

生物分子马达*

舒咬根 欧阳钟灿[†]

(中国科学院理论物理研究所 北京 100080)

摘要 生物分子马达处在生命与纳米两学科的交叉点上,注定会成为本世纪基础研究的主角之一。生物分子马达的研究尽管经历了150多年,但突破性进展出现在最近二十年,这既得益于单分子技术的发展,更要归功于物理学家、生物化学家、医学家及计算学家等的联合交叉研究。文章回顾了分子马达研究的历程,展示了主要成果,也提出了面临的问题。

关键词 分子马达 持续性 自动性 力学化学耦合

Biological molecular motors

SHU Yao-Gen OUYANG Zhong-Can[†]

(Institute of Theoretical Physics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

Abstract Biological molecular motors will play a major role in fundamental science in the 21st century as a bridge between life science and nanotechnology. Though the investigation of these motors has been going on for over 150 years, significant breakthroughs only appeared in the last 20 years, thanks to the interdisciplinary studies of physicists, biochemists, physicians and mathematicians, and the development of single molecule technology. We review the major achievements in this field as well as current problems.

Keywords molecular motor, processivity, motility, mechanochemical coupling

1 引言

生物分子马达是将化学能转化为力学能的生物大分子。这些大分子广泛存在于细胞内,它们是蛋白质,也可以是DNA,常处在纳米尺度,因此也称纳米机器。生物分子马达能主动地从环境中俘获“能量分子”ATP,借助热涨落来消耗ATP水解所释放出的化学能,进而改变自己的构象。一旦与轨道结合,马达通过构象变换产生与轨道间的相对运动,因此,它们具备“自动性”(motility)。生物分子马达按材料属性可分为两大族,分别是蛋白马达和DNA马达^[1]。

1.1 蛋白马达

蛋白马达按运动形式又可分为线动和转动两大类。线动马达常常与特定轨道结合在一起,利用ATP水解释放出的化学能产生与轨道的相对运动,其作用机制与人

造发动机类似。这类马达主要有肌球蛋白(myosin)、驱动蛋白(kinesin)和动力蛋白(dynein)等。转动马达则类似于人造电机,也由“转子”和“定子”两部分组成。这类马达包括鞭毛马达(flagellar)和ATP合成酶(ATP synthase)等。它们往往是可逆的。其中ATP合成酶既是“电动机”又是“发电机”。某些蛋白马达的性质及其与人造机器的比较列于表1。

线动马达又可分为持续(processive)和非持续(non-processive)马达。所谓“持续马达”是指那些能沿轨道作长距离连续推进而不脱轨的马达,其“占空比”(duty ratio)接近100%,在细胞内独立担当各种任务。而“非持续马达”的“占空比”低于2%,它们往往聚团,以集体形式

* 国家重点基础研究发展计划(批准号:2007 CB 935900, 2007 CB 935903)资助项目

2007-07-02 收到

[†] 通讯联系人, Email: toy@itp.ac.cn

表1 部分蛋白马达及其性质列举

马达	运动形式	作用于	持续性	体内主要角色	对应的人造机器
肌球蛋白 II	线动	肌动蛋白	非持续	肌肉收缩	单缸发动机
肌球蛋白 V	线动	肌动蛋白	持续	囊泡运输	双缸发动机
驱动蛋白	线动	微管	持续	有丝分裂、货物运输	双缸发动机
动力蛋白	线动	微管	持续	纤毛拍动	
F ₀	转动	F ₁		ATP 合成/质子泵送	涡轮机/泵
F ₁	转动	F ₀		ATP 合成/水解	三相发电机/电动机
鞭毛马达	转动	膜		光、化学趋化	螺旋桨

参与细胞的运动,肌肉收缩即为该现象的体现形式之一^[2]。

1.2 DNA 马达

DNA 作为生命遗传物质,其生化性质和生物学意义已为人们所熟知。然而作为一种纳米尺度的材料,DNA 以其自身的可编程性、结构的多样性和变化的可控性等诸多优点成为纳米科学、生物科学和材料科学交汇点的一颗明星。

DNA 分子马达运转的基础是 DNA 不同构象间的可控转化,这种转化的控制条件可以是多种多样的。目前已经设计的 DNA 马达按控制条件可分为两大类:一类是环境刺激响应的马达,这类分子的构象取决于溶液的环境条件,如温度、pH 值或某种离子的浓度等,因此,通过变温或加入酸、碱、盐等方法改变溶液的环境条件,即可驱动马达的运转;第二类是基于链交换反应的马达,即利用 DNA 双链互补配对的性质,将特异性的 DNA 链作为燃料来驱动 DNA 分子的构象变化^[3]。

2 为什么要研究生物分子马达

2.1 生命科学的现实需要

生物分子马达几乎参与了所有的生命活动,例如细胞分裂;“中心法则”的执行,生物能量“货币”ATP 的合成,肌肉收缩,胞浆移动,胞膜穿梭,细胞极化,信号传导,病毒包装和细菌的光、化学趋化等。每一个生物过程犹如一个复杂的工厂作业流程,由各种机器协同完成。这类机器包括 DNA 解旋酶、DNA 复制酶、mRNA 转录酶、核糖体和病毒包装马达等。其“产品”也多种多样,例如,信号分子的激活及抑制,大分子的构象变化,某些分子的空间位移等。对于生物分子马达的研究类似于将整套设备拆解成各个功能不同的部件,就是在单分子水平上认识生物体内的运动规律。只有认识了各马达的功

能,我们才有可能用系统生物学的方法将各分子的相互作用网络还原到生命过程,从而进一步揭示生物作用网络的医学和生物学意义。

2.2 人造纳米机器的仿生需要

人造机器要实现化学能与力学能的转化,必须借助中间介质如热或电,即能量转化是间接的,这就决定了人造机器的能量转化效率是不理想的。生物分子马达则不同,它们能将化学反应所释放的化学键能通过自身的构象变化直接转换成力学能。其转换效率非常惊人,例如驱动蛋白达 60%,而 ATP 合成酶接近 100%。因此,在机器的能量转化效率方面,生物分子马达给我们带来很多启示,这也是为什么它们的力学化学耦合(mechanochemical coupling)机制令科学家着迷的原因^[4]。

2.3 纳米材料运用研究的需要

DNA 不仅可以构建超分子结构或引导其他分子的富集与组装,还可以实现纳米尺度下的运动。DNA 有形成氢键的能力,又有着多种构象的选择,它可以折叠或杂交形成双链、三链、四链的结构。通过适当的序列设计和条件控制,我们可以操纵 DNA 的构象变化,即在纳米尺度实现可控运动。因此,DNA 可以被设计成各式各样的分子机器,这些机器可以完成分子做功、能量转换、分子控释等工作,并有望将各种马达集成功能更强大的分子机器或微型工厂,从而在能源、环保、医疗乃至更为广泛的领域实现其神奇的应用。

2.4 微观系统非平衡统计力学研究的需要

在传统统计中,一旦我们知道系统的始态和终态能量及连接两态的路径,便可确定系统对外作的功。事实上,两态的能量及系统与路径上的交换热在玻尔兹曼统计上均有 $k_B T$ 涨落,只是在宏观统计中,这个量级的涨落被忽略了。如果系统很

小,这样的涨落则不能被忽略。这类微观系统的统计热力学问题是纳米科学当前所面临的研究障碍。生物分子马达正是这样的微观系统,它为物理学家解决该问题提供了一个理想的研究平台^[5,6]。

3 生物分子马达研究的重要进展

3.1 蛋白马达的发现

蛋白马达的历史可以追溯到对肌肉收缩的研究。1846年,Kuhne及其同事首次将肌球蛋白和肌动蛋白细丝(actin filament)的复合物从肌肉组织中解剖出来;1941年,Straub和Szent-Gyorgyi分别将肌球蛋白和肌动蛋白从复合物中成功分离;1963年,Gibbons识别了驱动精子和纤毛拍动的动力蛋白;1985年,Brady和Vale等纯化了沿微管(microtubule)运输细胞器的驱动蛋白。此后,蛋白马达的研究步伐有了进一步的加速,尤其是最近二十年,在基因工程的帮助下,科学家们又发现了大量蛋白马达。通过马达域(motor domain)氨基酸序列的比对,大部分蛋白马达已被归类到上述三大家族^[7,8]。

在ATP合成方面,1929年,Lohmann发现了ATP;1939—1941年间,Lipmann证明ATP是细胞的能量载体并获1953年Nobel奖;1948年,Todd用化学方法合成ATP并因此获得1957年Nobel奖;1940—1950年代,科学家观察到在细胞呼吸或光合作用期间,线粒体或叶绿体内的ATP浓度会显著上升;1960年,Racker成功地从线粒体膜上分离出ATP合成酶,该酶由两部分组成,分别被命名为 F_0 和 F_1 ,从此,该马达被称为“ F_0F_1 ”ATP合成酶^[9]。

3.2 蛋白马达的结构和生化研究

随着X射线衍射及核磁共振(NMR)技术的发展,科学家相继获得了某些主要蛋白马达的结构,为进一步研究蛋白马达的功能打下了坚实的基础。1950年代以来,Huxley专注于肌肉结构的研究,并首次提出了肌肉收缩的细丝滑移模型;1993年和1996年,Rayment和Kull分别解出了肌球蛋白和驱动蛋白的原子结构;细丝和微管的结构也相继于1990—1998年间由Holmes,Kabsch,Lowe和Nogales等获得。另一方面,细胞骨架在细胞运动中所扮演的角色也不断被揭示出来。1989—1997年间,Cortese和Fygenson等证实了单纯靠细丝或微管的聚合或解聚也能发力和产生运动^[7,8]。

基于有关ATP合成及细胞呼吸之间的关联研

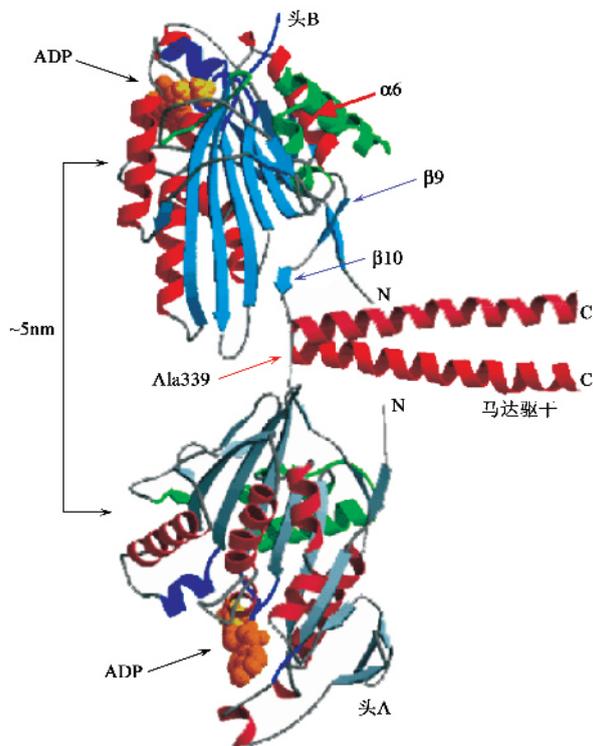


图1 驱动蛋白-1结构图^[10]。两头(A和B)与微管的结合位点在此结构中相距5nm,核苷位点均结合着ADP(二磷酸腺苷),coiled-coil stalk便是它的身体部分,该马达的详细内容见本文第4.5节

究,Mitchell于1961年提出了“化学渗透假说”(chemiosmotic hypothesis)并获1978年Nobel奖;1973年,Boyer等首次提出了ATP合成的“结合变换机制”(binding change mechanism);1994年,Walker通过晶体结构证实了该机制的正确性,与Boyer分享1997年Nobel奖^[9]。

1990年以来,一种精巧的质子梯度钳(Δ pH clamp)技术得到发展。Graber,Rumberg和Strotmann小组等先后测量了ATP合成酶的整体酶动力学,并发现ADP和磷酸根 P_i 的米氏常数同时随跨膜质子梯度的上升而下降;2007年,舒咬根等提出了力学化学紧耦合模型,并解析了该马达的酶动力学。根据上述实验结果,该模型排除了ADP和 P_i 有序结合的可能性,获得了该可逆马达的“相图”(见图3)^[12]。

3.3 单分子蛋白马达的“自动性”(motility)研究

1990年代以前,对细胞内生物大分子的化学性质的研究均通过系综测量进行,其结果反映的是大量分子的平均行为,而人类对其物理性质的认识仅停留在测序分类和晶体结构之类的静态层面上。我

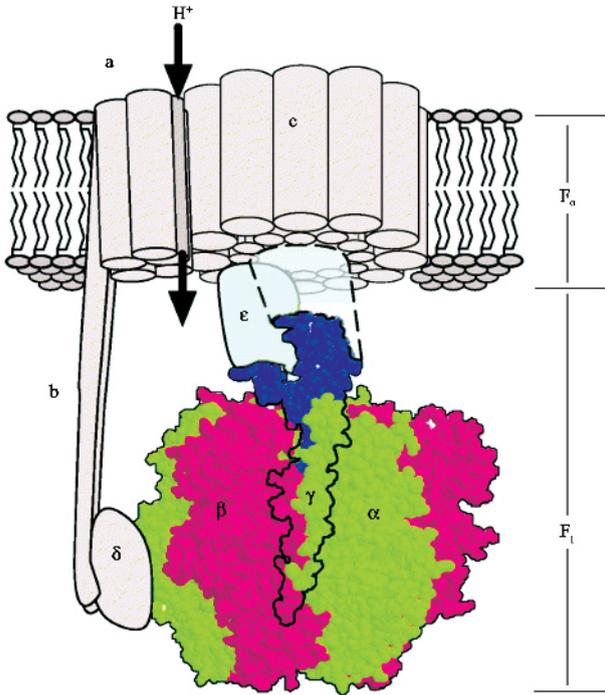


图2 ATP合成酶结构图^[11]。它由两个转动马达 F_0 和 F_1 共轴 (c_n - e - γ) 耦合而成。嵌膜部分 F_0 由质子通道 (c_n) 和蛋白 a 组成,而突出部分 F_1 的结构类似于“电机”,其“定子”由三对 $\alpha\beta$ 蛋白环成, γ 蛋白则是其“转子”。 F_1 的“定子”通过蛋白组合 δb_2 与 F_0 的 a 蛋白紧紧结合在一起。 F_0 中跨膜质子梯度导致的质子流会驱动质子通道 c_n 相对于蛋白 a 的顺时针转动(从上往下观察),而 F_1 中 ATP 的自发水解会驱动“转子”逆时针转动,这两种可逆的转动又是紧耦合的,因此该马达是合成酶还是水解酶完全取决于生化环境(详见图3)。必须指出的是,不同的物种,质子通道数 n 不同,大约在 9—15 之间。

们对于生物分子马达的兴趣点是它们的“自动性”,即它们是如何启动、运动和发力,以何种方式沿轨道运动,每个运动周期消耗多少燃料,效率如何等,要回答这些问题,必须借助 1980 年代发展起来的单分子操纵 (manipulation) 和实时视见 (visualizing) 技术,例如原子力显微镜 (AFM)、光镊 (optical tweezers)、流场拖曳 (hydrodynamic drag)、磁钳 (magnetic tweezers)、玻纤微管 (glass micropipette)、荧光共振能量转移 (FRET)、及荧光单分子检测 (fluorescence single-molecule detection) 等。这些技术既可探测 0.1—100nm 的位移,又可对单个马达施加 0.1— 10^4 pN 的外力(见图4)^[13]。

1989 年,Howard 等首次测量了单个驱动蛋白驱动的微管运动;1993—1994 年间,Block,Spudich 和 Yanagida 三个小组先后测得驱动蛋白和肌动蛋白的步长和发力大小;1997 年,Block 和 Gelles 两小组同时测得驱动蛋白每步进 8nm 消耗一个 ATP,证明了

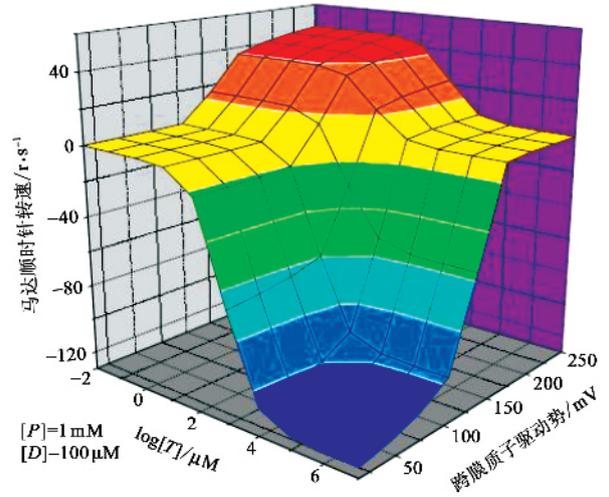


图3 转动马达 F_0F_1 “相图”。红色、蓝绿和黄色分别表示合成酶、水解酶和“相变”区^[12]。[T][D]和[P]分别代表 ATP,ADP 和磷酸盐的浓度。图中数据仅供参考,具体参数取决于马达所属的物种。

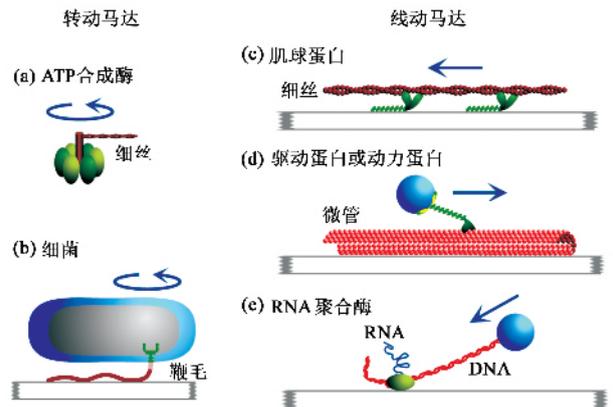


图4 蛋白马达单分子运动性实验列举。(a) F_1 在 ATP 溶液中自发地逆时针转动,如果“定子”固定在底板上, γ 轴粘上带荧光分子的细丝,则可以观测到这种转动。(b) 一旦细菌体外的某根鞭毛被固定,则跨膜质子流驱动的鞭毛转动会体现在细菌胞体相对于固定底板的转动上,如果胞内带有荧光分子且胞体形状非旋转对称,则其转动也能被观察到。(c) 肌球蛋白马达躯干被固定在底板上,其头部共同作用于某根带荧光分子的细丝,则马达与细丝间的相对运动可以被测量,这就是细丝滑行实验 (gliding filament)。(d) 驱动马达和动力马达是沿微管作定向运动的,且都是持续马达,如果在其尾部粘上一个聚乙烯小球,我们通过光镊装置不仅可以对马达施加各种外力,而且还可以测得马达步行的轨迹。(e) 将 RNA 聚合酶固定在底板上,将双链 DNA 的一端粘上小球,用与 (d) 类似的方法就可以测量聚合酶发力的大小,聚合过程产生的运动轨迹能分辨出每个聚合周期所跨过的碱基数(本图片由 Steven M. Block 提供)。

驱动蛋白的力学与化学之间是紧耦合的;1999 年,Block 小组发展出力钳 (force clamp) 技术,并测量了外力对驱动蛋白酶动力学的影响;2002—2004 年

间,先后有 5 个小组(Gelles ,Block ,Higuchi ,Vale 和 Howard)证实驱动蛋白-1 沿微管是步行的(hand-over-hand);1997 年, Kinoshita 小组实时视见了 F_1 在 ATP 溶液中自发转动(也称“自动”);1998 年,他们又发现这种转动是“步进”的^[14,15];2005 年,乐加昌小组测量了质子驱动势作用下 F_0 产生的扭矩^[16]。这些单分子实验得出了生物分子实时的行为与性质。

在分子机器方面,1998 年,Block 小组测量了单个 RNA 转录酶的发力和转录速率;2000 年,Bustamante 和 Bensimon 两个小组分别用光镊和磁镊测量了单链 DNA 张力对复制速率的影响,获得了相似的结论,即复制速率随张力的上升而指数衰减。但在某个张力点,复制速率会出现一个峰值。前者还发现当张力大于 34pN 时,T7DNA 复制酶会反向外切。2006 年,舒咬根等的酶动力学研究显示,新生链的亲核攻击(nucleophilic attack)才是复制酶的限速步骤^[17]。

3.4 DNA 马达的设计

1999 年,Seeman 利用 DNA 的 B—Z 异构互变首次组装出一个离子调控开关,此后,大量的 DNA 分子机器不断被设计出来^[3]。我们在此介绍两个有代表性的 DNA 马达,即 2003 年刘东生等利用 i-motif 结构设计的 pH 值调控生物分子马达(图 5)^[18],和 2004 年 Yin 等人利用三种 DNA 酶以及 DNA 设计的定向运动分子机器(图 6)^[19]。

4 前景及展望

尽管生物分子马达的研究已经持续了 150 多年,但突破性进展出现在最近二十年。这些成就既得益于单分子操纵和实时视见技术的发展,更要归功于物理学家、生物化学家、医学家及计算学家等的联合交叉研究。随着单分子技术的不断提高和理论研究的持续深入,在可以预见的将来,我们认为下述领域将会有所突破:

4.1 微观系统非平衡统计理论

在马达单分子实验中,马达不断向环境耗散能量,本身也处在非平衡态。在这样的微观系统中,马达始、终态的能量及其与环境的交换热在玻尔兹曼统计上均有 $k_B T$ (4pN · nm) 涨落,这个量级的涨落对于分子马达的热力学行为是不能忽略的。因此,

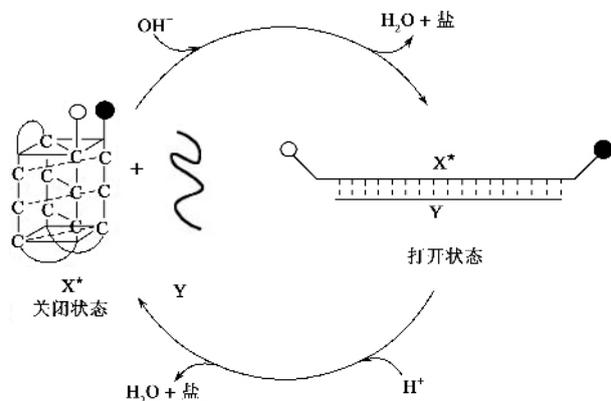


图 5 pH 值调控分子马达^[18]。由两个胞嘧啶 C 通过结合 1 个质子形成三条氢键作为一层而交叉堆叠起来的 4 链 DNA 称为 i-motif 结构。该结构只有在弱酸性 (pH < 6.3) 的条件下才能够稳定存在,而在中性或碱性条件下,则会解开成为单链结构。在富含 C 的重复片段 5'-(CCCTAA)3CCC-3' X* 的 5' 和 3' 端,分别被修饰上荧光分子和淬灭基团,并在溶液中将它和它的含有若干错配的互补链(Y)混合。弱酸性条件下 DNA 分子形成 i-motif 结构,5' 和 3' 端接近,形成关闭状态,从而使荧光淬灭;向溶液中加入碱,使其 pH 值升到 8.0,则 i-motif 结构不能维持,马达分子就会与互补链结合,形成刚性的双链,迫使 5' 和 3' 端分离成为打开状态,从而显示出荧光。该过程是可逆的,利用不断加入的酸碱作为燃料,就可以驱动马达循环运转

如何从单分子实验的数据中“去伪存真”,从而真正揭示分子马达运动的内在规律是物理学家面临的一个非常迫切的问题。

4.2 非持续集体马达系统

非持续马达如 myosin II,由于占空比很低,其布朗运动占主导。现有的单分子技术还不能精确测量单个非持续马达的步长和发力大小。非持续马达在细胞内是集体行动的,在动力学方面体现出的是集体性质,Julicher 和舒咬根等已在理论上研究了集体马达的运动学和化学动力学,揭示了集体马达系统的一些独特性质^[20,21]。如果能在体外重建这样的系统,或直接从肌肉组织中分离肌节,我们就能用单分子技术进行实验验证,并进一步深入钙离子的调控研究。

4.3 ATP 合成酶

有关 ATP 合成的研究已经产生了 5 位 Nobel 奖得主,其重要性不言而喻。但我们对 ATP 合成机制的了解还非常肤浅,其中对 F_1 的理解还停留在唯象层面^[11],对 F_0 的认识则仍处在卡通阶段。如何获得 F_0 的结构图像, F_1 的 3 个催化位点之间如何通信,“定子”上的化学循环与“转子”的步进式转动之间

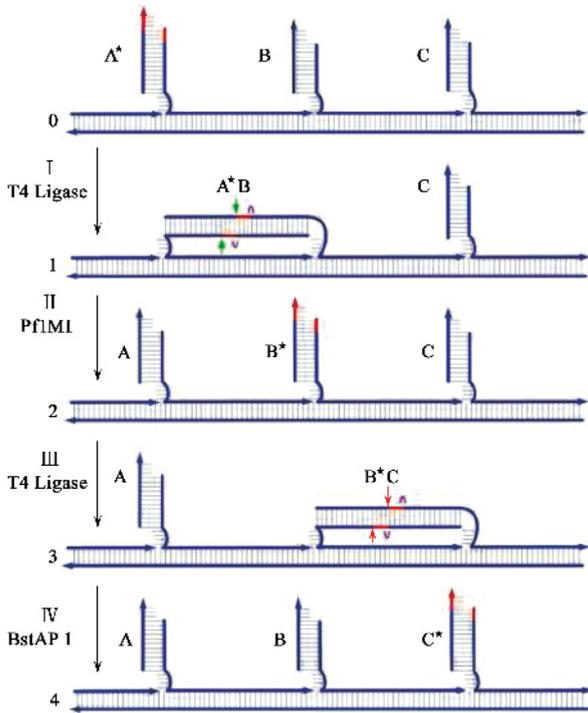


图6 DNA 定向步行器步行机制^[19]。该装置包含轨道和步行器两部分；“缆绳”A、B和C等间距地索在双链DNA轨道的3个锚地上。步行器（红色）开始位于“缆绳”A(0)，在热涨落和连接酶（T4 Ligase）的共同作用下，“缆绳”AB 对接在一起并构成了一个剪切酶 pflMI 的识别位点（绿色箭头 X 1），PflMI 切断了“缆绳”AB 组成的环，步行器被挪到了“缆绳”B(2)，与(0)的情况类似，“BC”两“缆绳”对接在一起并构成了一个内切酶 BstAPI 的识别位点（粉红色箭头 X 3），BstAPI 切断了 BC“缆绳”合成的环，步行器移到了“缆绳”C(4)

如何实现高效的力学化学耦合，是3个位点都要结合核苷才能使 F_1 转速最大，还是只要2个位点结合就足够了等问题极具挑战性。

4.4 DNA 马达

尽管DNA马达在体内尚未被发现，但作为一种易操纵的纳米材料，理应对纳米科学有所贡献。如何把握住DNA各方面的优势，利用其性质构建出更精巧、灵敏且高效的分子马达是当前该领域科研工作的重中之重。

4.5 驱动蛋白-1 (Kinesin-1) 是生物分子马达研究的“氢原子”

Kinesin-1(图1)是目前已知的自然界45亿年来演化出的最小的分子马达。它是由2条重链组合成的二聚体。Kinesin-1的头部(也称马达域)由氨基酸链的N端构成，有2个位点分别与核苷和微管结合。2条重链粘合的部分称为驱干，它与头部之间

的柔性短链(13个氨基酸)称为颈部(neck linker)；2个C端和2条轻链组成尾巴，负责装载“货物”(cargo)。Kinesin-1是持续马达，它能沿微管连续行走数微米而不脱轨，这就意味着至少有一头结合在微管上，即两头的ATP水解循环是相互协调的。尽管Kinesin-1的研究已经给我们展示了丰富的结构和生化信息^[22]，但我们依然面临一系列问题。2006年10月在Asilomar召开的第10届生物物理研讨会“Molecular Motors: Point Counterpoint”上提出了以下问题。

4.5.1 马达的持续问题

- (1)在步行机制中，马达域之间如何实现通信以协调各自的ATP水解循环；
- (2)是否存在有别于步行的持续“自动”(motility)机制；
- (3)单头持续马达如何与轨道保持联系；
- (4)双头马达的两头是否完全等价；
- (5)双头马达的非对称步行机制有哪些功能上的优点；

- (6)马达如何产生柔性以避免路径上的障碍；
- (7)由各种马达组成的分子机器，如解旋酶、聚合酶和核糖体如何沿轨道移动；

4.5.2 力学化学耦合问题

- (8)在ATP水解周期中，伴随发力和产生运动的是哪个构象变化；
- (9)催化位点微小的构象变化如何被某些结构(如杠杆)放大到马达的质心位移；
- (10)在ATP水解循环中，各态如何调节(某些情况下为远距离调节)马达与核苷及轨道间的亲和力；
- (11)轨道如何影响马达与核苷的亲和力及ATP水解速率，又如何平衡各个化学反应态；
- (12)我们如何才能获得一个马达与轨道结合在一起的高分辨结构图；
- (13)除了轨道和激活因子外，肌动蛋白和微管还能担当什么角色；
- (14)在一个充满混沌而又涨落着“完美风暴”(perfect storm)的粘稠的细胞环境中，马达如何实现能量的高效转换；
- (15)生物分子马达是否像布朗棘轮那样从热涨落获取能量，热涨落是否扮演其他角色；
- (16)蛋白的能量储存在哪里；
- (17)怎样的运动调整机制(kinetic tuning)优化着马达在胞内的角色；

(18)外力或不同的负载如何影响 ATP 水解循环;

(19)离子通道、泵和受体等在工作机制方面与力学化学耦合蛋白有何区别。

4.5.3 方向性问题

(20)马达运动的方向是否由杠杆或颈部的方位决定;

(21)运动方向是否由一个定义明确的区域决定;

(22)如何确定非传统马达如核酸处理器(nucleic acid processors)的运动方向;

(23)为什么 N 端和 C 端马达的运动方向常常反向;

(24)马达是如何逆转方向的;

(25)这种逆转是否可调,如何调;

(26)马达家族间工作机制的差异究竟有多大;

(27)大部分非传统马达的工作机制与传统马达是否有本质区别;

(28)马达能否既是锚同时又是输送机;

(29)细丝的聚合与解聚与生物分子马达是如何作用的;

(30)我们可以从细菌通过改变鞭毛的螺旋性来推进中得到什么启示;

4.5.4 调控问题

(31)细胞信号传导时如何开关马达并控制它们的速度;

(32)货物是如何指定的;

(33)货物是如何被装载又是如何在适当的瞬间被卸载的;

(34)目的地是如何指定的;

(35)货物是否影响了马达躯干结构从而使两头之间实现通信;

(36)当与货物相遇时,马达之间是如何协调或挣抢的(有些马达是完全相同的,有些是同型异构(isoforms),又有些则来自不同的家族)

上述这些问题是包括所有生物分子马达内在的基本问题,因此,我们称 Kinesin-1 是生物分子马达研究的“氢原子”。

21 世纪将会是一个多学科相互联系,相互促进且共同发展的世纪。物理科学、生命科学、材料科学、信息科学是这场科学风暴中不可或缺的角色。作为这些学科最基础层面的交叉点,生物分子马达的地位和重要性不言而喻。相信在不远的将来,人类终将在微观尺度创造出一个全新的世界^[23]。

参 考 文 献

- [1] Howard J. *Mechanics of Motor Proteins and the Cytoskeleton*. Sinauer, Sunderland, Massachusetts, 2001
- [2] Shu Y G, Ou-Yang Z C. *J. Comput. Theor. Nanosci.*, 2007, 4 : 71
- [3] Simmel F C, Dittmer W U. *Small*, 2005, 1 : 284
- [4] Bustamante C, Chemla Y R, Forde N R *et al.* *Annu. Rev. Biochem.*, 2004, 73 : 705
- [5] Bustamante C, Liphardt J, Ritort F. *Physics Today*, July 2005, 43
- [6] Liu F, Ou-Yang Z C. *Biophys. J.*, 2006, 90 : 1895
- [7] Hirokawa H. *Science*, 1998, 279 : 519
- [8] Kreis T, Vale R. *Guidebook to the Cytoskeletal and Motor Proteins*. New York : Oxford University Press, 1999
- [9] Boyer P D. *Biochim. Biophys. Acta*, 1998, 1365 : 3
- [10] Block S M. *Cell*, 1998, 93 : 5
- [11] Wang H Y, Oster G. *Nature*, 1998, 396 : 279
- [12] Shu Y G, Lai P Y. *Europhysics letters*, submitted
- [13] Strick T, Allemand J F, Croquette V *et al.* *Physics Today*, October, 2001, 46
- [14] Vale R D, Milligan R A. *Science*, 2000, 288 : 88
- [15] Mehta A D, Rief M, Spudich J A *et al.* *Science*, 1999, 283 : 1689
- [16] Zhang Y H, Wang J, Cui Y B *et al.* *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2005, 331 : 370
- [17] Shu Y G, Shi H L. *Mod. Phys. Lett. B*, 2007, 21 : 1097
- [18] Liu D S, Balasubramanian S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42 : 5734
- [19] Yin P, Yan H, Daniell X G *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, 43 : 4906
- [20] Julicher F, Ajdari A, Prost J. *Rev. Mod. Phys.*, 1997, 69 : 1269
- [21] Shu Y G, Shi H L. *Phys. Rev. E*, 2004, 69 : 021912
- [22] Hackney D D. *Annu. Rev. Physiol.*, 1996, 58 : 731
- [23] Browne W R, Feringa B L. *Nature nanotechnology*, 2006, 1 : 25