

蛋白质合成(翻译)过程的动力学模型

陈 润 生

(中国科学院生物物理研究所, 北京)

摘 要

本文应用耗散结构理论并考虑了原初受精卵细胞中位置调控因素等的影响, 给出了蛋白质合成(翻译)过程的动力学模型. 研究表明, 细胞中合成的蛋白质并非均匀分布, 而是存在一定的动力学结构, 因而可能与原初细胞分化有关.

为了说明不断地与外界进行物质和能量交换的、远离热力学平衡的生物体的有序结构的来源, Prigogine^[1,2] 提出了耗散结构理论并讨论了动力学体系耗散结构的形成. 徐京华等^[3]也曾提出 DNA 模板复制的耗散结构模型, 并得到了螺旋型结构这一有兴趣的结果. 我们的工作研究蛋白质的定态分布, 并分析了它和细胞分化的关系.

一、模型的提出

实验研究表明蛋白质合成可以概括为下图的一般模式^[4]. 其中 mRNA 为信使核糖核酸(以下用 M 表示 mRNA) 是蛋白质合成的模板. 核糖体是细胞制作蛋白质的机构. mRNA 上的一个三联体(密码子)代表一个氨基酸. 一个接着一个的核糖体把 mRNA 的密码子同带有氨基酸的 tRNA 的反密码子相配, 然后依次把氨基酸连接到生长的多肽链上. 若 mRNA 上有 s 个三联体码, 则多肽链延长至 s 肽时就自动与 mRNA 分离, 也就是释放出蛋白质(以下用 P 表示蛋白质). 所以若用 a 表示氨基酸单体, 那么 a^2 (即 $a \cdot a$)、 a^3 (即 $a \cdot a \cdot a$)、 $\dots \dots a^{s-1}$ (即 $\underbrace{a \cdot a \cdot \dots \cdot a}_{s-1 \uparrow}$) 就表示各种多肽, 而蛋白质 $P = a^s$ (即 $\underbrace{a \cdot a \cdot \dots \cdot a}_{s \uparrow}$).

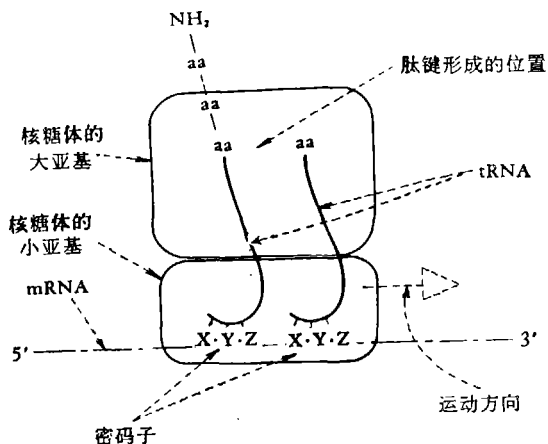


图 1 蛋白质合成的模式图

参与蛋白质合成的核糖体、tRNA 及酶系在反应过程中是不变的, 且对所有合成体系的作用相同, 因此在动力学体系中不表现出来^[5].

卵受精后到第一次卵裂之前要经过多次的蛋白质合成(其中包括酶),而这些蛋白质的合成可能受到合成体系所处位置的各种因素的影响,如:离子含量, pH, …… , 这些影响可统称为位置调控因素, 用与位置(空间坐标)有关的函数表示. 根据实验研究可以认为这些因素只影响第一个氨基酸单体与 mRNA 模板的结合速率, 而不影响以后的肽链延长.

为了简化, 我们设 20 种活化的氨基酸单体(即氨基酰 tRNA) 是相同的, 其反应常数也相同; 设蛋白质 P 合成后立即从 mRNA 上解离. 又由于核糖体是处于细胞的内质网上, 因此可不考虑模板 M 及被氨基酸结合的模板 Ma , Ma^2 , $\dots\dots Ma^{s-1}$ 的扩散效应, 也不考虑蛋白质合成中心的相互作用. 根据某些动物卵细胞中存在动物性极和植物性极的事实, 我们取位置效应是一维的. 因此当用 a , P , M , Ma , $\dots\dots Ma^{s-1}$, 分别代表氨基酸、蛋白质、mRNA 模板及被氨基酸结合的 mRNA 模板的浓度时, 蛋白质合成系统的动力学方程是:

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t}(M) = -KK_1M \cdot a \cdot z + KMa^{s-1} \cdot a \\ \frac{\partial}{\partial t}(Ma) = KK_1M \cdot a \cdot z - KMa \cdot a \\ \frac{\partial}{\partial t}(Ma^2) = +KMa \cdot a - KMa^2 \cdot a \\ \vdots \\ \frac{\partial}{\partial t}(Ma^{s-1}) = KMa^{s-2} \cdot a - KMa^{s-1} \cdot a \\ \frac{\partial a}{\partial t} = -K \sum_{i=1}^{s-1} (Ma^i \cdot a) - KK_1M \cdot a \cdot z + D_a \nabla^2 a \\ \frac{\partial P}{\partial t} = KMa^{s-1} \cdot a + D_p \nabla^2 P \end{cases} \quad (1)$$

其中 D_a 和 D_p 分别是氨基酸和蛋白质的扩散系数, 它们是与坐标无关的常数; K 为反应速率常数; K_1 为位置效应因子; ∇^2 为拉普拉斯算符.

将 (1) 式的所有模板方程合并, 得到:

$$\frac{\partial}{\partial t} \left[\sum_i Ma^i \right] = 0. \quad (2)$$

(2) 式表明在我们讨论的系统中, 所有模板(不论是否结合有氨基酸)的量守恒. 故设模板总量为 R , 有:

$$\sum_{i=0}^{s-1} Ma^i = R. \quad (3)$$

又设各种大分子的中间产物的量相等, 即:

$$M = Ma = Ma^2 = \dots\dots = Ma^{s-1} = \frac{1}{s} R, \quad (4)$$

应用 (2), (3) 和 (4) 式, 则 (1) 式可化为:

$$\begin{cases} \sum_{i=0}^{s-1} Ma^i = R, \\ \frac{\partial a}{\partial t} = -KR \cdot a + \frac{KR}{s} \cdot a - \frac{KK_1R}{s} \cdot a \cdot z + D_a \nabla^2 a, \\ \frac{\partial P}{\partial t} = \frac{K}{s} R \cdot a + D_p \nabla^2 P. \end{cases} \quad (5)$$

方程组 (5) 描述了翻译水平上蛋白质合成的特征.

二、定态空间结构

原初受精卵细胞中蛋白质(包括酶)定态的空间分布, 对于通过细胞分裂而引起的进一步的形态分化是重要的. 下面将研究这一结构.

设定态时 $a = a_f$, $P = P_f$, 则由 (5) 式可得出定态方程 (6) 式为:

$$\begin{cases} 0 = -KR \cdot a_f + \frac{KR}{s} \cdot a_f - \frac{KK_1R}{s} \cdot a_f \cdot z + D_a \nabla^2 a_f, \\ 0 = \frac{K}{s} R \cdot a_f + D_p \nabla^2 P_f. \end{cases} \quad (6.1)$$

$$(6.2)$$

我们考虑反应是在每边长为 u 的正方体中进行的. 根据受精卵细胞的养分供应情况, 相应的边界条件取 Dirichlet 条件, 具体为:

$$\begin{cases} a_f|_{x=0} = a_f|_{x=u} = a_f|_{y=0} = a_f|_{y=u} = a_f|_{z=0} = 0; a_f|_{x=u} = \rho \sin x \sin y; \\ P_f|_{z=0} = 0, \rho \text{ 为常数.} \end{cases} \quad (7)$$

令 $-\frac{KK_1R}{D_a \cdot s} = \beta$; $-\frac{KR}{D_a} \left[\frac{s-1}{s} \right] = \gamma$, 则 (6.1) 式变为:

$$\nabla^2 a_f + \beta \cdot z \cdot a_f + \gamma \cdot a_f = 0. \quad (8)$$

用分离变量法, 设 $a_f = a_{fX}(x) a_{fY}(y) a_{fZ}(z)$, 则 (8) 式分离为:

$$\begin{cases} \frac{d^2}{dx^2} a_{fX}(x) + \lambda a_{fX}(x) = 0, \lambda, \mu \text{ 为常数,} \\ \frac{d^2}{dy^2} a_{fY}(y) + \mu a_{fY}(y) = 0, \\ \frac{d^2}{dz^2} a_{fZ}(z) + \beta \cdot z a_{fZ}(z) + (\gamma - \lambda - \mu) a_{fZ}(z) = 0. \end{cases} \quad (9)$$

由 (7) 式相应的边界条件分离为:

$$\begin{cases} a_{fX}(x)|_{x=0} = 0, & a_{fX}(x)|_{x=u} = 0, \\ a_{fY}(y)|_{y=0} = 0, & a_{fY}(y)|_{y=u} = 0, \\ a_{fZ}(z)|_{z=0} = 0, & a_{fZ}(z)|_{z=u} = \rho. \end{cases} \quad (10)$$

从 (9), (10) 两式不难解出 $a_{fX}(x)$ 和 $a_{fY}(y)$, 很显然它们具有分立定态, 但由于氨基酸不会出现负浓度, 因此得到既满足边界条件又有物理意义的解为:

$$a_{fX}(x) = B \sin \frac{\pi}{u} x, \quad \lambda = \frac{\pi^2}{u^2}, \quad B \text{ 为常数,} \quad (11)$$

$$a_{fY}(y) = C \sin \frac{\pi}{u} y, \quad \mu = \frac{\pi^2}{u^2}, \quad C \text{ 为常数.} \quad (12)$$

对于方程:

$$\begin{cases} \frac{d^2}{dz^2} a_{fZ}(z) + \beta \cdot z \cdot a_{fZ}(z) + (\gamma - \lambda - \mu) a_{fZ}(z) = 0, \\ a_{fZ}(z)|_{z=0} = 0, \quad a_{fZ}(z)|_{z=u} = \rho. \end{cases} \quad (13)$$

由于在整个反应区域中 $(\beta \cdot z + \gamma - \lambda - \mu)$ 都是解析的, 所以它有满足边值条件的解, 存在且唯一. 采用级数解法, 令解具有形式为: $a_{iz}(z) = \sum_{\kappa=0}^{\infty} C_{\kappa} z^{\kappa}$, 将其代入 (13) 式中, 并收集 z^{κ} 的同次幂系数, 必有:

$$\sum_{\kappa=0}^{\infty} z^{\kappa} \{ (\kappa+1)(\kappa+2)C_{\kappa+2} + \beta C_{\kappa+1} + (\gamma - \lambda - \mu)C_{\kappa} \} = 0. \quad (14)$$

由 (14) 式立即可得出系数循环公式为:

$$C_{\kappa+2} = - \frac{\beta C_{\kappa+1} + (\gamma - \lambda - \mu)C_{\kappa}}{(\kappa+1)(\kappa+2)}. \quad (15)$$

分别令 $C_0 = 0, C_1 = 1$ 及 $C_0 = 1, C_1 = 0$ 可以得到 $a_{iz}(z)$ 的两个特解, 由于它们是线性无关的, 通解为其线性组合. 使用边界条件可知 $a_{iz}(z)$ 不会是无穷级数, 只能是多项式. 若其共有 κ' 项, 则

$$a_{iz}(z) = \sum_{\kappa=0}^{\kappa'} C_{\kappa} z^{\kappa} = z - \frac{\gamma - \lambda - \mu}{6} z^3 - \frac{\beta}{12} z^4 - \dots - C_{\kappa'} z^{\kappa'}. \quad (16)$$

综合 (11), (12), (16) 式, 得到满足边界条件, 且具有物理意义的解 $a_i(x, y, z)$ 为:

$$a_i(x, y, z) = \sin \frac{\pi}{u} x \cdot \sin \frac{\pi}{u} y \cdot \left[z - \frac{\gamma - \lambda - \mu}{6} z^3 - \frac{\beta}{12} z^4 - \dots - C_{\kappa'} z^{\kappa'} \right],$$

其中

$$\lambda = \frac{\pi^2}{u^2}, \quad \mu = \frac{\pi^2}{u^2}, \quad \gamma = - \frac{KR}{D_a} \left[\frac{s-1}{s} \right], \quad \beta = - \frac{KK_1 R}{D_a \cdot s}. \quad (17)$$

(17) 式代表氨基酸单体的定态空间结构. 若取^[5]:

$$u: 1 \text{ 毫米}; \quad \rho: 30 \text{ mM}; \quad D_p: D_{p,0,w}^p = 1.0 \times 10^{-4} \text{ 毫米}^2 \cdot \text{秒}^{-1};$$

$$s: 100; \quad R: 1.0 \times 10^{-2} \text{ mM}; \quad D_a: D_{a,0,w}^a = 1.0 \times 10^{-3} \text{ 毫米}^2 \cdot \text{秒}^{-1};$$

$$K: 1.0 \text{ m M}^{-1} \text{ 秒}^{-1}; \quad K_1: 100 \text{ 毫米}^{-1};$$

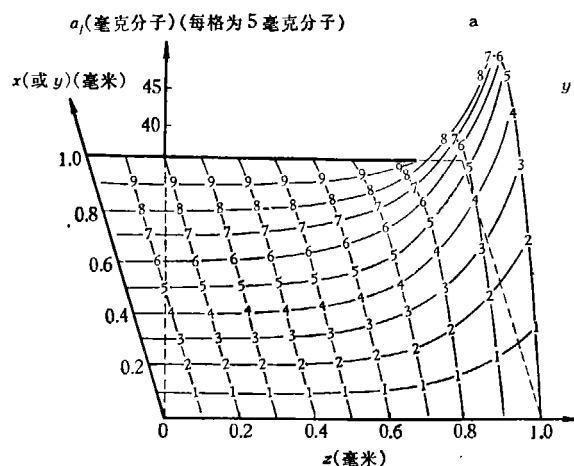


图 2a 氨基酸单体定态结构 (x - z 剖面;
 $y = 1$ 毫米或 y - z 剖面; $x = 1$ 毫米)

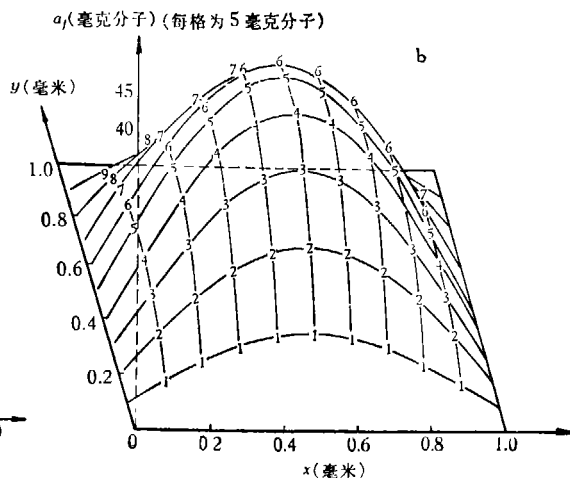
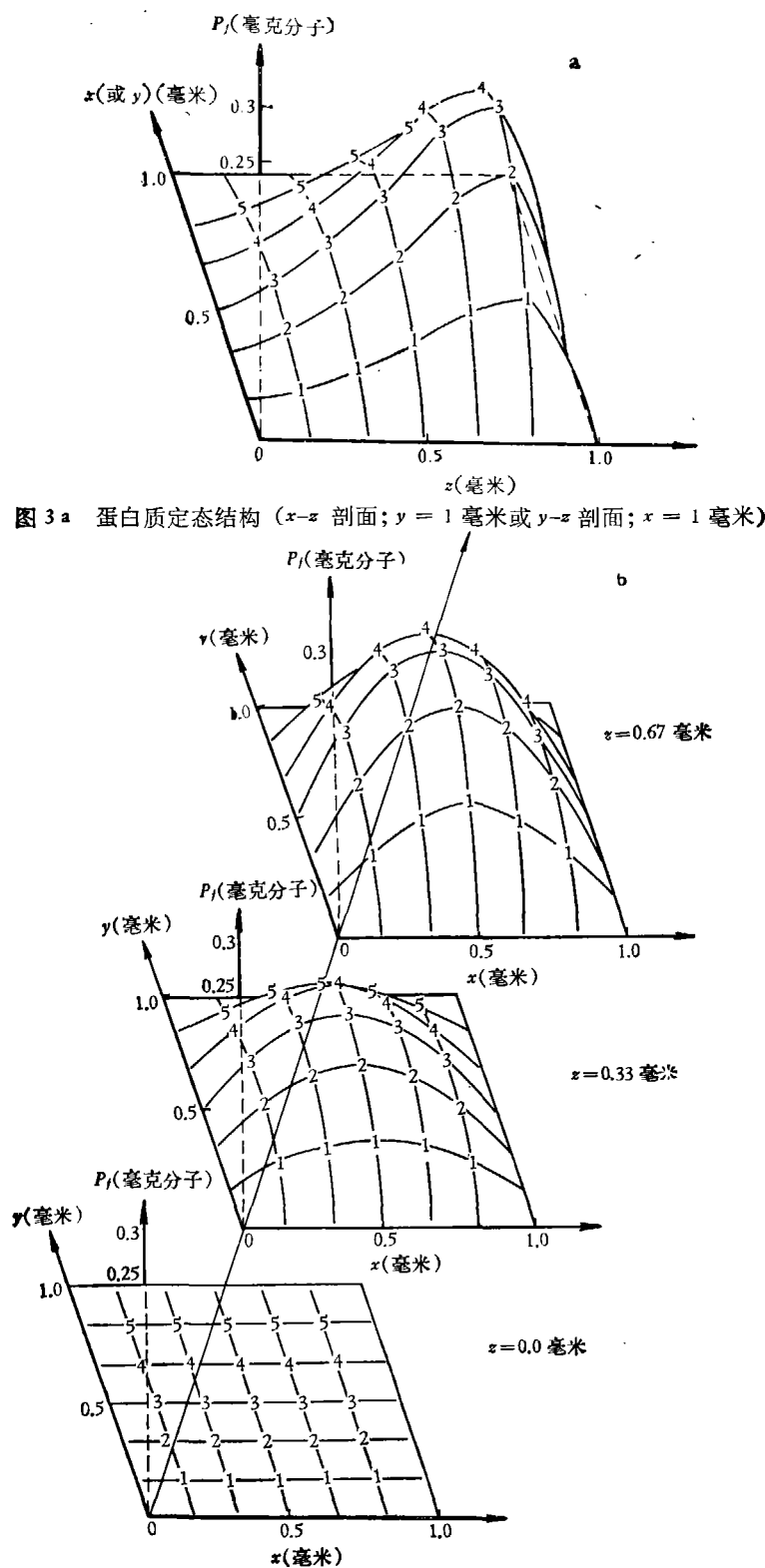


图 2b 氨基酸单体定态结构
(x - y 剖面; $z = 1$ 毫米)

图 3 b 蛋白质静态结构 (x - y 剖面)

则 (17) 式变为:

$$a_f(x, y, z) = \sin \pi x \sin \pi y [z + 5.0z^3 + 0.83z^4 + 7.5z^5 + 2.5z^6 + 5.6z^7 + 2.7z^8 + 2.7z^9 + 1.5z^{10}]. \quad (18)$$

由 (18) 式可以得到氨基酸单体的定态空间结构如图 2 a, b.

下面我们再进一步求解蛋白质的定态空间结构. 令: $\frac{KR}{sD_p} = \delta$, 则由 (6.2) 式有:

$$\nabla^2 P_f = -\delta a_f,$$

其中 a_f 为 (17) 式或 (18) 式, 边界条件为:

$$P_f^x = 0. \quad (19)$$

(19) 式为泊松方程, 求解这一方程可归结为找该方程的一个特解. 体位势:

$$P_f^p(x_0, y_0, z_0) = -\frac{\delta}{4\pi} \iiint_Q \frac{a_f(x, y, z)}{\sqrt{(x-x_0)^2 + (y-y_0)^2 + (z-z_0)^2}} dQ(x, y, z). \quad (20)$$

在体积区域 Q 中就是方程 (19) 的一个特解. 由 (20) 式就可得到 $P_f(x, y, z)$ 的积分表达式.

为了得到蛋白质定态结构的直观图象, 对 (19) 式我们使用有限差分方法进行数值计算. 在三维空间用 7 点差分格式^[6]. 所得的大型稀疏对称正定线性代数方程采取变带宽的存储方式. 解得 $P_f(x, y, z)$ 的三维结构的剖面显示于图 3 a, b.

综上所述我们从理论上证明了:

在翻译过程中, 在 mRNA 模板系统上合成的蛋白质不是均匀地分布在细胞中的, 而是有特定的空间结构. 这种结构会因为位置调控因素的影响而具有空间的不对称性质. 在一维调控因素的影响下, 这种空间不对称性显示为该维与其它二维间的差异. 因此这种在原初受精卵细胞中蛋白质分布的差异, 可能成为以后细胞分化的条件.

三、定态结构的稳定性

为了研究定态结构的稳定性, 我们在定态给系统以扰动为:

$$a = a_f + \Delta a, \quad P = P_f + \Delta P.$$

通过 (5), (6) 式可以求出扰动方程为:

$$\begin{cases} \frac{\partial \Delta a}{\partial t} = \left[-KR \left(\frac{s-1}{s} \right) - z \frac{KK_1 R}{s} \right] \Delta a + D_a \nabla^2 \Delta a, \\ \frac{\partial \Delta P}{\partial t} = \frac{KR}{s} \Delta a + D_p \nabla^2 \Delta P. \end{cases} \quad (21)$$

其一次近似的特征方程为:

$$\begin{vmatrix} -\left[KR \left(\frac{s-1}{s} \right) + z \frac{KK_1 R}{s} - \lambda' \right] & 0 \\ \frac{KR}{s} & -\lambda' \end{vmatrix} = 0. \quad (22)$$

由于方程 (22) 有一个实部为零的根, 属于临界情况, 需要使用 Lyapounov 的直接方法.

若选取 $G = (\Delta a)^2 + (\Delta P)^2$, 为 Lyapounov 函数. 则 G 满足在点 (a_f, P_f) 的邻域: $(\Delta a)^2 + (\Delta P)^2 < \delta^2$ (δ 足够小) 内, 有 $G(0, 0) = 0$, $G(\Delta a, \Delta P) > 0$, 且有 $(\Delta a)^2 + (\Delta P)^2 \approx 0$. 利用 (21) 式, 我们计算:

$$\begin{aligned} \frac{dG}{dt} &= \frac{\partial G}{\partial \Delta a} \frac{d\Delta a}{dt} + \frac{\partial G}{\partial \Delta P} \frac{d\Delta P}{dt} \\ &= 2\Delta a \left\{ - \left[KR \left(\frac{s-1}{s} \right) + z \frac{KK_1R}{s} \right] \Delta a + D_a \nabla^2 \Delta a \right\} + 2\Delta P \left[\frac{KR}{s} \Delta a + D_p \nabla^2 \Delta P \right]. \quad (23) \end{aligned}$$

由于 $D_p \ll D_a$, 所以我们忽略大分子扩散项, 并近似地取 $\Delta P \frac{KR}{s} \Delta a$ 等于 $\frac{KR}{s} (\Delta a)^2$, 则 (23)

式变为:

$$\frac{dG}{dt} = -2 \left\{ \left[KR \left(\frac{s-2}{s} \right) + z \frac{KK_1R}{s} \right] (\Delta a)^2 - D_a \Delta a \nabla^2 \Delta a \right\}. \quad (24)$$

当 $\frac{dG}{dt} \leq 0$ 时, 定态是稳定的, 也就是当:

$$-2 \left\{ \left[KR \left(\frac{s-2}{s} \right) + z \frac{KK_1R}{s} \right] (\Delta a)^2 - D_a \Delta a \nabla^2 \Delta a \right\} \leq 0$$

时定态是稳定的. 按照物理含义 K, K_1, z, R, s 均为正值, 且 s 一般均大于 2, 所以

$$-2 \left[KR \left(\frac{s-2}{s} \right) + z \frac{KK_1R}{s} \right] (\Delta a)^2$$

这一项恒为负值, 因此当 Δa 的扩散项 $D_a \nabla^2 \Delta a$ 小时, $D_a \Delta a \nabla^2 \Delta a$ 就很可能不大于

$$\left[KR \left(\frac{s-2}{s} \right) + z \frac{KK_1R}{s} \right] (\Delta a)^2,$$

此时定态是稳定的. 这在生理状况下是可能的. 进一步的讨论有待以后研究.

以上我们研究了翻译水平上的动力学系统, 这里没有涉及 mRNA 模板自身的代谢以及 DNA 在复制、转录水平上的调控作用. 研究结果给出了蛋白质分布的定态空间结构, 并指出了这一结构可能与进一步的细胞分化有关. 文中也研究了结构的稳定性. 当然模型还是粗糙的, 比之实际的蛋白质合成系统显得过于简单, 有待于进一步的改善.

本工作得到徐京华教授的指教和丁达夫同志的帮助, 作者深表感谢!

参 考 文 献

- [1] Nicolis, G. & Prigogine, I., *Self-Organization in Nonequilibrium Systems*, John Wiley & Sons, N. Y. 1977, 339—352.
- [2] Glansdorff, P. & Prigogine, I., *Thermodynamics of Structure, Stability and Fluctuations*, Wiley-Interscience, N. Y., 1971, 1—15.
- [3] Xu Jin-hua (徐京华) & Ding Da-fu (丁达夫), *Scientia Sinica*, 1979, 12: 1208—1218.
- [4] Smith, A. E., *Protein Biosynthesis*, John Wiley & Sons, N. Y., 1976, 21—50.
- [5] Smith, M. H., et al., *CRC Handbook of Biochemistry, Selected Data for Molecular Biology*, second edition, CRC Press, Ohio, 1970, C3—C35.
- [6] Chandra, R., et al., *Advances in Computer Methods for Partial Differential Equations—II*, IMACS (AICA), N. J. U. S. A., 1977, 13—19.