

胆固醇分子强电场效应的从头算理论研究

江山^{*1} 廖小丽² 徐向刚³ 肖瑾⁴

(1. 电子科技大学物理电子学院 成都 610054; 2. 电子科技大学生命科学与技术学院 成都 610054;
3. 四川大学化学学院 成都 610065; 4. 四川大学口腔医学院 成都 610041)

【摘要】采用GAMESS程序中的从头计算方法并引入有限场计算, 计算和讨论了细胞膜中的胆固醇分子在静息电位所产生的强电场作用下, 分子的几何构型和电子结构的变化, 并对电场为零时情况进行了比较。分析结果表明在强电场作用下, 胆固醇分子的几何构型变化不大, 但电子结构发生较大变化。该结果为处于细胞膜固有强电场作用下的生物分子的微观理论研究提供了有利证据。

关键词 细胞膜; 胆固醇分子; 静息电位; 强电场

中图分类号 R318.021 文献标识码 A

Theoretical Research of Effect on Cholesterol Molecule under High Electric Field

Jiang Shan¹ Liao Xiaoli² Xu Xianggang³ Xiao Jin⁴

(1. School of Physical Electronics, UEST of China Chengdu 610054; 2. School of Life Science and Technology, UEST of China Chengdu 610054;
3. College of Chemistry, SiChuan University Chengdu 610065; 4. College of Stomatology, SiChuan University Chengdu 610041)

Abstract Using ab initio method of GAMESS program, we calculate and analyse the changes of molecular geometry and electron structure of cholesterol molecule in the cell membrane under the high electric field, and compare the results with those under the $E=0$. The results illustrate that molecular geometry becomes somewhat different, but electron structures change a little. These results provide strong supports for the microscopic theoretical study of bio-molecule under the inherent high electric field (produced by resting potential) of the cell membrane.

Key words cell membrane; cholesterol molecule; resting potential; high electric field

细胞膜主要由脂质分子及膜蛋白构成^[1], 其中脂质分子的组成、在膜上不对称分布及相关的生物物理特性、排列及动力学特征, 对维持膜的正常结构、调节膜蛋白的结构与功能具有重要作用, 同时能够影响膜的免疫学特性、细胞的分化与细胞识别、膜信号接收及跨膜信号传递。如果细胞膜的磷脂/胆固醇比值降低, 膜的微粘滞性升高(即流动性降低), 膜脂更加有序, 并可间接影响Ca²⁺等离子通道。膜脂质的构成, 尤其是胆固醇的含量, 对膜的多种生物物理特性(如膜脂质的流动性, 跨膜电位等)及膜蛋白的结构与功能具有调节作用。在相变温度以上, 胆固醇含量的增加, 可增加膜脂的有序性, 抑制磷脂分子的脂肪酸链的旋转异构化运动, 减少扭曲现象, 使膜的流动性降低。了解细胞膜中胆固醇分子在膜电场作用下的结构与功能, 有力推动细胞跨膜信号传递的分子机制研究, 有助于阐明脂代谢异常所致免疫功能改变的机制。

膜电位是细胞膜另一重要的生物物理特性。细胞未受刺激时存在细胞膜内外两侧的电位差(即静息电位), 表现为细胞膜内较膜外为负, 比如哺乳动物的肌细胞和神经细胞的静息电位为-70~+90 mV的范围, 而细胞膜厚度一般为纳米数量级。经粗略估计可知, 细胞膜内电场强度在百万V/m数量级以上, 由此可知膜

2002年10月22日收稿

* 男 24岁 研究生 主要从事计算生物学方面的研究

内的生物分子处在高极化状态。

因此,对于细胞膜中的胆固醇分子在膜静息电位所产生的强电场作用下,对分子的几何构型和电子结构如何变化的理论研究是十分有意义的。本文主要通过胆固醇分子键长、键角、偶极矩、电荷分布及分子振动谱的理论计算和分析,来研究其强电场效应。

1 计算方法

对于胆固醇分子,采用量子化学程序包(GAMESS),并引入有限场计算。在这个程序中,分子的哈密顿量中加入了 $P \times E$, P 为分子的偶极矩矢量, E 为外场矢量。计算方法采用量子化学中的从头计算方法^[2],基组为6-31 G。分子的初始构型采用标准几何构型,先在分子力学MM1水平上进行初始优化,再利用该优化构型进行ab initio 优化和计算。在无外场($E=0$)和有外场存在($E=5 \times 10^6$ V/m)情况下,优化和计算都选在RHF水平上进行,对于分子几何的优化则采用了数值Fletcher-Powell技术。本文分别计算了两种情况下的胆固醇分子的键长、键角、偶极矩、电荷分布及振动谱。

2 计算结果

2.1 分子几何及外场方向

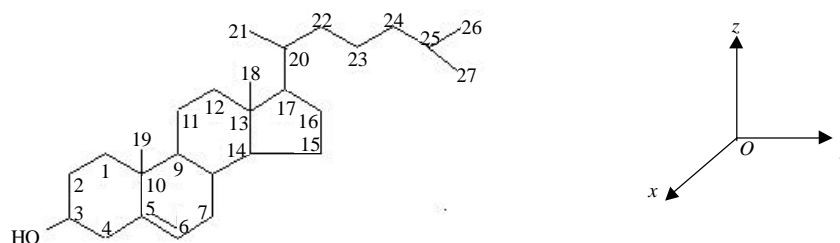


图1 胆固醇分子的结构图及坐标

胆固醇分子的结构图及坐标取向如图1所示,y-z平面为纸平面。电场的方向定为y正方向,使电场方向与细胞膜固有电场情况一致。

2.2 键长及键角

对 $E=0$ V/m及 $E=5 \times 10^6$ V/m两种情况下分子部分键长及键角的计算结果分别如表1、表2所示

表1 胆固醇分子的键长

键长/nm	$E=0$ V/m	$E=5 \times 10^6$ V/m	实验值 ^[3,4]
C_1-C_2	0.140	0.141	0.139
C_3-C_3	0.142	0.144	0.142
C_3-O	0.137	0.140	0.137
C_5-C_6	0.140	0.141	0.141
C_8-C_9	0.156	0.156	0.156
$C_{13}-C_{14}$	0.149	0.148	0.149
$C_{15}-C_{16}$	0.157	0.156	0.156
$C_{20}-C_{22}$	0.151	0.151	0.151
$C_{24}-C_{25}$	0.152	0.151	0.152
$C_{25}-C_{27}$	0.147	0.147	0.148

表2 胆固醇分子的键角

键角/(°)	$E=0$ V/m	$E=5 \times 10^6$ V/m	实验值 ^[3,4]
$C_2-C_2-C_{10}$	121.1	121.1	121
C_1-C_3-O	122.0	122.3	122
C_4-C_3-O	118.9	119.2	119
$C_{10}-C_5-C_6$	123.3	123.3	123
$C_5-C_6-C_7$	117.0	117.1	117
$C_7-C_8-C_{14}$	122.2	122.2	122
$C_{14}-C_{13}-C_{17}$	103.0	102.9	103
$C_{13}-C_{17}-C_{16}$	107.8	108.0	108
$C_{22}-C_{23}-C_{24}$	112.1	112.2	112
$C_{26}-C_{25}-C_{27}$	117.0	117.0	117

由表1、表2数据可知,尽管高达 5×10^6 V/m的电场,胆固醇分子键长的最大变化值为0.003 nm,键角最大变化值为0.3°,因此可以认为其几何构性基本不受电场的影响,没有发生变化。

2.3 偶极矩

对 $E=0$ V/m及 $E=5 \times 10^6$ V/m两种情况下该分子偶极矩的计算结果如表3所示。

由表3数据可知,在强电场作用下,胆固醇分子沿y轴方向的偶极矩变化较大,增大了0.309 06 D。因为其键角、键长变化不大,可知电场对胆固醇分子的电子结构影响较大,使各原子电子云产生偏移。

由此,本文认为在强电场作用下,胆固醇分子处于强极化的临界状态。当外界小信号作用于细胞膜时,细胞膜相关蛋白受体可在胆固醇、磷脂等高度极化分子的协助下作出准确、及时的响应,并有助于细胞跨膜信号的传导。

2.4 分子电荷分布及振动谱

由于电场的影晌,使极性胆固醇分子中的原子(部分)电荷分布发生了很大的变化,具体计算结果如表4所示:

表3 胆固醇分子的偶极矩

偶极矩/D	$E=0$ V/m	$E=5 \times 10^6$ V/m
总和	1.263 29	1.502 62
x 方向	0.435 21	0.418 29
y 方向	0.952 35	1.261 41
z 方向	0.706 77	0.701 25

表4 胆固醇分子中的原子电荷分布

电荷分布	C_1	C_3	C_5	C_8	C_{13}	C_{15}	C_{20}	C_{24}	C_{26}	O
$E=0$ V/m	-0.103 0	0.084 2	-0.112 1	-0.075 9	-0.042 6	-0.091 2	-0.061 4	-0.116 5	-0.122 2	-0.310 0
$E=5 \times 10^6$ V/m	0.041 3	0.026 1	-0.189 8	0.178 3	0.060 3	0.078 9	0.056 0	0.077 5	-0.020 4	-0.136 6

由于胆固醇分子骨架的电荷的分布发生了变化,导致了原子间的力常数发生了相应的改变,使分子振动谱发生了红移。比如最强峰值由 $E=0$ 时的33.990 KM/mol升到40.186 KM/mol,相应的波数由 $E=0$ 时的244.13 cm^{-1} 红移到226.42 cm^{-1} 。电场不但影响该分子的振动频率,而且造成谱线的幅值变化。进一步证明电场影响了胆固醇分子的极性。

3 结 论

在强电场作用下胆固醇分子的几何构型变化不大,说明胆固醇分子作为细胞膜的骨架分子,具有加固质膜的作用,保证了细胞膜所应有的形状结构与功能。而胆固醇分子电子结构在强电场作用下却发生较大变化,说明胆固醇分子处于强极化的临界状态,通过与磷脂分子的碳氢链相互作用,可阻止磷脂凝集成晶体结构,保持了细胞膜的流动性,有助于膜脂分子保持各种运动方式,由于胆固醇分子所具有的这种强极化状态,使得细胞膜相关蛋白受体极易接收外界微弱信号,并在胆固醇、磷脂等高度极化分子的协助下,作出准确、及时的响应,从而有助于细胞跨膜信号的传导。因此,可认为胆固醇分子与细胞的物质转运、细胞识别等功能密切相关。相关实验还有待下一步进行研究。

参 考 文 献

- [1] 杨抚华, 胡以平. 医学细胞生物学[M]. 北京: 科学出版社, 2002: 48-63
- [2] Li P. The ab initio studies on the structures of cyclic sulfur and their applications[J]. Chin J Chem. Phys, 2002, 15(6): 420-427
- [3] Dorita A N, Gopinath K, Lu C T. The crystal and molecular structures of 4-bromoestrone[J]. Acta Cryst, 1963, 16(79): 89-93
- [4] 姚允斌, 解 涛, 高英敏. 物理化学手册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985. 172-209

编 辑 孙晓丹