

分子马达的三态周期跳跃模型

冯娟^{a, b*}, 卓益忠^{a, c, d}, 刘福虎^b

(a. 中国原子能科学研究院 275 信箱 18 分箱, 北京 102413;

b. 山西师范大学物理系, 临汾 041004; c. 中国科学院理论物理研究所, 北京 100080;

d. 兰州重离子加速器国家重点实验室原子核理论中心, 兰州 730000)

摘要: 研究了在一维三态周期跳跃模型下分子马达的定向运动. 对于给定的任意初始分布, 得出了与时间有关的几率分布的解析表达式, 包括到达稳态之前的所有的瞬态过程, 由此可获得马达在各个时刻的漂移速度 v 、扩散系数 D 以及描述马达随机性质的随机参数 χ (randomness parameter). 同时还计算了马达到达稳态所需要的特征时间, 并把计算结果同实验进行了比较.

关键词: 分子马达; 跳跃模型; 几率分布; 转换速率

中图分类号: Q61 文献标识码: A

1 引言

分子马达是单个的蛋白质分子, 在生物体内的生命活动中起着至关重要的作用, 细胞内物质的运动都是基于分子马达的运动. 他们在体内执行着各种各样的生物功能, 例如肌肉收缩、细胞分裂、胞内物质运输、基因转录等等^[1-5]. 分子马达既具有酶的活性又具有运动活性, 通过催化三磷酸腺苷(ATP)水解, 将储藏在 ATP 分子中的化学能转化为定向运动的机械能. 关于分子马达定向运动的机制问题已经引起了人们的极大关注^[6-12], 它涉及到物理学、化学、生物学等诸多学科. 因此, 研究分子马达定向运动的机制已成为多学科所共同面临的一个极具挑战性的科学研究领域. 近几年来, 随机方法在对分子马达动力学的研究和应用中得到了格外重视, 随机跃迁模型被广泛用于研究分子马达沿着具有周期性的分子轨道的定向运动(如驱动蛋白 kinesin、肌动蛋白 dynein 沿微管 microtubule 运动, 肌球蛋白 myosin 沿微丝 actin filament 运动)^[1, 9, 10, 13, 14]. 分子马达的运动过程是一个复杂体系中的物理和化学过程. 这个复杂体系包括马达蛋白分子、ATP 分子、轨道和环境, 而且马达蛋白分子和轨道都有复杂的结构. 分子马达与 ATP 分子及其水解产物之间的相互作用、分子马达与轨道之间的相互作用、分子马达受环境的影响, 这些因素对马达的运动起着重要的作用. 运动过程

中的构象变化使得马达在一个力学和化学周期中要经历多个状态, 各个态之间的跃迁具有随机性. 研究随机性质对马达定向运动的影响成为近几年来研究的焦点之一. 本工作就是根据这一方法, 从描述随机跃迁过程的主方程出发来研究马达的各种宏观性质. Kolomeisky 等已经分析了与时间有关的两态周期跳跃模型, 并且得到了几率分布的精确解析表达式^[6]. 然而, 考虑到分子马达的复杂结构以及运动过程中的构象变化, 仅考虑简单的两态模型是不够的. 对于具有任意周期长度的一维 N 态周期跳跃模型, 仅在长时间近似下可以解析计算出分子马达到达稳态之后的几率分布、漂移速度和扩散系数^[7]. 但是关于分子马达定向运动的理论模型涉及的是稳态的情况, 没有考虑马达到达稳态之前的瞬态过程. 这就存在一个很明显的问题: 到达稳态所需要的时间是多少? 忽略瞬态过程, 在稳态情况下研究马达的各种动力学性质是否合理? 因此, 基于以上两点, 本研究提出了与时间有关的两态周期跳跃模型, 使之较两态模型更接近实际的分子马达. 对于任意的初始分布, 给出了在任意时刻几率分布的解析表达式, 包括所有的瞬态过程. 本研究提出的模型为研究实际的马达蛋白的动力学行为提供了一种可行的方法与理论框架.

2 理论模型和计算方法

本研究考虑的是时间连续的情况,主要分析和讨论与时间有关的三态跳跃模型的一般解.如图1所示,A、B、C代表在一个生物化学周期中,分子轨道、分子马达和ATP这一复合体系的中间状态,这些态之间的跃迁由相应的化学速率常数(单位时间内的跃迁几率)来描述.一般来说,马达的运动具有随机性,一般可分为三种情况:化学态不变,仅有空间位置上的移动;空间位置不变,仅有化学态的转化;或二者的综和,并且空间位置的移动往往是不等间距的.为了使问题简化,我们假定任意两个相邻化学态之间位置坐标的变化总是为1,即任意相邻化学态之间的跃迁都对应于分子轨道上相同的位移,这里的距离是无量纲的量.马达在 x 轴方向上的周期为3.考虑到物理化学的实际情况(即微观可逆性),即使有些跃迁几率非常小,但都不可能严格为零.分子马达是以ATP分子为“燃料”的分子机器,水解三磷酸腺苷ATP,释放二磷酸腺苷ADP和无机磷 P_i ,这一生物化学过程是分子马达定向运动的能量来源.如果不消耗ATP分子,马达在热平衡条件下不存在定向的漂移,只有随机的扩散运动,处于细致平衡状态 $k_j = k_{-j}$ ($j = 1, 2, 3$).而马达催化复合体系的ATP分子水解为ADP + P_i ,这一生化反应的化学势打破了这种细致平衡.在水解过程中,释放出大量的能量,诱导分子马达产生构象变化,然后水解产物 P_i 和ADP依次被释放,同时促使马达沿着轨道产生定向运动,完成一个力学化学周期,将化学能高效地转化为机械能.在一个生物化学周期中,无论在催化ATP水解过程中分子马达构象发生什么变化,一个

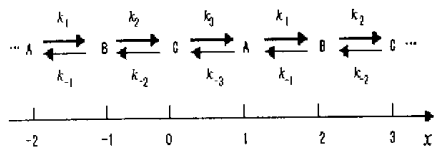


图1 三态跳跃模型的示意图

A、B、C代表在一个生物化学周期中3个不同的中间状态,马达在分子轨道上的位置用不连续的变量 x 来表示, k_{\pm} ($i = 1, 2, 3$)是6个转换速率常数.

Fig.1 A diagram for the three-state hopping model

A, B and C represent the three different states in a biochemical period and their locations are indexed by the discrete variable x .

k_{\pm} ($i = 1, 2, 3$) are the six transition rate constants.

ATP分子水解之后,马达的构象将恢复原状,但是在轨道上的位置却前进了一个周期.下面,我们来计算马达在任意时刻 t 位于 x 点的几率 $P_x(t)$,由此可进

一步得到描述马达动力学行为的两个重要的物理量:漂移速度 v 和扩散系数 D .

假设 $P_x(t)$ 为马达在 t 时刻位于 x 点的几率,那么马达的随机跃迁过程可由如下主方程描述:

$$\frac{\partial P_x(t)}{\partial t} = W_{x,x+1}P_{x+1}(t) + W_{x,x-1}P_{x-1}(t) - (W_{x+1,x} + W_{x-1,x})P_x(t) \quad (1)$$

式中 W_{ij} 为单位时间内从位置 j 到 i 的跃迁速率,在本文的三态模型中, W_{ij} 可以表示如下:

$$W_{x+1,x} = \begin{cases} k_1 & x = 3m + 1 \\ k_2 & x = 3m + 2 \quad (m \in Z) \\ k_3 & x = 3m \end{cases}$$

$$W_{x,x+1} = \begin{cases} k_{-1} & x = 3m + 1 \\ k_{-2} & x = 3m + 2 \quad (m \in Z) \\ k_{-3} & x = 3m \end{cases} \quad (2)$$

几率分布满足归一化条件

$$\sum_x P_x(t) = 1 \quad (\text{任意 } t) \quad (3)$$

参照[6],我们引进部分傅立叶变换 $Q(q,t)$ 、 $R(q,t)$ 、 $S(q,t)$ 定义为:

$$Q(q,t) = \sum_{x=3m+1} P_x(t) e^{iqx}$$

$$R(q,t) = \sum_{x=3m+2} P_x(t) e^{iqx} \quad (m \in Z) \quad (4)$$

$$S(q,t) = \sum_{x=3m} P_x(t) e^{iqx}$$

他们满足与方程(1)等价的下列偏微分方程组:

$$\frac{\partial Q(q,t)}{\partial t} = -(k_{-3} + k_1)Q(q,t) + k_{-1}e^{-iq}R(q,t) + k_3e^{iq}S(q,t)$$

$$\frac{\partial R(q,t)}{\partial t} = k_1e^{iq}Q(q,t) - (k_{-1} + k_2)R(q,t) + k_{-2}e^{-iq}S(q,t) \quad (5)$$

$$\frac{\partial S(q,t)}{\partial t} = k_{-3}e^{-iq}Q(q,t) + k_2e^{iq}R(q,t) - (k_{-2} + k_3)S(q,t)$$

上述方程组的一般解具有如下形式:

$$Q(q,t) = A1(q) \exp[\lambda1(q)t] + A2(q) \exp[\lambda2(q)t] + A3(q) \exp[\lambda3(q)t]$$

$$R(q,t) = B1(q) \exp[\lambda1(q)t] + B2(q) \exp[\lambda2(q)t] + B3(q) \exp[\lambda3(q)t]$$

$$S(q,t) = C1(q) \exp[\lambda1(q)t] + C2(q) \exp[\lambda2(q)t] + C3(q) \exp[\lambda3(q)t] \quad (6)$$

其中

$$\lambda1(q) = \Delta1 + \Delta2 - \frac{W}{3}$$

$$\lambda \mathcal{X}(q) = \triangle_1 w_1 + \triangle_2 w_2 - \frac{W}{3}$$

$$\lambda \mathcal{X}(q) = \triangle_1 w_2 + \triangle_2 w_1 - \frac{W}{3}$$

这里

$$\triangle_1 = \left\{ -\frac{W^3}{27} + \frac{UW}{6} - \frac{C}{2} + \left[\left(\frac{W^3}{27} - \frac{UW}{6} + \frac{C}{2} \right)^2 + \left(\frac{U}{3} - \frac{W^2}{9} \right)^3 \right]^{1/2} \right\}^{1/3}$$

$$\triangle_2 = \left\{ -\frac{W^3}{27} + \frac{UW}{6} - \frac{C}{2} - \left[\left(\frac{W^3}{27} - \frac{UW}{6} + \frac{C}{2} \right)^2 + \left(\frac{U}{3} - \frac{W^2}{9} \right)^3 \right]^{1/2} \right\}^{1/3}$$

$$w_1 = \frac{-1 + \sqrt{3}i}{2} \quad w_2 = \frac{-1 - \sqrt{3}i}{2}$$

$$W = k_1 + k_2 + k_3 + k_{-1} + k_{-2} + k_{-3}$$

$$U = k_1 k_2 + k_2 k_3 + k_1 k_3 + k_1 k_{-2} + k_2 k_{-3} + k_3 k_{-1} + k_{-1} k_{-2} + k_{-2} k_{-3} + k_{-1} k_{-3}$$

$$C = k_1 k_2 k_3 + k_{-1} k_{-2} k_{-3} - k_1 k_2 k_3 \exp[3iq] - k_{-1} k_{-2} k_{-3} \exp[3iq]$$

由部分傅立叶变换式(4),可以得到几率分布 $P_x(t)$ 的解析表达式:

$$P_x(t) = \frac{1}{2} \frac{1}{\Pi} \int_{-\Pi}^{\Pi} \exp(-iqx) \mathbb{I} [Q(q, it) + R(q, it) + S(q, it)] dq \quad (7)$$

(7)式就是本文得到的主要结果.在第4节中,我们将从式(7)出发讨论几个具体的实例.

3 马达到达稳态的时间常数

如果给定某一初始分布,在最初的一段时间内,马达的状态将会经历一个瞬态过程.但是经过短暂的波动之后,马达逐渐达到一种平稳状态,在 t 时刻位于 x 点的几率将不依赖于初始分布,并以恒定速度 v 沿着分子轨道做定向运动.下面我们就来计算马达到达稳态所需要的时间.

马达在 A, B, C 三态之间的随机跃迁过程可由式(1)来描述,对式(1)中的所有相同状态求和,可以得到马达在 t 时刻分别位于三个状态的几率 P_A, P_B 和 P_C :

$$\begin{cases} P_A = \sum_{x=3m+1} P_x(t) \\ P_B = \sum_{x=3m+2} P_x(t) \quad (m \in Z) \\ P_C = \sum_{x=3m} P_x(t) \end{cases} \quad (8)$$

则式(1)可被写为:

$$\frac{dP_A}{dt} = -(k_{-3} + k_1) P_A + k_{-1} P_B + k_3 P_C$$

$$\frac{dP_B}{dt} = k_1 P_A - (k_{-1} + k_2) P_B + k_{-2} P_C \quad (9)$$

$$\frac{dP_C}{dt} = k_{-3} P_A + k_2 P_B - (k_{-2} + k_3) P_C$$

再利用归一化条件 $P_A + P_B + P_C = 1$,容易得出 P_B 满足如下的二阶微分方程:

$$\frac{d^2 P_B}{dt^2} + W \frac{dP_B}{dt} + U P_B = k_1 k_{-2} + k_1 k_3 + k_{-2} k_{-3} \quad (10)$$

P_B 的解可分为以下两种情况:

(i) $W^2 \geq 4U$

$$P_B = C_1 \exp(r_1 t) + C_2 \exp(r_2 t) + \frac{1}{U} (k_1 k_{-2} + k_1 k_3 + k_{-2} k_{-3}) \quad (11)$$

其中

$$r_1 = \frac{-W + \sqrt{W^2 - 4U}}{2}$$

$$r_2 = \frac{-W - \sqrt{W^2 - 4U}}{2}$$

注意到 r_1 和 r_2 都是负数,定义两个特征时间:

$$\tau_1 = -\frac{1}{r_1} \quad \tau_2 = -\frac{1}{r_2} \quad (12)$$

则(11)式变为

$$P_B = C_1 \exp\left(-\frac{t}{\tau_1}\right) + C_2 \exp\left(-\frac{t}{\tau_2}\right) + \frac{1}{U} (k_1 k_{-2} + k_1 k_3 + k_{-2} k_{-3}) \quad (13)$$

因为 $\tau_1 > \tau_2$,所以当时间 t 远远大于瞬态时间时,

$$\tau = \tau_1 = \frac{2}{W - \sqrt{W^2 - 4U}} \quad (14)$$

可以忽略掉 P_B 中含有 e 的负指数的项, P_B 将不再依赖于初始分布并且逐渐达到一个稳态值:

$$P_B = \frac{1}{U} (k_1 k_{-2} + k_1 k_3 + k_{-2} k_{-3}) \quad (t \gg \tau_1) \quad (15)$$

(ii) $W^2 < 4U$

$$P_B = \exp(\alpha t) \mathbb{I} [C_1 \cos(\beta t) + C_2 \sin(\beta t)] + \frac{1}{U} (k_1 k_{-2} + k_1 k_3 + k_{-2} k_{-3}) \quad (16)$$

其中

$$\alpha = \frac{-W}{2}, \quad \beta = \frac{\sqrt{4U - W^2}}{2}$$

在这种情况下,时间常数由下式给出

$$\tau = -\frac{1}{\alpha} = \frac{2}{W} \quad (17)$$

式(11)和(16)中的任意常数 C_1 和 C_2 由初始条件确定. 综合以上两种情况, 可以看出由(14)和(17)式所给出的特征时间 τ 就是马达到达稳态所需要的时间常数. 只有当时间 t 远远大于时间常数 τ 时, 马达才会逐渐达到稳态并以恒定的漂移速度 v 沿着分子轨道做定向运动.

4 结果和讨论

我们利用已得出的几率分布 $P_x(t)$ 的式(7), 分别讨论在下列三种不同情况下马达的动力学行为: 简单的非对称情形(即 $k_1 = k_2 = k_3 = k_+$, $k_{-1} = k_{-2} = k_{-3} = k_-$), 随机对称情形($k_1 = k_{-1}$, $k_2 = k_{-2}$, $k_3 = k_{-3}$)和随机非对称情形($k_{\pm i}$ 是相互独立的变量, $i = 1, 2, 3$).

要计算漂移速度 v 和扩散系数 D , 我们定义:

$$v = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d \overline{x(t)}}{dt} \quad (18)$$

$$D = \frac{1}{2} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{d}{dt} [\overline{x^2(t)} - [\overline{x(t)}]^2] \quad (19)$$

其中 $x(t)$ 为马达在 t 时刻所处的位置, $\overline{x(t)}$ 为对随机运动的平均, 指马达在 t 时刻的平均位置:

$$\overline{x(t)} = \sum_{x=-\infty}^{x=\infty} x P_x(t) \quad (20)$$

4.1 简单的非对称情形

这里我们假定所有向前的跃迁几率都相等, 向后的跃迁几率也都相等, 分别为 k_+ 和 k_- , 即:

$$\begin{aligned} k_1 &= k_2 = k_3 = k_+ \\ k_{-1} &= k_{-2} = k_{-3} = k_- \end{aligned} \quad (21)$$

由式(7)可以看出, 一般情况下的几率分布 $P_x(t)$ 具有非常复杂的积分形式. 对于上面这种比较简单情况, 在长时间近似下, 几率分布可以由一种比较直观的形式来描述. 下面我们就来计算简单非对称情形在长时间近似下的稳态解.

在做了假定式(21)之后, Δ_1 和 Δ_2 变为:

$$\Delta_1 = k_+ e^{iq} \quad \Delta_2 = k_- e^{-iq} \quad (22)$$

容易得出:

$$\begin{cases} \lambda I(q) = k_+ \exp(iq) + k_- \exp(-iq) - k_+ - k_- \\ \lambda X(q) = k_+ \exp[i(q + 2\pi/3)] + k_- \exp[i(-q + 4\pi/3)] - k_+ - k_- \\ \lambda Y(q) = k_+ \exp[i(q + 4\pi/3)] + k_- \exp[i(-q + 2\pi/3)] - k_+ - k_- \end{cases} \quad (23)$$

由上式可以看出, 对于 q 是实数的情况, $\lambda I(q)$, $\lambda Y(q)$ 和 $\lambda X(q)$ 的实部分别为:

$$\begin{aligned} \operatorname{Re}[\lambda I(q)] & \begin{cases} = 0 & q = m2\pi \\ < 0 & q \neq m2\pi \end{cases} \quad (m \in Z) \\ \operatorname{Re}[\lambda X(q)] & \begin{cases} = 0 & q = -2\pi/3 + m2\pi \\ < 0 & q \neq -2\pi/3 + m2\pi \end{cases} \quad (m \in Z) \\ \operatorname{Re}[\lambda Y(q)] & \begin{cases} = 0 & q = 2\pi/3 + m2\pi \\ < 0 & q \neq 2\pi/3 + m2\pi \end{cases} \quad (m \in Z) \end{aligned} \quad (24)$$

由此可知, 在长时间近似下, 由式(7)所确定的几率分布 $P_x(t)$ 主要来自三项: $q = 0$ 时含有 $\exp[\lambda I(q)t]$ 的项, $q = -2\pi/3$ 时含有 $\exp[\lambda X(q)t]$ 的项和 $q = 2\pi/3$ 时含有 $\exp[\lambda Y(q)t]$ 的项.

因此, 长时间近似下的几率分布为:

$$P_x(t) \sim \frac{1}{2\sqrt{\pi Dt}} \exp\left[-\frac{(x-vt)^2}{4Dt}\right] \quad (t \rightarrow \infty) \quad (25)$$

其中

$$\begin{cases} v = k_+ - k_- \\ D = \frac{1}{2}(k_+ + k_-) \end{cases} \quad (26)$$

由(25)式可以看出, 正如我们所讨论的, 马达在 t 时刻位于 x 点的几率分布变成了与初始分布无关的 Gaussian 形式, 并且具有恒定的漂移速度 v 和扩散系数 D . 由文献[7], 我们也可以得到如(26)式所示的 v 和 D 的表达式. 因此, 本文提出的与时间有关的三态模型在长时间近似下与文献[7]所给出的稳态解是一致的.

由式(7), 我们可以通过数值积分获得马达在到达稳态之前的瞬态几率分布. 假定初始分布具有下列形式:

$$P_x(0) = \begin{cases} 1 & x = 0 \\ 0 & x \neq 0 \end{cases}$$

且令 $k_+ = 10 \text{ s}^{-1}$, $k_- = 5 \text{ s}^{-1}$. 计算结果如图2. 从图2可以看出, 随着时间的延长, 由式(7)所给出的精确解渐进地趋于长时间近似下的稳态解(25). 当 $t = 0.04 \text{ s}$ 时, 由式(7)和(25)所得到的几率分布柱形图差异比较明显, 但是, 当时间延续到 $t = 1.0 \text{ s}$ 时, 二者总体上基本符合, 几率分布曲线几乎是完全重合的. 因此, 随着时间的推移, 马达逐渐达到一种平稳状态, 在 t 时刻位于 x 点的几率分布, 可以由长时间近似下的稳态解式(25)来描述. 从速度随时间的变化关系, 可以更清楚地看到这一点, 如图3所示, 经过最初的波动之后, 速度也逐渐达到一个稳态值: k_+

- k_- .

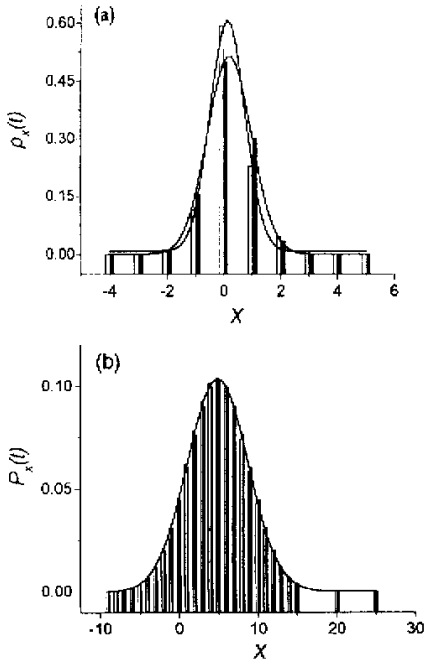


图 2 几率分布 $P_x(t)$ 在不同时刻随位置坐标 x 的演化关系空白柱形对应精确解式 (7), 实心柱形对应长时间近似下的稳态解式 (25)
(a) $t = 0.04$ s (b) $t = 1.0$ s.

Fig.2 The probability distribution $P_x(t)$ with position x at different time

The open column corresponds to the accurate solution of (7) and the filled column corresponds to the long-time limit of (25) for the steady state.

我们已得出了马达到达稳态的时间常数 τ 与转换速率之间的关系. 对于这里的简单非对称情况 ($k_+ = 10 \text{ s}^{-1}$, $k_- = 5 \text{ s}^{-1}$) 时间常数由 (17) 式确定: $\tau \approx 0.04 \text{ s}$. 由此可以看出, 马达到达稳态的时间常数 τ 与转换速率相比是非常小的. 经过短暂的瞬态过程, 马达很快地到达一种平稳状态, 漂移速度 v 也逐渐达到一个恒定值.

4.2 随机对称情形

这种情况是指任意两个相邻状态之间的跃迁几率具有下列性质:

$$\begin{cases} k_1 = k_{-1} \\ k_2 = k_{-2} \\ k_3 = k_{-3} \end{cases} \quad (27)$$

我们假定:

$$\begin{cases} k_1 = k_{-1} = 10 \text{ s}^{-1} \\ k_2 = k_{-2} = 5 \text{ s}^{-1} \\ k_3 = k_{-3} = 20 \text{ s}^{-1} \end{cases} \quad (28)$$

由式 (7) 利用数值积分, 可以得到不同时刻的几率分布, 计算结果如图 4 所示.

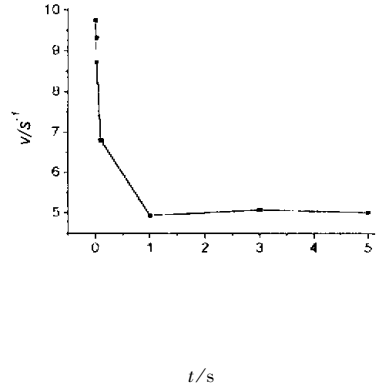


图 3 速度-时间关系曲线(马达在 $t = 0$ 时, 位于 $x = 0$ 的位置)

Fig.3 The velocity-time plot for the motor after starting at $x = 0$, $t = 0$

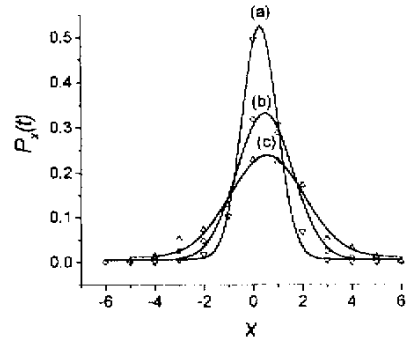


图 4 不同时刻几率分布 $P_x(t)$ 随位置坐标 x 的变化关系(初始分布同图 2)

(a) $t = 0.04$ s; (b) $t = 0.1$ s; (c) $t = 0.2$ s.

Fig.4 The probability distribution $P_x(t)$ with position x at different times.

The initial distribution is the same as in Fig.2.

由图 4, 容易看出:

$$v \approx 0 \quad (29)$$

即马达只进行生物化学过程却没有伴随力学过程, 消耗 ATP 分子却不产生定向运动. 从微观上来看, 马达仍然处于一种随机运动状态中, 但向前的跃迁几率和向后的跃迁几率是相等的. 在这种情况下, 不存在定向的输运过程, 只有扩散运动. 因此, 平均来说, 漂移速度为零, 马达处于细致平衡状态. 这种无偏随机运动可以由扩散系数 D 来描述. 在稳态情况下,

利用 (19) 式可得：

$$D = 8.6 \approx \frac{3}{1/k_1 + 1/k_2 + 1/k_3} \quad (30)$$

4.3 随机非对称情形

以上两种情况都是假定跃迁几率 W_{ij} 具有某种关联, 这里我们考虑跃迁几率 W_{ij} 是无关联的相互独立的变量, 这是最一般的情况, 对应于生物体内实际的分子马达. Gilbert 等人报导了关于单头驱动蛋白马达 (K341) 和双头驱动蛋白马达 (K401) 的各种动力学参数的观测结果^[15,16].

我们首先以单头驱动蛋白马达为例, K341 催化 ATP 水解的化学过程如图 5 所示^[15,16].

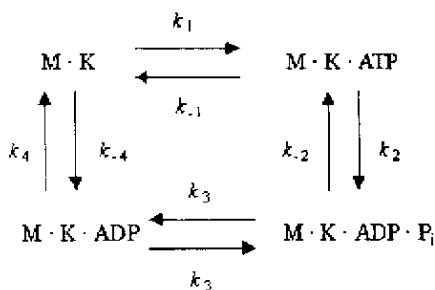


图 5 选取的单头驱动蛋白马达 (K341) 的化学循环示意图^[15,16]

M 代表微管 microtubule, K 代表单头驱动蛋白马达 K341.

Fig.5 A diagram for a chemical cycle of monomeric kinesin (K341)^[15,16]

M represents microtubule and K represents monomeric kinesin (K341)

实验上的观测结果为：

$$k_1 = 20 (\mu\text{mol/L})^{-1} \text{s}^{-1} \quad k_2 > 300 \text{ s}^{-1} \quad k_3 = 81 \text{ s}^{-1}$$

$$k_4 = 303 \text{ s}^{-1} \quad k_{-1} = 200 \text{ s}^{-1}$$

$$k_{m,ATP} = 91 \mu\text{mol/L} \text{ (Michaelis-Menten constant)}$$

$$k_{cat} = 84 \text{ s}^{-1}$$

(ATP 达到饱和时, 马达 K341 的最大水解率)

由于 $M \cdot K \cdot ATP$ 水解为 $M \cdot K \cdot ADP \cdot P_i$ 的速度非常快 ($k_2 > 300 \text{ s}^{-1}$), 可以将以上两态合并为一态, 同时将 $k_3 = 81 \text{ s}^{-1}$ 修改为 $k_3 = 64 \text{ s}^{-1}$. 我们假定 $M \cdot K \rightarrow M \cdot K \cdot ADP \rightarrow M \cdot K \cdot ADP \cdot P_i$ 是慢跃迁, 当 $[ATP] = 91 \mu\text{mol/L}$ 时, 选取不同的 k_{-3} 和 k_{-4} 的值, 可以得出不同的 ATP 水解率 $k = v/3$ (表 1).

表 1 对于不同的 k_{-3} 和 k_{-4} , 水解率 k 的变化

Table 1 The variation of the steady-state rate of ATP hydrolysis k with k_{-3} and k_{-4}

| k_{-3}/s^{-1} | k_{-4}/s^{-1} | k/s^{-1} |
|------------------------|------------------------|-------------------|
| 0 | 0 | 47 |
| 10 | 50 | 45 |
| 20 | 100 | 42 |

由表 1 可以看出, 当 k_{-3} 和 k_{-4} 的值在一定范围内变化时, 水解率 k 的上下波动不大, 与实验值 $k = 84/2 \text{ s}^{-1} = 42 \text{ s}^{-1}$ 基本符合. 因此, 逆跃迁 $M \cdot K \rightarrow M \cdot K \cdot ADP \rightarrow M \cdot K \cdot ADP \cdot P_i$ 对马达的定向运动影响很小, 可以忽略不计. 当 $k_{-3} = 0, k_{-4} = 0$ 时, 马达到达稳态的时间常数由 (14) 式给出: $\tau \approx 0.002 \text{ s}$. 经过短暂的波动之后, 马达很快地趋于稳态, 以恒定的速度 v 沿着分子轨道做定向运动. 因此, 忽略最初的瞬态过程, 在稳态情况下研究马达的各种动力学性质是合理的.

马达的随机性可以由随机参数 (randomness parameter) r 来描述, 定义为：

$$r = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\overline{x^2(t)} - \overline{x(t)}^2}{d \overline{x(t)}} \quad (31)$$

d 是指马达的步长, 对于驱动蛋白马达 kinesin, $d \sim 8 \text{ nm}$. r 的值依赖于 ATP 的浓度, 假定 $k_{-3} = 20 \text{ s}^{-1}, k_{-4} = 100 \text{ s}^{-1}$, 对于不同的 ATP 浓度水平, 可以得到不同的 r 值 (表 2).

表 2 在不同的 ATP 浓度下, 随机参数 r 的变化

Table.2 The dependence of randomness parameter r on $[ATP]$

| $[ATP] (\mu\text{mol/L})$ | 15 | 40 | 90 | 200 |
|---------------------------|------|------|------|------|
| r | 0.94 | 0.80 | 0.76 | 0.75 |

由上表可以看出, 随着 ATP 由饱和浓度下降到 $k_{m,ATP}$ 值以下, 随机参数由 $r \sim 0.7$ 上升到 $r \sim 1.0$.

以上我们讨论的是单头的情况, 对于双头驱动蛋白马达 K401, 它催化 ATP 水解的化学过程如图 6 所示^[15,16].

实验上各种动力学参数的观测值为：

$$k_1 = 2 \mu\text{mol/L}^{-1} \text{s}^{-1} \quad k_2 = 300 \text{ s}^{-1} \quad k_3 = 150 \text{ s}^{-1}$$

$$k_4 = 50 \text{ s}^{-1} \quad k_{-1} = 71 \text{ s}^{-1}$$

$$k_{m,ATP} = 61 \mu\text{mol/L} \text{ (Michaelis-Menten constant)}$$

$$k_{cat} = 40 \text{ s}^{-1}$$

(ATP 达到饱和时, 马达 K401 的最大水解率)

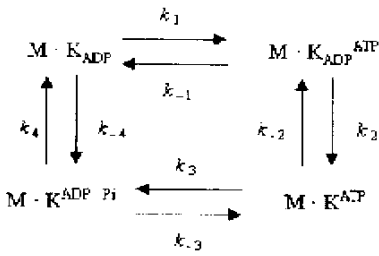


图 6 选取的双头驱动蛋白马达 (K401) 的化学循环示意图^[15,16]

M 代表微管 microtubule, K 代表双头驱动蛋白马达 K401.

Fig.6 A diagram for a chemical cycle of dimeric kinesin (K401)^[15,16]
M represents microtubule and K represents dimeric kinesin (K401)

与处理 K341 同样的方法,把 $M \cdot k_{ADP}^{ATP}$ 和 $M \cdot K^{ATP}$ 合并为一态,同时将 $k_{-3} = 150 \text{ s}^{-1}$ 修改为 100 s^{-1} ,当 $[ATP] = 61 \mu\text{mol/L}$ 时,假定不同的 k_{-3} 和 k_{-4} 的值,可以得到不同的 ATP 水解率.对于不同的 $[ATP]$,随机参数 r 的值也不同.计算结果如表 3、表 4.

表 3 ATP 水解率 k 与 k_{-3} 和 k_{-4} 的关系,
 $k_{-3} = 10 \text{ s}^{-1}, k_{-4} = 5 \text{ s}^{-1}$

Table 3 The variation of the steady-state rate of ATP hydrolysis k with k_{-3} and k_{-4}

| k_{-3}/s^{-1} | k_{-4}/s^{-1} | k/s^{-1} |
|------------------------|------------------------|-------------------|
| 0 | 0 | 23 |
| 10 | 5 | 20 |
| 20 | 10 | 18 |

表 4 随机参数 r 随 ATP 的变化

Table 4 The dependence of randomness parameter r on $[ATP]$. $k_{-3} = 10 \text{ s}^{-1}, k_{-4} = 5 \text{ s}^{-1}$

| $[ATP] / (\mu\text{mol/L})$ | 5 | 10 | 30 | 60 | 100 |
|-----------------------------|------|------|------|------|------|
| r | 0.99 | 0.80 | 0.57 | 0.52 | 0.51 |

水解率 k 的变化同 K341 的情况类似,与实验值 $k = 20 \text{ s}^{-1}$ 符合较好.这表明对于驱动蛋白家族中的单头马达 K341 和双头马达 K401,某些状态之间的跃迁几乎是不可逆过程,可以近似认为是单向跃迁.随机参数 r 的变化与 K341 略有不同,当 $[ATP]$ 达到饱和值时, r 约为 0.5,而 K341 在饱和 ATP 浓度下 r 约为 0.7,随着 $[ATP]$ 逐渐下降到 $k_{m,ATP}$ 值以下,随机参数 r 也逐渐上升到 r 约为 1.0,与 [17] 在不加外力时基本一致 ([17] 研究的恰是双头蛋白马达的情

况).

5 结论与展望

本文从描述随机过程的主方程出发,利用与时间有关的分子马达定向运动的三态周期跳跃模型,首次得出了几率分布 $P_x(t)$ 精确的解析表达式,由此可进一步获得马达在各个时刻的漂移速度 v 和扩散系数 D 以及描述马达随机性质的随机参数 r ,包括最初的瞬态过程.同时还得出马达到达稳态的特征时间与转换速率的关系.计算结果与实验值基本一致.

近几年来,随着光钳技术、分子遗传学方法、X 射线晶体结构及显微成像等实验方法应用于分子生物学领域,对于分子马达的结构及动力学行为的认识有了长足的进展.但是,目前关于分子马达的动力学理论还只是在对分子马达进行了大量简化的基础上,采用比较简单的物理模型对非常复杂的马达蛋白进行了初步的理论分析.因此,分子马达动力学理论的发展具有非常广阔的空间,对马达运动机制的研究还需要逐步深入,还有大量的工作要做.

参 考 文 献

[1] Goldstein L S B, Philip A V. *Rev. Cell. Dev. Biol.*, 1999, **15**: 141
 [2] Vale R D, Milligan R A. *Science*, 2000, **288**: 88
 [3] Schief W R, Howard J. *Current Opinion In Cell Biology*, 2001, **13**: 19
 [4] Rice S, Lin A W. *et al. Nature*, 1999, **402**: 778
 [5] Kikkawa M, Sablin E P, *et al. Nature*, 2001, **411**: 439
 [6] Anatoly Kolomeisky B, Widom B. *J. Stat. Phys.*, 1998, **93**: 633
 [7] Derrida B. *Stat. Phys.*, 1983, **31**: 433
 [8] Fisher M E, Kolomeriky A B. *Physica A*, 2000, **279**: 1
 [9] Qian H. *Biophys. Chem.*, 1997, **67**: 263
 [10] Qian H. *Biophys. Chem.*, 2000, **83**: 35
 [11] Julicher F, Ajdari A, Prost J. *Rev. Mod. Phys.*, 1997, **69**: 1269
 [12] Lipowsky R, Klumpp S, Nieuwenhuizen T M. *Phys. Rev. Lett.*, 2001, **87**: 108101
 [13] Fisher M E, Kolomeriky A B. *Physica A*, 1999, **274**: 241
 [14] Fisher M E, Kolomeriky A B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, **96**: 6597
 [15] Gilbert S P, Moyer M I, Johanson K A. *Biochem.*, 1998, **37**: 792
 [16] Gilbert S P, Moyer M I, Johanson K A. *Biochem.*, 1998, **37**: 800

[17] Visscher K , Mark Schnitzer J , Steven Block M. *Nature* , 1999 , **400** : 184

The Periodic Three-state Hopping Model for Molecular Motors

Feng Juan^{a, b*} , Zhuo Yizhong^{a, c, d} , Liu Fuhu^b

(*a.* China Institute of Atomic Energy , Beijing 102413 ;

b. The Physical Department of Shanxi Normal University , Linfen 041004 ;

c. Theoretical Physical Department of China Science Institute , Beijing 100080 ;

d. Nuclear Theory Center of Lanzhou Heavy Ion Accelerator State Laboratory , Lanzhou 730000)

Abstract Motivated by recent applications to experiments on molecular motors , the directed motion of molecular motors based on a periodic one-dimensional three-states hopping model is studied. The model combines the biochemical cycle of nucleotide hydrolysis with the motor's translation. An explicit solution is obtained for the probability distribution as a function of the time for any initial distribution with all the transients included , and the drift velocity v , the diffusion constant D and the randomness parameter r can also be obtained at any time from the probability distribution. Meanwhile , the characteristic time for the motor to reach steady state has been calculated. Lastly , several possible applications are proposed : the pure asymmetric case , the random symmetric case and the random asymmetric case. In the long-time limit , the drift velocity v and the diffusion constant D are obtained in terms of microscopic transition rates that are parameters in the three-state stochastic model for the pure asymmetric case. By comparison with experiments (drift velocity v and randomness parameter r versus [ATP]) , it is shown that the model presented here can rather satisfactorily explain the available data. The theoretical model provides a conceptual framework for realistic studies of molecular motor.

Key words Molecular motor , Hopping model , Probability distribution transition rate

* To whom correspondence should be addressed , E-mail : xiao-275-18@163.com