



论文

蛋白质光折叠和量子折叠理论

罗辽复

内蒙古大学物理学院, 呼和浩特 010021

收稿日期: 2011-12-12; 接受日期: 2012-03-28

国家自然科学基金(批准号: 202015 和 205015)资助项目

摘要 从蛋白质的量子折叠理论出发, 用场论方法研究了蛋白质光折叠过程(伴随光吸收或发射的蛋白质折叠和光与折叠蛋白质的非弹性散射). 把蛋白质光折叠和通常的无辐射的蛋白质折叠比较, 证明在跃迁几率(折叠速率)中存在相同的因子(热平均振动波函数重叠积分). 由此得到进一步的理论结果: (i) 蛋白质的受激光折叠速率和光蛋白质共振拉曼散射截面的温度依赖和普通蛋白质折叠的温度依赖相同; (ii) 蛋白质光折叠中的电子跃迁谱线扩展成包含大量振动谱线的电子-构象谱带, 其中每一振动谱线的宽度已被大大缩减. 以上两方面的实验检验将能证明蛋白质的构象间存在量子隧道和量子跃迁, 证明蛋白质折叠具有构象-电子系统的量子运动特性, 从而说明从量子观点才能完整解释蛋白质折叠动力学规律.

关键词

蛋白质折叠动力学

蛋白质光折叠

构象变化

量子跃迁

蛋白质是包含几千个原子的庞大微观系统, 其动力学应遵守量子力学原理. 现有关于蛋白质折叠的信息学研究虽已取得了巨大成功, 但主要解决的是: 如何从序列到结构再到功能, 没有回答折叠的动力学问题. 而建立在经典力学基础上的分子动力学模拟在研究折叠机理时存在一些基本性矛盾, 例如, 难以解释为何蛋白质折叠速率如此之快的“Levinthal 佯谬”, 难以解释速率的温度依赖中的非 Arrhenius 行为. 鉴于此, 作为一种新的尝试, 本实验室提出了蛋白质折叠是量子跃迁的观点及相应理论^[1-3]. 作为一个多原子系统, 蛋白质的空间构型完全决定于键长、键角和扭角三类微观变数, 其中扭角是最易变化的, 生理温度的热能就足以改变它. 因此, 可以把扭角看做决定蛋白质构象的主要变数. 扭转运动的另一重要特点是扭转势一般包含几个极小值, 在每一极小值邻近可定义一个构象态^[1], 发生于各构象态间的量子跃迁是蛋白质构象变化的基础. 在构象变化中, 需

考虑各对接触残基间多肽链(包括主链和侧链)上的全部扭转模式, 量子折叠理论强调了扭角合作跃迁的概念. 早在 20 世纪 70 年代, 人们就注意到生命系统中的合作性(如强激发纵电模的玻色凝聚)^[4], 蛋白质折叠的合作性也在随后的文献中被论证过^[5]. 这些工作从非线性动力学和热力学的角度揭示了生命系统或蛋白质折叠中可能存在合作性. 另一方面, 人们发现接触序是一个描写和计算折叠速率的重要参量^[6]. 最近, 在蛋白质构象变化的统计分析中已能较直接地显示二面角(扭角)跃迁, 发现约 82% 的多肽链中存在合作的二面角跃迁^[7]. 基于上述工作, 提出了量子折叠理论, 并用来研究无辐射的蛋白质折叠. 它能自然地解决折叠速率问题——Levinthal 佯谬^[8]; 特别地, 它能成功解释速率的非 Arrhenius 温度依赖性^[3].

为了更深刻地揭示蛋白质折叠的物理本质和清楚地证明折叠机制的量子特性, 本文将研究蛋白质光折叠过程——包括蛋白质折叠中的光子发射或吸

收过程, 以及光子-蛋白质的共振拉曼散射. 尽管对蛋白质荧光现象的研究已有很长的历史, 荧光蛋白已被广泛用作观察基因和蛋白质表达的标识物^[9], 荧光技术也已作为一种研究蛋白质折叠和蛋白质相互作用动力学的实验工具被发展起来^[10], 但由于荧光机制的复杂性及较为流行的对蛋白质折叠的过分经典的理解, 尚未见到从物理原理出发的蛋白质光折叠的定量理论. 事实上, 蛋白质折叠中的光发射和吸收以及光和蛋白质的非弹性散射, 作为一类电磁过程, 完全可用量子电动力学进行精确描述. 由于发射吸收光子的电子跃迁和反映蛋白质结构变化的构象跃迁相耦合, 多肽链的构象变化是决定光子发射吸收率(或截面)的重要因子. 本文将依据量子电动力学对光折叠过程的速率和截面进行第一原理计算, 所导出的定量结果将提供蛋白质量子折叠理论的若干独立的检验点, 对这些理论预言的实验检验将能给出蛋白折叠和光折叠的量子特性的更有力的证据.

1 理论方法: 从量子折叠理论导出蛋白质光折叠

1.1 蛋白质折叠和光折叠的哈密顿量

从微观角度看, 蛋白质是构象(主要用扭角坐标 $\theta = \{\theta_j\}$ 描述)-电子(用前沿电子坐标 x 描述)系统. 蛋白质折叠可用哈密顿量 $H_1\left(\theta, \frac{\partial}{\partial \theta}\right) + H_2(\theta, x, \nabla)$ 描述. 在绝热近似下系统的波函数表示为^[11]:

$$M(\theta, x) = \psi(\theta)\varphi(x, \theta), \quad (1)$$

两因子分别满足方程:

$$H_2(\theta, x, \nabla)\varphi_\alpha(x, \theta) = \varepsilon^\alpha(\theta)\varphi_\alpha(x, \theta), \quad (2)$$

$$\left\{H_1\left(\theta, \frac{\partial}{\partial \theta}\right) + \varepsilon^\alpha(\theta)\right\}\psi_{k\alpha}(\theta) = E_{k\alpha}\psi_{k\alpha}(\theta), \quad (3)$$

此处, 角标 α 是电子态量子数, (k, n) 分别是构象和振动态量子数. 哈密顿量 $H_1\left(\theta, \frac{\partial}{\partial \theta}\right)$ 包括动能项

$$\sum \left(-\frac{\hbar^2}{2I_j} \frac{\partial^2}{\partial \theta_j^2} \right) (I_j \text{ 是第 } j \text{ 个扭转模的转动惯量}) \text{ 和扭转}$$

势能项. 扭转势一般相对每一 θ_i 具有几个极小值, 在极小值邻近势可近似表示为谐振子型. 尽管在对称势中波函数是非局域的, 但已经证明, 势的微小不对

称性就能导致波函数的强局域化^[1]. 局域构象态用量子数 k 表示. 由于绝热近似波函数不是哈密顿量 $H_1 + H_2$ 的严格本征态, $H_1 + H_2$ 的非对角元将产生绝热态间的跃迁. 正是这个跃迁, 解释了蛋白质无辐射折叠的动力学机制^[1].

H_2 包含电子动能项(电子坐标的导数项), 由哈密顿量 $H_1 + H_2$ 的规范不变性可导出电磁作用:

$$H_{\text{EM}} = H_1^{(\text{EM})} + H_2^{(\text{EM})}, \quad (4)$$

$$H_1^{(\text{EM})} = -\frac{e}{mc} \sum_{k\lambda} \frac{\hbar}{\sqrt{2\omega_k V_0}} (c_{k\lambda} + c_{k\lambda}^+) \boldsymbol{\varepsilon}_{k\lambda} \cdot (-i\nabla), \quad (5)$$

$$H_2^{(\text{EM})} = \frac{e^2}{4mc^2 V_0} \sum_{k\lambda} \sum_{k'\lambda'} \frac{\boldsymbol{\varepsilon}_{k\lambda} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k'\lambda'}}{\sqrt{\omega_k \omega_{k'}}} (c_{k\lambda}^+ c_{k'\lambda'}^+ + c_{k\lambda}^+ c_{k'\lambda'} + c_{k\lambda} c_{k'\lambda'} + c_{k\lambda} c_{k'\lambda'}^+), \quad (6)$$

这里, m 是电子质量, $c_{k\lambda}$ 和 $c_{k\lambda}^+$ 分别为波矢 k 频率 ω_k 极化 $\boldsymbol{\varepsilon}_{k\lambda}$ 的光子的湮灭产生算符, V_0 为归一化体积. 将电磁作用看做微扰, 考虑 $H_1^{(\text{EM})}$ 至二阶, $H_2^{(\text{EM})}$ 至一阶, 计算三型蛋白质光折叠过程: 伴随蛋白质折叠的单光子受激发射和吸收. 蛋白质折叠中的自发光子辐射和光子蛋白质共振拉曼散射. 全部计算依据量子电动力学. 为简化记号, 取 $\hbar$ (普兰克常数) $=c$ (光速) $=1$ 的单位制, 只在最后计算结果中写出.

1.2 蛋白质折叠中的光子受激发射和吸收

先讨论单光子吸收. 令始态 $|i\rangle = |k\alpha, v_{k\lambda}\rangle$, 这里, $|k\alpha\rangle \sim M_{k\alpha}(\theta, x) = \psi_{k\alpha}(\theta)\varphi_\alpha(x, \theta)$, $v_{k\lambda}$ 表示波矢 k 极化 $\boldsymbol{\varepsilon}_{k\lambda}$ 的光子数. 对于多扭角情形, $\theta = (\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_N)$, $\psi_{k\alpha}(\theta)$ 是单扭角函数的乘积. 类似地, 末态 $|f\rangle = |k'n'\alpha', v_{k'\lambda'} - 1\rangle$, $|k'n'\alpha'\rangle \sim M_{k'n'\alpha'}(\theta, x) = \psi_{k'n'\alpha'}(\theta)\varphi_{\alpha'}(x, \theta)$. 上述过程可用反应方程: $v_{k\lambda} \text{ photons} + \text{protein in}(k\alpha) \rightarrow (v_{k\lambda} - 1) \text{ photons} + \text{protein in}(k'n'\alpha')$ 表示, 即 $v_{k\lambda}$ 个光子和 $(k\alpha)$ 态蛋白质相互作用转变为 $(v_{k\lambda} - 1)$ 个光子和 $(k'n'\alpha')$ 态蛋白质. 利用哈密顿量(方程(5))即可得出:

$$\begin{aligned} \langle f | H_1^{(\text{EM})} | i \rangle &= -\frac{e}{m} \frac{\sqrt{v_{k\lambda}}}{\sqrt{2\omega_k V_0}} \mathbf{P}_{k'n'\alpha'; k\alpha} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k\lambda} \\ &= -\frac{e}{m} \sqrt{\frac{v_{k\lambda}}{2\omega_k V_0}} \mathbf{P}_{\alpha'\alpha} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k\lambda} \int \psi_{k'n'\alpha'}^+(\theta) \psi_{k\alpha}(\theta) d\theta \end{aligned} \quad (7)$$

此处,

$$\begin{aligned} P_{k'n'\alpha';k\alpha} &= \int M_{k'n'\alpha'}^+(\theta, x)(-i\hbar\nabla)M_{k\alpha}(\theta, x)d\theta dx \\ &= \int \psi_{k'n'\alpha'}^+(\theta)\psi_{k\alpha}(\theta)d\theta \int \varphi_{\alpha'}^+(x, \theta_0)(-i\hbar\nabla)\varphi_{\alpha}(x, \theta_0)dx \\ &= P_{\alpha'\alpha} \int \psi_{k'n'\alpha'}^+(\theta)\psi_{k\alpha}(\theta)d\theta, \end{aligned} \quad (8)$$

$P_{\alpha'\alpha}$ 为电子动量矩阵元. 在方程(8)的推导中使用了康登 (Condon) 近似, 设矩阵元 $\int \varphi_{\alpha'}^+(x, \theta)(-i\hbar\nabla)\varphi_{\alpha}(x, \theta)dx$ 不依赖 θ . 计算振动波函数的重叠积分 $\int \psi_{k'n'\alpha'}^+(\theta)\psi_{k\alpha}(\theta)d\theta$ 时可采用扭转势的谐振子近似^[1]. 注意, 由于 $\alpha' \neq \alpha$, 波函数 $\psi_{k\alpha}(\theta)$ 和 $\psi_{k'n'\alpha'}(\theta)$ 不正交, 重叠积分即使在构象不变情况下 ($k'=k$) 仍存在. 对始振动态热平均, 并对末振动态求和, 得到光子吸收率:

$$W_a = \frac{\pi e^2}{m^2 V_0} \frac{V_{k\lambda}}{\omega' \omega_k} |P_{\alpha'\alpha} \cdot \epsilon_{k\lambda}|^2 I_V, \quad (9)$$

$$I_V = \sum_n \left| \int \psi_{k'n'\alpha'}^+(\theta)\psi_{k\alpha}(\theta)d\theta \right|^2 B(n, T) = \sum_{\{p_j\}} \prod_j I_{Vj}, \quad (10)$$

$$I_{Vj} = \exp\{-Q_j(2\bar{n}_j + 1)\} \left(\frac{\bar{n}_j + 1}{\bar{n}_j} \right)^{p_j/2} J_{p_j}(2Q_j \sqrt{\bar{n}_j(\bar{n}_j + 1)}), \quad (11)$$

(11)式中:

$$\bar{n}_j = (e^{\beta\hbar\omega_j} - 1)^{-1} \left(\beta = \frac{1}{k_B T} \right), \quad (12)$$

$$Q_j = I_j \omega_j (\delta\theta_j)^2 / 2\hbar, \quad (13)$$

$$p_j = \frac{\delta E_j}{\hbar \omega_j}. \quad (14)$$

$B(n, T)$ 是热平均的波茨曼因子, $\omega_j(\omega'_j)$ 为始态(末态)第 j 个谐振子扭转势频率参量, δE_j 为始末态能隙(始态第 j 个谐振子势极小值减去相应末态值), $\delta\theta_j$ 为扭转势角位移值(始态第 j 个谐振子势极小值角坐标减去相应末态角坐标). p_j 为扭转模 j 的始末态振动量子数的净变化, 在(10)式最后一行求和中, p_j 满足

$$\sum_j p_j = p. \quad (15)$$

I_V 被称为热平均重叠积分(TAOI). 利用贝塞尔函数的渐近表示^[11]:

$$e^{-z} J_p(z) = (2\pi z)^{-1/2} \exp(-p^2/2z) \text{ for } z \gg 1. \quad (16)$$

可对 I_{Vj} 进行简化, 最后得到:

$$I_V = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp\left(\frac{\Delta G}{2k_B T}\right) \left(\sum_j Z_j\right)^{-1/2} \exp\left(-\frac{(\Delta G)^2}{2(\hbar\bar{\omega})^2 \sum_j Z_j}\right), \quad (17)$$

这里,

$$Z_j = (\delta\theta_j^2) \frac{k_B T}{\hbar^2} I_j, \quad (18)$$

$$\Delta G = \Delta E + \sum_j k_B T \ln \frac{\omega_j}{\omega'_j}, \quad (19)$$

$$\Delta E = \sum_j \delta E_j, \quad (20)$$

$\bar{\omega}$ 为始态扭转势频率参量 ω_j 的均值. 考虑到始末态扭转频率的差别, $\omega_j \neq \omega'_j$, 已在计算的最后结果, 即方程(17)中用自由能(减少量) ΔG 代替原来的能隙 ΔE ^[1]. I_V 是 ω_j (或其平均 $\bar{\omega}$), ω'_j (或其平均 $\bar{\omega}'$), $(\delta\theta_j)^2$ (或其平均 $(\delta\theta)^2$) 和 δE_j (或其和 ΔE) 的函数. 注意, 简化表达式(17)是在 $z_j \gg 1$ 的条件下导出. 对于有构象变化 ($k' \neq k$) 的光折叠, 此条件自然满足. 单光子吸收截面可由(9)式得到:

$$\sigma_a = \frac{e^2}{\hbar c} \frac{\pi}{\omega' \omega_k} \frac{|P_{\alpha'\alpha} \cdot \epsilon_{k\lambda}|^2}{m^2} I_V(\bar{\omega}, \bar{\omega}', \delta\theta, \Delta E). \quad (21)$$

对应吸收率记为 W_a , 可与无辐射折叠率^[1]

$$k_f = \frac{2\pi}{\hbar^2 \bar{\omega}'} I_E I_V(\bar{\omega}^{pf}, \bar{\omega}'^{pf}, \delta\theta^{pf}, \Delta E^{pf}), \quad (22)$$

进行比较. 无辐射折叠率(22)式中, I_V 同样由(10)式定义并有同样的简化表示式(17). 电子波函数的矩阵元 I_E 的表示式为:

$$I_E = \frac{\hbar^4}{4} \left(\sum_j \frac{a_j}{I_j} \right)^2 = \frac{\hbar^4 A}{4 I_0^2}, \quad a_j = \langle l_j^2 \rangle, \quad A = \left(\sum_j a_j \right)^2, \quad (23)$$

I_0 为平均惯性矩, l_j 为电子波函数 $\varphi_{\alpha}(x, \theta)$ 的磁量子数. 通过比较得到,

$$\frac{W_a}{k_f} = 2 \frac{e^2 / (\hbar c)}{\hbar^2 m^2 \omega_k} \frac{I_0^2}{A} |P_{\alpha'\alpha} \cdot \epsilon_{k\lambda}|^2 \frac{I_V(\bar{\omega}, \bar{\omega}', \delta\theta, \Delta E)}{I_V(\bar{\omega}^{pf}, \bar{\omega}'^{pf}, \delta\theta^{pf}, \Delta E^{pf})} F, \quad (24)$$

这里, $F = \frac{c V_{k\lambda}}{V_0}$ 为光折叠中入射光子通量. 设

$$\omega_k \sim 2\pi \times 10^{15}, \quad I_0 \sim 10^{-37}, \quad \left(\frac{P}{mc} \right)^2 \sim 10^{-5},$$

$$A \sim 10^{-10^4} \text{ (CGS 单位制)},$$

及 $I_V(\bar{\omega}, \bar{\omega}', \delta\theta, \Delta E) = I_V(\bar{\omega}^{pf}, \bar{\omega}'^{pf}, \delta\theta^{pf}, \Delta E^{pf})$, 立即得到, $\frac{W_a}{k_f} \approx (10^{-23} - 10^{-26})F$. 故当光子通量足够大时,

$F > 10^{23} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ 单光子吸收率可和通常的无辐射蛋白质折叠率相比拟.

双光子和多光子吸收率或吸收截面可依据相同方法由二阶和高阶微扰求得. 它们同样包含 TAOI 因子 I_V . 对于单光子受激发射, $\nu_{k\lambda}$ 个光子和 $(kn\alpha)$ 态蛋白质相互作用转变为 $(\nu_{k\lambda} + 1)$ 个光子和 $(k'n'\alpha')$ 态蛋白质:

$\nu_{k\lambda}$ photons + protein in $(kn\alpha) \rightarrow (\nu_{k\lambda} + 1)$ photons + protein in $(k'n'\alpha')$. 令 $|i\rangle = |kn\alpha, \nu_{k\lambda}\rangle$, $|f\rangle = |k'n'\alpha', \nu_{k\lambda} + 1\rangle$. 通过计算矩阵元 $\langle i | H_1^{(EM)} | f \rangle$, 即可得到单光子受激发射截面:

$$\sigma_e = \frac{\pi e^2}{\hbar c m^2 \omega_k} \frac{(\nu_{k\lambda} + 1)}{\nu_{k\lambda}} |\mathbf{P}_{\alpha'\alpha} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k\lambda}|^2 I_V \quad (\nu_{k\lambda} \geq 1). \quad (25)$$

双光子和多光子受激发射截面可依据相同方法由二阶和高阶微扰求得, 结果中都包含 TAOI 因子 I_V .

1.3 蛋白质折叠中的自发发射和光折叠的谱结构

依据相同的微扰途径, 在上述受激发射的推导中令始态光子数 $\nu_{k\lambda} = 0$, 即可求得单光子自发发射率. 从始态 $|i\rangle = |kn\alpha\rangle$ 到具有 $\nu_{k\lambda}$ 个光子的终态 $|f\rangle = |k'n'\alpha', \nu_{k\lambda}\rangle$ 的量子跃迁速率为:

$$W_{fi} = 2\pi \delta(E_{k'n'\alpha'} + \omega_k - E_{kn\alpha}) |\langle f | H_1^{(EM)} | i \rangle|^2. \quad (26)$$

考虑到自发发射情形中没有外加的一定频率的激发场, 辐射光子频率不能预先给定. 采用电磁场展开的

连续表示, 对光子终态的求和 $\sum_{\mathbf{k}} \frac{1}{V_0}$ 换成积分 $\frac{d^3k}{(2\pi)^3}$,

得到自发发射率或部分宽度:

$$\Gamma_e = \frac{e^2}{\hbar c} \frac{\omega_k}{2c^2 m^2} |\mathbf{P}_{\alpha'\alpha} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k\lambda}|^2 I_V, \quad \left(\omega_k = \frac{E_{kn\alpha} - E_{k'n'\alpha'}}{\hbar} \right), \quad (27)$$

数值估计给出 $\Gamma_e \sim 10^8 I_V$ (CGS 单位制). 当 $\omega_k \sim 2\pi \times$

10^{15} , $\left(\frac{P}{mc} \right)^2 \sim 10^{-5}$, (27) 式在 $I_V = 1$ 情形就回到爱因斯坦

自发发射公式. 故由于重叠积分因子 I_V 的存在, 谱线宽度被大大缩减. 实际上, 一条从 α 到 α' 的电子跃

迁谱线已经扩展成包含大量谱线的谱带, 谱型决定于 δ -函数 $\delta(E_{k'n'\alpha'} + \hbar\omega_k - E_{kn\alpha})$. 它们代表从 α 到 α' 的诸多不同构象-振动态 $(k'n')$ 和 (kn) 间的跃迁.

1.4 光子-蛋白质共振拉曼散射

考虑非弹性散射: $\nu_{k\lambda}$ 个 $(k\lambda)$ 光子和 $\nu_{k'\lambda'}$ 个 $(k'\lambda')$ 光子在 $(kn\alpha)$ 态蛋白质上散射, 转变为 $(\nu_{k\lambda} - 1)$ 个 $(k\lambda)$ 光子和 $\nu_{k'\lambda'} + 1$ 个 $(k'\lambda')$ 光子, 并使蛋白质转变为 $(k'n'\alpha')$ 态:

$\nu_{k\lambda}$ photons in $(k\lambda) + \nu_{k'\lambda'}$ photons in $(k'\lambda') +$ protein in $(kn\alpha) \rightarrow (\nu_{k\lambda} - 1)$ photons in $(k\lambda) + (\nu_{k'\lambda'} + 1)$ photons in $(k'\lambda') +$ protein in $(k'n'\alpha')$,

令 $|i\rangle = |kn\alpha, \nu_{k\lambda}, \nu_{k'\lambda'}\rangle$, $|f\rangle = |k'n'\alpha', \nu_{k\lambda} - 1, \nu_{k'\lambda'} + 1\rangle$. 散射矩阵元为

$$T_{fi} = \langle f | H_2^{(EM)} | i \rangle + \sum_m \frac{\langle f | H_1^{(EM)} | m \rangle \langle m | H_1^{(EM)} | i \rangle}{E_i - E_m + i0^+}. \quad (28)$$

(28) 式第一项为

$$\begin{aligned} \langle f | H_2^{(EM)} | i \rangle &= \frac{e^2}{2mV_0} \frac{\boldsymbol{\varepsilon}_{k\lambda} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k'\lambda'}}{\sqrt{\omega_k \omega_{k'}}} \sqrt{\nu_{k\lambda}(\nu_{k'\lambda'} + 1)} \\ &\quad \int M_{k'n'\alpha'}^+(\theta, x) M_{kn\alpha}(\theta, x) d\theta dx \\ &= \delta_{\alpha'\alpha} \frac{e^2}{2mV_0} \frac{\boldsymbol{\varepsilon}_{k\lambda} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k'\lambda'}}{\sqrt{\omega_k \omega_{k'}}} \sqrt{\nu_{k\lambda}(\nu_{k'\lambda'} + 1)} \\ &\quad \int \psi_{k'n'\alpha'}^+(\theta) \psi_{kn\alpha}(\theta) d\theta. \end{aligned} \quad (29)$$

同样地, 利用

$$\begin{aligned} |m\rangle &= |k_1 n_1 \alpha_1, \nu_{k\lambda} - 1, \nu_{k'\lambda'}\rangle \quad \text{或} \\ &= |k_1 n_1 \alpha_1, \nu_{k\lambda}, \nu_{k'\lambda'} + 1\rangle, \end{aligned}$$

(28) 式第二项为

$$\begin{aligned} &\sum_m \frac{\langle f | H_1^{(EM)} | m \rangle \langle m | H_1^{(EM)} | i \rangle}{E_i - E_m + i0^+} \\ &= \frac{e^2}{2m^2 V_0} \frac{\sqrt{\nu_{k\lambda}(\nu_{k'\lambda'} + 1)}}{\sqrt{\omega_k \omega_{k'}}} \\ &\quad \times \sum_{k_1 n_1 \alpha_1} \left\{ \frac{(\mathbf{P}_{k'n'\alpha'; k_1 n_1 \alpha_1} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k'\lambda'}) \cdot (\mathbf{P}_{k_1 n_1 \alpha_1; kn\alpha} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k\lambda})}{E_{kn\alpha} - E_{k_1 n_1 \alpha_1} + \omega_k + i0^+} \right. \\ &\quad \left. + \frac{(\mathbf{P}_{k'n'\alpha'; k_1 n_1 \alpha_1} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k\lambda}) \cdot (\mathbf{P}_{k_1 n_1 \alpha_1; kn\alpha} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k'\lambda'})}{E_{kn\alpha} - E_{k_1 n_1 \alpha_1} - \omega_{k'} + i0^+} \right\}, \end{aligned} \quad (30)$$

此处, $\mathbf{P}_{k'n'\alpha';k\alpha}$ 等可采用康登近似表示式(方程(8))进行简化. 考虑到 $E_{k'n'\alpha'}$ 对 α_l 的依赖明显强于对 $k'n_l$ 的依赖, 以及存在一组具有相同 α_l 但不同 $k'n_l$ 的共振中间态, 在方程(30)的求和中可仅保留共振项. 记 $\alpha_l = \alpha_{IC}$, 此共振态能量记为 E_{IC} . 有

$$\sum_{k'n_l\alpha_l} \frac{(\mathbf{P}_{k'n'\alpha';k'n_l\alpha_l} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k'\lambda'}) \cdot (\mathbf{P}_{k'n_l\alpha_l;k\alpha} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k\lambda})}{E_{k\alpha} - E_{k'n_l\alpha_l} + \omega_k + i0^+} = \int \psi_{k'n'\alpha'}^+(\theta) \psi_{k\alpha}(\theta) d\theta \frac{(\mathbf{P}_{\alpha'\alpha_l} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k'\lambda'}) \cdot (\mathbf{P}_{\alpha_l\alpha} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k\lambda})}{E_{k\alpha} - E_{IC} + \omega_k + i0^+}. \quad (31)$$

和

$$\sum_{k'n_l\alpha_l} \frac{(\mathbf{P}_{k'n'\alpha';k'n_l\alpha_l} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k\lambda}) \cdot (\mathbf{P}_{k'n_l\alpha_l;k\alpha} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k'\lambda'})}{E_{k\alpha} - E_{k'n_l\alpha_l} - \omega_{k'} + i0^+} = \int \psi_{k'n'\alpha'}^+(\theta) \psi_{k\alpha}(\theta) d\theta \frac{(\mathbf{P}_{\alpha'\alpha_l} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k\lambda}) \cdot (\mathbf{P}_{\alpha_l\alpha} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k'\lambda'})}{E_{k\alpha} - E_{IC} - \omega_{k'} + i0^+}. \quad (32)$$

在导出(31)和(32)式时用了本征函数 $\psi_{k\alpha}(\theta)$ 的完全性关系:

$$\sum_{k'n_l} \psi_{k'n_l\alpha_{IC}}(\theta) \psi_{k'n_l\alpha_{IC}}^+(\theta') = \delta(\theta - \theta'). \quad (33)$$

最后, 将 $H_1^{(EM)}$ 和 $H_2^{(EM)}$ 的贡献相加, 把方程(29)~(32)代入到方程(28), 可得到蛋白质和光子在某一特定的始末态间的量子跃迁截面:

$$\sigma_{fi} = \frac{2\pi V_0}{V_{k\lambda}} \delta(E_{k'n'\alpha'} + \omega_{k'} - E_{k\alpha} - \omega_k) |T_{fi}|^2. \quad (34)$$

对初始扭转振动态进行热平均, 并对终态求和, 既对扭转振动态求和, 也对一定方向角 $d\Omega$ 中的光子态求和(即乘以 $\int d\omega_k \frac{\omega_k^2 V_0}{(2\pi)^3}$), 最后得到:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \left(\frac{e^2}{4\pi mc^2} \right)^2 (v_{k'\lambda'} + 1) \frac{\omega_{k'}}{\omega_k} I_R I_V, \quad (35)$$

这里, I_V 是 TAOI 因子, 已由(10)式或简化后的(17)式给出,

$$I_R = \frac{\left| \frac{1}{m} (\mathbf{P}_{\alpha'\alpha_l} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k'\lambda'}) \cdot (\mathbf{P}_{\alpha_l\alpha} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k\lambda}) \right|^2}{(E_{k\alpha} - E_{IC} + \hbar\omega_k)^2 + \frac{\Gamma_{IC}^2}{4}}, \quad (36)$$

或

$$I_R = \frac{\left| \frac{1}{m} (\mathbf{P}_{\alpha'\alpha_l} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k\lambda}) \cdot (\mathbf{P}_{\alpha_l\alpha} \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{k'\lambda'}) \right|^2}{(E_{k\alpha} - E_{IC} - \hbar\omega_{k'})^2 + \frac{\Gamma_{IC}^2}{4}}, \quad (37)$$

I_R 是拉曼张量, Γ_{IC} 为 α_{IC} 带的共振宽度. 在 $I_V = 1$ 时, (35)式与 Kramers-Heisenberg 截面一致^[12]. 式中因子 $\frac{e^2}{4\pi mc^2}$ 表示经典电子半径. 蛋白质的轨道电子吸收光子激发到高量子态后通过发射荧光光子而弛豫到基态, 非弹性截面(35)式可用来解释荧光光子的分布和极化. (35)式中出现的 I_V 因子说明光子-蛋白质非弹性散射截面具有普通蛋白质折叠速率相同的温度依赖关系.

2 结果与讨论: 对蛋白质量子折叠理论的检验

2.1 相同的扭角振动波函数热平均重叠积分因子

上面研究了蛋白质-光子相互作用, 并导出了蛋白质折叠中的光子吸收/发射截面和光子-蛋白质的拉曼散射截面. 这些截面(跃迁速率)皆可与通常的无辐射蛋白质折叠速率进行比较. 导出的普遍规律是: 各个光子-蛋白质截面皆包含扭角振动波函数 TAOI 因子(方程(10), (11)和(17)), 它和无辐射蛋白质折叠速率表示式中出现者相同^[1]. 这个 TAOI 因子 I_V 是前人计算的单模谐振子重叠积分^[13]推广到多模和始末态频率不相等的情况. 因为始末态波函数 $\psi_{k\alpha}$ 和 $\psi_{k'n'\alpha'}$ 都可近似用一组谐振子波函数表示, 它们的重叠积分 I_V 决定于两组谐振子频率 $\{\omega_j\}$ 和 $\{\omega'_j\}$, 能隙 δE_j 和角位移 $\delta\theta_j(j=1, \dots, N)$. 无辐射折叠中始末态波函数 $\psi_{k\alpha}$ 和 $\psi_{k'n'\alpha'}$ 具有相同的电子态量子数 α , 而光折叠中 $\psi_{k\alpha}$ 和 $\psi_{k'n'\alpha'}$ 的 $\alpha' \neq \alpha$. 但两种情形中, 重叠积分皆是扭转势参量 ω_j , ω'_j , $\delta\theta_j$ 和 δE_j 的相同函数. I_V 的解析表示式

(17)式给出了跃迁速率如何依赖于频率比 $\frac{\omega_j}{\omega'_j}$, 势能

差 δE_j 和角位移 $\delta\theta_j$. 重叠积分分成两类: $k = k'$ (没有构象变化)和 $k \neq k'$ (有构象变化). 通常蛋白质折叠属于第二类, 而光折叠既含第二类又含第一类.

公共的重叠积分因子提供了蛋白质折叠和光折叠的重要信息, 两类过程的细致比较能够给出折叠机制量子性的证据.

2.2 受激光子发射/吸收和共振拉曼散射的温度依赖

蛋白质的受激光子发射和吸收截面分别由(21)

和(25)式给出. 在入射光子通量足够高时, 此截面可在实验中观察到. 光子-蛋白质的非弹性共振拉曼散射截面由(35)式给出. 所有这些光折叠过程的截面中包含相同的 TAOI 因子. 从理论观点看, 折叠速率(截面)对温度的依赖性仅出现在 I_V 因子中, 故在实验中这些过程应表现出相类似的温度依赖. 众所周知, 蛋白质折叠速率和温度的关系具有非 Arrhenius 性, 这是一个长期未能解决的问题. 生物学家对此奇异的非 Arrhenius 关系感到困惑^[14]. 最近, Luo 和 Lu^[3]从量子跃迁的观点研究蛋白质折叠, 导出了无辐射折叠速率 k_f 的温度依赖普遍公式:

$$\frac{d \ln k_f}{d\left(\frac{1}{T}\right)} = \frac{d \ln I_V}{d\left(\frac{1}{T}\right)} = S + \frac{1}{2}T + RT^2, \quad (38)$$

$$S = \frac{\Delta E}{2k_B} \left(1 - \frac{\Delta E}{\varepsilon}\right), \quad R = \frac{k_B}{2\varepsilon} \lambda^2, \quad (39)$$

这里, $\varepsilon = \bar{\omega}^2 (\delta\theta)^2 \sum I_j \cong NI_0 \bar{\omega}^2 (\delta\theta)^2$ (40) 是扭转能标度量, I_0 是多肽链中原子团惯量矩的平均值, N 是多肽链中参与量子跃迁的扭转模式数, $\delta\theta = \sqrt{\langle (\delta\theta_j)^2 \rangle_{av}}$ 为平均扭转势角位移,

$$\lambda = \sum_j \ln \frac{\omega_j}{\omega'_j} \cong N \ln \frac{\bar{\omega}}{\bar{\omega}'} \quad (41)$$

为始末态频率比参量. 由(39)式可见, 温度依赖决定于 3 个扭转势参量: 能隙 ΔE , 平均角位移 $\delta\theta$ (或 ε 中的 $\bar{\omega}\delta\theta$) 和始末态频率比 $\frac{\bar{\omega}}{\bar{\omega}'}$. 必须考虑在熔点 T_c 邻近 ΔE 的温度依赖, 如果假定近 T_c 处 $\Delta E(T) = \Delta E(T_c) + m(T - T_c)$, 这样得到的温度依赖关系(38)式保持不变, 仅(39)式需用下式代替:

$$S = \frac{\eta \Delta E(T_c)}{2k_B} \left(1 - \frac{\eta \Delta E(T_c)}{\varepsilon}\right), \quad (42)$$

$$R = \frac{1}{2\varepsilon k_B T_f^2} (\Delta G_f - \eta \Delta E(T_c))^2,$$

这里, $\eta = 1 - \frac{mT_c}{\Delta E(T_c)}$ 描述熔点邻近蛋白质结构的温度敏感性, ΔG_f 为温度 T_f 处的折叠自由能. 因此, 熔点邻近 3 个扭转势参量换成了 ΔG_f , ε 和 $\eta \Delta E(T_c)$. 利用方程(38), (39)和(42), Luo 和 Lu 分析了实验资料, 成功地解释了无辐射蛋白质折叠速率的温度依赖性.

(i) 证明有较完整实验资料的 15 个蛋白的折叠

速率温度依赖关系与(38)式一致.

(ii) 从 S , R 和平衡自由能可自洽地确定出各个蛋白的扭转势参数, 它们都在合理的范围内. 折叠速率和伸展速率可统一地推导出来. 蛋白诸变体的折叠速率温度依赖往往会有很大不同, 这可以用扭转势参数对残基突变的敏感性进行解释^[15].

光折叠和通常的无辐射蛋白质折叠速率具有相同 I_V 因子. 因此, 本文推测光折叠速率的温度依赖同样满足上面(38)~(42)式. 图 1 和 2 给出了 2 个例子.

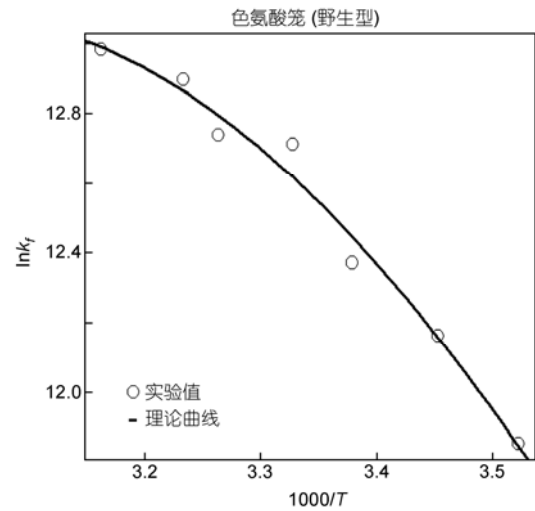


图 1 蛋白 1L2Y 的 $\ln k_f - 1000/T$ 曲线

参数选取: $\Delta G_f = -0.7$ kcal/mol ($T_f = 296$), $\eta \Delta E(T_c) = 9.0 k_B T_f$, $\varepsilon = 0.59 k_B T_f$ 或 $\delta\theta = 0.12$, $N = 18$ ^[3]. 实验点(无辐射折叠)取自文献[16]

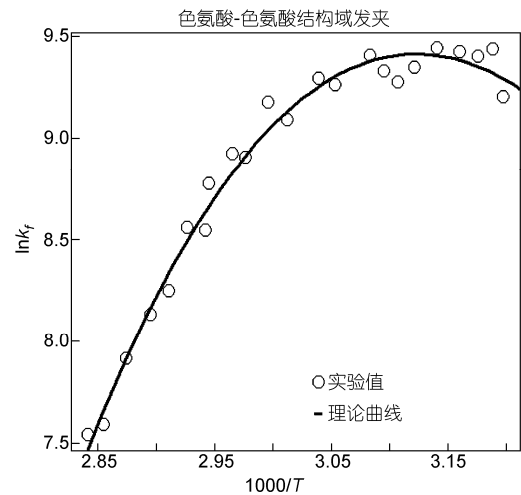


图 2 蛋白质 1PIN 的 $\ln k_f - 1000/T$ 曲线

参数选取: $\Delta G_f = -1.9$ kcal/mol ($T_f = 312$), $\eta \Delta E(T_c) = 43.5 k_B T_f$, $\varepsilon = 3.85 k_B T_f$ 或 $\delta\theta = 0.13$, $N = 99$ ^[3]. 实验点(无辐射折叠)取自文献[16]

图 1 是 Trpcage(色氨酸笼, PDB 码 1L2Y, $N=18$)的 $\ln k_f-1000/T$ 曲线, 图 2 是 WW domain pin(色氨酸-色氨酸结构域发夹, PDB 码 1PIN, $N=99$)的 $\ln k_f-1000/T$ 曲线. 扭转势参数使用了无辐射蛋白质折叠的参数值; 作为参考, 图中给出了无辐射折叠实验点. 考虑到光折叠中电子始末态不同, 其扭转势参数应和无辐射折叠有所不同, 并且这个不同依赖于入射光的波长. 就同一蛋白而言, 电子态对扭转势参数的影响可能主要表现在 ΔE (或 ΔG), 而对 ε , $\delta\theta$ 等参数的影响不大, 从(39)式不难发现, ΔE 主要影响 $\ln k_f-1000/T$ 图的斜率 S 项. 如果光折叠的 ΔE 比无辐射折叠的大(小), 则 1L2Y 蛋白光折叠的 Arrhenius 图比图 1 所示曲线更陡(缓), 同样地, 1PIN 光折叠的 Arrhenius 图与图 2 相比, 应加一个负(正)斜率修正.

上面讨论了蛋白质光折叠速率的温度依赖. 在(38)式的理论推导中使用了“高温近似”, $Z_j = (\delta\theta_j^2) \frac{k_B T}{\hbar^2} I_j \gg 1$, 对贝塞尔函数进行简化((16)式). 这要求:

$$|\delta\theta_j| > \frac{\hbar}{\sqrt{k_B T I_j}}. \quad (43)$$

对于典型惯量矩 $I_j = 10^{-37} \text{ g cm}^2$, 此条件为 $\delta\theta_j > 1.6 \times 10^{-2}$. 在有构象变化的 $k \neq k'$ 情形中, 此条件是满足的. 但对于光发射吸收伴随小的结构弛豫而构象不变的 $k' = k$ 情形, 角位移可能很小. 如果条件(43)式不满足, 则 TAOI 不能用(17)式而要采用原始表示式(10)和(11)式表示. 这时温度依赖关系(38)式将要被修正.

2.3 蛋白质光折叠中的电子谱变宽和谱线结构

轨道电子运动遵守方程(2). 对于给定大分子构型 $\theta = \theta_0$, 电子能量为 $\varepsilon^\alpha(\theta_0)$, 当电子从 α 跃迁到 α' , 发射光子频率 $\omega_k = \frac{1}{\hbar}(\varepsilon^\alpha(\theta_0) - \varepsilon^{\alpha'}(\theta_0))$. 由于蛋白质结构和电子运动的耦合, 电子跃迁不可避免引起蛋白质的结构弛豫或构象变化. 这导致了构象-电子系统的量子态从 $M_{k\alpha}(\theta, x)$ 到 $M_{k'n'\alpha'}(\theta, x)$ 的变化. 而蛋白质结构变化又使辐射光子频率从 ω_k 变到 $\omega_k + \Delta\omega_k$,

$$\Delta\omega_k = \frac{1}{\hbar}(E_{k\alpha} - E_{k'n'\alpha'}) - \frac{1}{\hbar}(\varepsilon^\alpha(\theta_0) - \varepsilon^{\alpha'}(\theta_0)). \quad (44)$$

因此, 电子谱变宽, 对应于 $\alpha \rightarrow \alpha'$ 的电子跃迁形成了

一个谱带. 谱带中包含大量没有构象跃迁和有构象跃迁的振动谱, 前者对应于 $k = k'$, 后者对应于 $k \neq k'$. 谱带宽度决定于扭转振动频率. 例如, 对应于光子频率为 $\omega_k \sim 2\pi \times 10^{15} \text{ s}^{-1}$ 的谱线, 谱带宽度为 $1 \times 10^{13} \text{ s}^{-1}$, 其中包含了大量从 α 的几十个扭转振动能级到 α' 的几十个扭转振动能级间的跃迁.

关于谱带中一条谱线的宽度. 蛋白质折叠中光子自发发射率由(27)式给出, 其中包含了重叠积分因子 I_V . 存在这个因子的理由是: 如果电子在同一谐振子势的轨道间跃迁, 它将受到选择规则的限制, 一切改变振动量子数的跃迁都由于波函数 $\psi_{k\alpha}(\theta)$ 和 $\psi_{k'n'\alpha'}(\theta)$ ($n \neq n'$) 的正交性而被完全禁戒; 但若电子跃迁发生在不同扭转谐振子势间, 波函数 $\psi_{k\alpha}(\theta)$ 和 $\psi_{k'n'\alpha'}(\theta)$ 不正交, 重叠积分存在. 所以, 蛋白质折叠中光子自发发射是禁戒跃迁, 而重叠积分 TAOI 是决定其跃迁速率的重要因子. 在前面单光子发射率的计算中估计了宽度为 $\Gamma_e \sim 10^8 I_V \text{ s}^{-1}$ (27 式). 这里, I_V 可在一个相当宽的范围中变化. 由(17)和(18)式可得,

$$\frac{d \ln I_V}{d(\delta\theta)^2} = -\frac{1}{2} \frac{1}{(\delta\theta)^2} + \frac{(\Delta G)^2}{2 N I_0 \bar{\omega}^2 k_B T} \frac{1}{(\delta\theta)^4}. \quad (45)$$

此式给出 I_V 在 $(\delta\theta)_{\max}^2 = \frac{(\Delta G)^2}{N I_0 \bar{\omega}^2 k_B T}$ 处取极大值. $(I_V)_{\max}$

的典型值为 $10^{-5} \sim 10^{-4}$. 在极大值左方, $(\delta\theta)^2 < (\delta\theta)_{\max}^2$,

根据 $\exp\left\{-\frac{\text{const}}{(\delta\theta)^2}\right\}$ 的规律, 随着 $\delta\theta \rightarrow 0$, I_V 很快趋于 0.

在极大值右方, I_V 近似按 $(\delta\theta)^{-1}$ 的规律变化. 假定 $I_V \sim 10^{-5}$, 则可得 $\Gamma_e \sim 10^3 \text{ s}^{-1}$. 原子能级的典型寿命为 10^{-8} s , 相应的自然线宽为 $6.6 \times 10^{-8} \text{ eV}$. 故蛋白质折叠中的谱线宽度 Γ_e 低于自然线宽 5 个量级. 事实上, 由于对 $(\delta\theta)^2$ 的指数依赖, 当 $\delta\theta$ 接近 0 时, I_V 取值可能远小于 1×10^{-5} , 这将导致超窄宽度 Γ_e . 这是光折叠谱线的显著特征.

3 结论

蛋白质光折叠过程——伴随光吸收或发射的蛋白质折叠和光与折叠蛋白质的非弹性散射, 可以用来对蛋白质折叠是否遵循量子规律进行实验检验. 无辐射蛋白质折叠和蛋白质光折叠具有相同特定的温度依赖关系((38)式)和光折叠的电子-构象谱带结

构中包含大量变窄谱线, 是蛋白质量子折叠理论的两个主要结果. 这些结果的发现与量子规律的固有特性紧密相连. 首先, 表明了折叠(跃迁)过程中存在一组量子振子, 并且振子主要是低频扭转振动型的; 其次, 表明了折叠中量子隧道确实存在, 折叠的

非局域性和构象-电子系统的量子相干性. 这种相干性深刻植根于很多结构单元(原子的电子、分子的多个扭转等)在一定温度下的合作运动. 对本文推测的实验检验将能给出蛋白质折叠和光折叠量子特性的更清晰的证据.

致谢 感谢内蒙古工业大学吕军博士和张颖博士对实验资料分析和讨论提供的帮助.

参考文献

- 1 Luo L F. Protein folding as a quantum transition between conformational states. *Front Phys*, 2011, 6: 133–140, doi:10.1007/s11467-010-0153-0; <http://arxiv.org/abs/1008.0237>(2010)
- 2 张颖, 罗辽复. 动力学接触序: 基于量子跃迁的蛋白质折叠速率参数. *中国科学: 生命科学*, 2010, 40: 887–894
- 3 Luo L F, Lu J. Temperature dependence of protein folding deduced from quantum transition. *arXiv*: 1102.3748 [q-bio.BM], 2011. <http://arxiv.org/abs/1102.3748>
- 4 Frohlich H. Bose condensation of strongly excited longitudinal electric modes. *Phys Lett*, 1968, 26A: 402–403
- 5 Shakhnovich E I. Theoretical studies of protein-folding thermodynamics and kinetics. *Curr Opin Struct Biol*, 1997, 7: 29–40
- 6 Baker D. A surprising simplicity to protein folding. *Nature*, 2000, 405: 39–42
- 7 Nishima W, Qi G, Hayward S, et al. DTA: dihedral transition analysis for characterization of the effects of large main-chain dihedral changes in proteins. *Bioinformatics*, 2009, 25: 628–635
- 8 Dill K A, Ozkan S B, Wei K T R, et al. The protein folding problem: when will it be solved? *Curr Opin Struct Biol*, 2007, 17: 342–346
- 9 Chalfie M. GFP: lighting up life. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 10073–10080
- 10 Neuweiler H, Johnson C M, Fersht A R. Direct observation of ultrafast folding and denatures state dynamics in single protein molecules. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 18569–18574
- 11 Watson G N. *A Treatise on the Theory of Bessel Functions*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge Mathematical Library, 1995
- 12 Louisell W. *Quantum Statistical Properties of Radiation*. New York: Wiley, 1973
- 13 Don Devault. Quantum mechanical tunneling in biological systems. *Quart Rev Biophys*, 1980, 13: 387–564
- 14 Kentucky F C. Physicists discover quantum law of protein folding, <http://www.technologyreview.com/blog/arxiv/26421/>(2011)
- 15 Yang W Y, Gruebele M. Rate-temperature relationship in λ -repressor fragment λ_{6-85} folding. *Biochemistry*, 2004, 43: 13018–13025
- 16 Kubelka J, Hofrichter J, Eaton W A. The protein folding speed limit. *Curr Opin Struct Biol*, 2004, 14: 76–88