon, A. L.: *Science*, 88, 81, 1938.
- [8] 顾宗藻等:《环境科学》, 4(5)30, 1983.
- [9] Tchan, Y. T. et al.: *Soil Biol. Biochem.*, 7 30, 1974.
- [10] 施罗德, H. A. (1973, 陈荣三等译):《痕量元素与人》,科学出版社,1979年第1版。
- [11] Schrauzer, G. N. et al.: *Bioinorg. Chem.*, 9, 245, 1978.
- [12] Shamberger, R. J.: *Biochemistry of Selenium*, 1983.

[本文于 1986 年 9 月 22 日收到]

(上接第13页)

- [3] Sternberg, M. J. E.: In *Computing in Biological Science* ed. Geisow & Barrett, Elsevier Biomedical Press, 1983.
- [4] Schulz, G. E. and Schirmer, R. H.: *Principles of Protein Structure*, New York: Springer, 1979.
- [5] Levitt, M.: *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, 11, 251, 1982.
- [6] Go, N.: *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, 12, 183, 1983.
- [7] Kuntz, I. D. et al.: *Biopolymers*, 18, 939, 1979.
- [8] Anfinsen, C. B. and Scheraga, H. A.: *Adv. Protein Chem.*, 29, 205, 1975.
- [9] Sternberg, M. J. E. and Thornton: J. M.: *Nature*, 271, 15, 1978.
- [10] Guzzo, A. V.: *Biophys. J.*, 5, 809, 1965.
- [11] Rackovsky, S. and Scheraga, H. A.: *Acc. Chem. Res.*, 17, 209, 1984.

- [12] Rackovsky, S. and Scheraga, H. A.: *Macromol.*, 11, 1168, 1978.
- [13] Rackovsky, S. et al.: *J. Mol. Biol.*, 115, 135, 1979.
- [14] Rackovsky, S. and Scheraga, H. A.: *Macromol.*, 13, 1440, 1980.
- [15] Rackovsky, S. and Scheraga, H. A.: *Macromol.*, 14, 1259, 1981.
- [16] Louie, A. H. and Somorjai, R. L.: *J. Theor. Biol.*, 98, 189, 1982.
- [17] Louie, A. H. and Somorjai, R. L.: *J. Mol. Biol.*, 168, 143, 1983.
- [18] Louie, A. H. and Somorjai, R. L.: *Bull. Math. Biol.*, 46, 745, 1984.
- [19] Davydov, A. S.: *Int. J. Quantum Chem.*, 16, 5, 1979.
- [20] Scott, A. C.: *Phys. Rev. Sect. A*, 26, 578, 1982.

[本文于 1986 年 10 月 28 日收到]