拓扑结构和序列长度对蛋白质压力依赖性塌缩性的影响

Jiayi Wang

华盛顿大学物理系

D. Thirumalai

化学与物理系，

德克萨斯大学奥斯汀分校，奥斯汀 *78712*

Margaret S. Cheung*

物理系，华盛顿大学和太平洋西北国家实验室

Andrei G. Gasic†

Geminus.ai（日期：2026年11月24日）

arXiv:2611.30336v1 [physics.bio-ph] 23 Nov 2026

摘要

温度、压力、溶剂质量和自然选择等多种物理与进化因素，在引导氨基酸序列形成其天然结构的过程中发挥着重要作用。尽管单结构域蛋白质的折叠机制已得到广泛研究，但蛋白质塌缩的物理决定因素及其与天然态折叠的关系，仍远未得到充分理解。尤其是，“塌缩性”这一概念——即蛋白质序列在折叠条件下采取紧凑构象的内在倾向——与“可折叠性”（即达到天然结构的能力）有所区别，但又密切相关。此前的理论研究表明，塌缩性由天然态拓扑结构编码，这凸显了自然选择可能倾向于具有更强塌缩倾向的序列。然而，若不考虑水和静水压力的影响，就无法完整阐明自然选择的作用。在此，我们通过引入压力依赖的去溶剂化势，研究溶剂介导的相互作用在蛋白质塌缩中的作用，并考察静水压力如何影响蛋白质可塌缩性。我们发现，尽管压力升高会使完全折叠的天然态不稳定，但仍可能促进紧凑的水介导构象形成。此外，压力诱导响应的程度和方向在很大程度上取决于天然态拓扑结构，包括二级结构和三级结构。例如，含有较高比例非局部接触的蛋白质或结构域，如富含 β折叠的蛋白质，通常会随着压力升高而表现出更明显的水介导塌缩倾向。这些发现凸显了天然态拓扑结构在决定蛋白质塌缩压力敏感性方面的关键作用，并揭示了蛋白质拓扑结构、溶剂介导的相互作用以及环境变化所引发的构象转变之间的相互关系。

I. 引言

尽管在预测蛋白质三维结构方面已取得显著进展，但理解蛋白质折叠的物理机制和路径仍是一项根本性挑战 [1–3]。经典聚合物理论（如 Flory理论）为描述聚合物构象和热力学性质提供了框架，

* margaret.cheung@pnnl.gov

† andrei@geminus.ai

它们将链表示为相互作用的单体 [4–6]。这些理论还考虑聚合物–溶剂相互作用及其对链构象的影响 [6, 7]。然而，蛋白质在序列特异性相互作用和进化约束方面不同于均聚物。自然选择只保留了可能的蛋白质序列和天然结构中的一小部分 [8–11]。能量景观理论通过最小挫折漏斗状能量景观解释了这种筛选机制：这类景观能够使多条折叠路径汇聚至天然态 [2, 4, 12, 13]。此外，实验研究已证实，天然态的拓扑结构是决定蛋白质折叠速率的重要因素 [14], ，这表明蛋白质拓扑结构与可折叠性密切相关。

蛋白质的可折叠性与塌缩性密切相关，后者描述多肽链采取紧凑构象的倾向 [15–17]。尽管二者密切相关，塌缩与折叠是不同的转变：塌缩涉及链压缩，而折叠则要求形成特定的天然结构 [15]。先前的理论研究表明，序列依赖的塌缩与折叠转变温度之间的差异与折叠速率高度相关 [16–18]。当这些转变在相似的热力学条件下发生时，蛋白质能够快速折叠，而不会长时间滞留于亚稳中间态 [17]。因此，理解蛋白质可塌缩性的物理决定因素对于阐明蛋白质折叠机制至关重要。

解析模型为在广泛的物理参数范围内识别这些决定因素提供了高效手段。先前的研究建立了一种解析理论，通过表征诱导链塌缩所需的临界吸引相互作用强度 k_θ，来描述蛋白质的可塌缩性；该强度必须克服排除体积排斥 [11, 19]。较大的k_θ 表示较低的内在塌缩倾向。该临界强度取决于蛋白质大小 N和天然态拓扑结构，这表明可塌缩性可能限制进化序列选择，并有助于解释对特定蛋白质拓扑结构和多结构域构型的偏好 [11, 19]。

虽然蛋白质大小和天然态拓扑结构是决定塌缩性的关键因素，但蛋白质折叠也深受其与溶剂[20], ，尤其是水[21]相互作用的影响。在这一过程中，静水压力可以改变这些相互作用，促进水渗入蛋白质空腔、引发结构重排以及解折叠 [22–26]。压力也是微生物进化中的重要环境因素[27], ，尤其是在深海和地下栖息地中；这些栖息地可能在生命起源中发挥过作用 [28, 29]。自然

选择因此可能有利于适应不同压力的蛋白质结构和构象动力学。了解压力依赖性水相互作用对蛋白质塌缩的影响，或可更深入地揭示蛋白质结构的自然选择。

可塌缩性理论的原始框架采用具有单个吸引极小值的兰纳-琼斯势来近似残基间相互作用，无法捕捉水介导相互作用的复杂性。在水环境中，有效残基间相互作用既有直接接触能量极小值，也有水介导能量极小值，二者之间由去溶剂化势垒隔开[30–32] ，该势垒会影响蛋白质折叠动力学 [33]。因此，纳入去溶剂化势[34, 35]对于描述水相互作用如何影响蛋白质可塌缩性至关重要。先前的研究已对水介导相互作用和去溶剂化势的压力依赖性进行了表征 [22, 34, 36]。压力通过改变直接接触构象与水介导构象的相对稳定性，为调控蛋白质构象状态提供了一种途径。

在此，我们通过将压力依赖的去溶剂化势纳入有效残基间相互作用，扩展了蛋白质可塌缩性的解析理论。我们研究静水压力如何影响不同尺寸和天然态拓扑结构蛋白质的可塌缩性，尤其关注非局部接触的作用。此外，我们将理论预测与实验观测进行比较，以阐明压力诱导蛋白质构象转变背后的物理机制。

II. 方法

A. 理论框架

塌缩理论 [19]采用了聚合物的修正的爱德华兹哈密顿量 [37]来描述多肽链内部的相互作用 [19]。在连续介质表示中，哈密顿量为

$$\mathcal{H} = \frac{3k_{\mathrm{B}}T}{2a_0^2}\int_0^N \left(\frac{\partial \mathbf{r}}{\partial s}\right)^2 \,\mathrm{d}s + k_{\mathrm{B}}T\mathcal{V}(\mathbf{r}(s)) \tag{1}$$

其中，$\mathbf{r}(s)$表示残基 s的位置， N 为残基数目， a_0 为一个氨基酸残基的直径， $k_{\mathrm{B}}T$ 为热能。第一项描述链的

连接性，而第二项表示残基之间通过有效势能 $\mathcal{V}(\mathbf{r}(s))$产生的相互作用。

遵循 Samanta等人 [19], 的理论框架，相互作用势被建模为排斥高斯函数与吸引高斯函数的组合：前者表示排除体积相互作用，后者表示天然接触对之间的相互作用：

$$\begin{aligned}\mathcal{V}(\mathbf{r}(s)) =& \frac{\nu}{\left(2\pi a_0^2\right)^{3/2}} \sum_{s=0}^{N} \sum_{s'=0}^{N} \mathrm{e}^{-\frac{\left(\mathbf{r}(s)-\mathbf{r}(s')\right)^2}{2a_0^2}} \\ & - \frac{\kappa(p)}{\left(2\pi\sigma(p)^2\right)^{3/2}} \sum_{\{s_i,s_j\}} \mathrm{e}^{-\frac{\left(\mathbf{r}(s_i)-\mathbf{r}(s_j)\right)^2}{2\sigma(p)^2}}\end{aligned} \tag{2}$$

其中， ν 为排除体积相互作用系数，设为 $\frac{4}{3}\pi a_0^3$； κ（p）为吸引相互作用系数。值得注意的是，氨基酸（带电、极性和疏水残基）之间的平均力势具有直接接触极小值以及其他由溶剂隔开的极小值 [38]。因此，式 2 应被视为氨基酸残基间相互作用的一种简化但具有普适性的表述。式 2 中的参数 σ（p）表征天然接触对之间吸引相互作用的空间范围。顺带一提，两个高斯函数项之和能够合理地模拟 Lennard-Jones相互作用 [39] ，而且计算可以解析完成。在原始框架中，相互作用势由单一的有效吸引势阱构成，并未明确考虑压强依赖去溶剂化。

为评估压力对可压缩性的影响，我们使用其他文献中描述的去溶剂化势扩展了这一框架 [34] （见附录 B）。如图 1 所示，去溶剂化势包含两个局部极小值。第一个极小值对应直接的残基-残基接触（接触势阱最低点），第二个极小值则代表两个残基被一个水分子隔开的构型（水介导的极小值）。

为研究这两种相互作用状态对蛋白质可塌缩性的贡献，我们分别近似表示接触势阱和水介导势阱。每个势阱均表示为一个排斥高斯函数与一个吸引高斯函数之和，这与原始可塌缩性理论 [19]采用的函数形式一致。这种分解使我们能够分别表征两种相互作用状态的压力依赖性，同时保留解析计算可塌缩性所需的高斯表示。

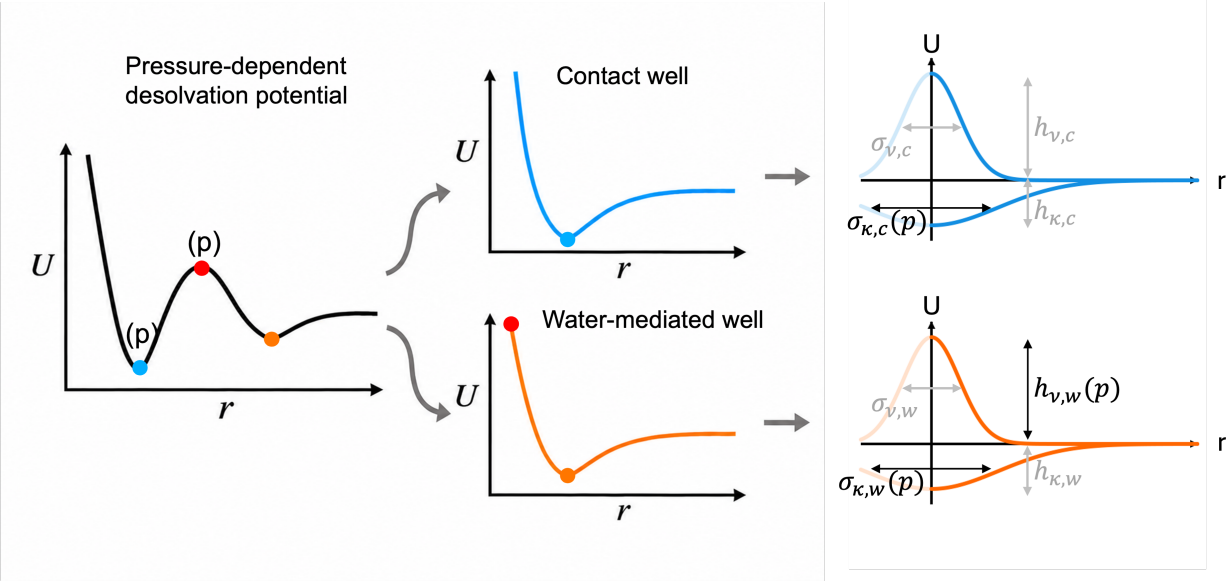


图 1：**灰质高斯近似的示意图**

压力依赖的去溶剂化势。原始去溶剂化势（左）由接触势阱和水介导势阱组成，二者之间由去溶剂化势垒隔开；现将其近似为两个独立的单势阱势（中）。蓝色和橙色圆点分别表示接触势阱和水介导势阱的极小值，红色圆点则表示去溶剂化势垒，以及近似后的水介导势中的对应位置。曲线中压力依赖的位置以 (p) 表示。每个单势阱势又表示为一个排斥高斯函数与一个吸引高斯函数之和（右），其特征参数分别为振幅 h_ν 和 h_κ 以及宽度 σ_ν 和 σ_κ。下标 c 和 w 分别表示接触势阱和水介导势阱，压力依赖参数以黑色表示，而压力无关参数则以

质。

我们考察了从 $p = 0$ 到 $p = 5$的压力范围，其中 $p = 0$ 对应于大气压，一个压力单位约等于 760 巴 [34]。对于两个势阱，压力依赖性通过改变吸引高斯宽度来引入，而排斥高斯宽度保持不变。之所以作出这一选择，是因为我们认为排斥高斯宽度应代表残基大小，而残基大小在模型中保持不变。压力依赖的吸引高斯宽度通过数值方法确定，具体做法是使有效高斯势与压力依赖的去溶剂化能相匹配，如下文所述。

B. 脱溶剂化势能的高斯函数近似

两个势阱中的每一个都近似表示为排斥高斯函数与吸引高斯函数的组合：

$$U(r) = h_\nu \mathrm{e}^{-\frac{r^2}{2\sigma_\nu^2}} - h_\kappa \mathrm{e}^{-\frac{r^2}{2\sigma_\kappa^2}} \tag{3}$$

其中， r 是两个残基之间的距离， h_ν 和 h_κ 分别是排斥高斯函数和吸引高斯函数的振幅， σ_ν 和 σ_κ 是它们各自对应的宽度。吸引项前的负号表示其对相互作用能的有利贡献。这两个高斯函数的组合产生了一个势阱：短距离处为排斥区，较大距离处则出现吸引极小值。式 3 中的参数分别针对接触势阱和水介导势阱确定。它们随压力变化的数值分别汇总于表 1 和表 2。

1. 在 $p = 0$ 时确定高斯宽度

对于接触势阱，排斥高斯宽度和吸引高斯宽度采用原始塌缩性框架 [19], 中的数值，其中 $p = 0$ 对应大气压，且一个压力单位约等于 760 巴 [34]。所得宽度列于表 1。

对于水介导势阱，排斥高斯宽度保持与接触势阱的相同。为考虑介入水分子引入的残基间额外分离距离，吸引高斯宽度增加了一个水分子的直径（0.28 纳米）。所得宽度列于表 2 中。

2. 在 $p = 0$ 下确定高斯振幅

高斯振幅经过选取，以近似去溶剂化势的形状，同时再现大气压下相应的势阱深度和势垒高度。

对于接触势阱，选择排斥高斯振幅和吸引高斯振幅，以再现接触势阱的深度，同时近似排斥

原文区域　　最终去溶剂化势能的斜率。所得振幅列于表 1。

对于水介导势阱，我们对振幅施加约束，使它们在参考间距处的合计贡献能够再现去溶剂化势垒高度。随后选择各个振幅，使其再现水介导势阱深度，同时近似其排斥区的斜率。所得振幅列于表 2。

3. 高斯函数势能的压力依赖性

为纳入压力依赖性，我们采用了附录 B 中所述的压力依赖势阱深度和去溶剂化势垒。随着压力升高，接触势阱变浅，而去溶剂化势垒升高。在所考虑的压力范围内，水介导势阱深度保持不变[34]。

对于接触势阱，高斯振幅和排斥高斯宽度均保持不变，而通过改变吸引高斯宽度来再现压力依赖的接触势阱深度。所得压力依赖的高斯参数汇总于表 1。

对于水介导势阱，吸引高斯振幅和排斥高斯宽度保持不变。允许排斥高斯振幅随压力升高而增大，以再现不断升高的去溶剂化势垒；同时调整吸引高斯宽度，以维持指定的水介导势阱深度。所得压力依赖的高斯参数汇总于表 2。

C. 压力依赖性塌缩性的计算

1. 压力依赖性高斯宽度的确定

为确定压力依赖的吸引高斯宽度，我们首先推导了双高斯势势阱深度的解析表达式。通过求解局部极小值的位置 r_{min}，并在该位置计算势能，最低能量可表示为

$$U(r_{min}) = -h_\kappa \left(\frac{h_\kappa \sigma_\nu^2}{h_\nu \sigma_\kappa^2}\right)^{-\frac{\sigma_\nu^2}{\sigma_\nu^2-\sigma_\kappa^2}} + h_\nu \left(\frac{h_\kappa \sigma_\nu^2}{h_\nu \sigma_\kappa^2}\right)^{-\frac{\sigma_\kappa^2}{\sigma_\nu^2-\sigma_\kappa^2}} \tag{4}$$

其中 h_ν 和 h_κ 分别表示排斥和吸引高斯振幅，σ_ν 和 σ_κ 为相应的宽度。该表达式被分别应用于接触势阱和水介导势阱。

势阱深度和去溶剂化势垒的压力依赖性由附录 B 中的方程 B1 得出。将这些关系代入最低能量的解析表达式后，我们通过数值方法求得各压力下的吸引高斯宽度 $\sigma_\kappa(p)$。

对于接触势阱，高斯振幅和排斥高斯宽度固定为其大气压值（表 1）。压力依赖的吸引高斯宽度 $\sigma_{\kappa,\ c}(p)$ 通过求解下式确定

$$\begin{aligned} -h_{\kappa,c} \left(\frac{h_{\kappa,c} \sigma_{\nu,c}^2}{h_{\nu,c} \sigma_{\kappa,c}^2}\right)^{-\frac{\sigma_{\nu,c}^2}{\sigma_{\nu,c}^2-\sigma_{\kappa,c}^2}} + h_{\nu,c} \left(\frac{h_{\kappa,c} \sigma_{\nu,c}^2}{h_{\nu,c} \sigma_{\kappa,c}^2}\right)^{-\frac{\sigma_{\kappa,c}^2}{\sigma_{\nu,c}^2-\sigma_{\kappa,c}^2}} \\ = \epsilon_0 - 0.076p \end{aligned} \tag{5}$$

其中，下标 c 表示接触势阱，$\epsilon_0 = 0.6$ 表示大气压下的参考接触势阱深度（绝对值）。

对于水介导势阱，吸引高斯振幅和排斥高斯宽度固定为其大气压值（表 2）。通过施加两个约束，同时确定排斥高斯振幅 $h_{\nu,\ w}(p)$ 和吸引高斯宽度 $\sigma_{\kappa,\ w}(p)$：水介导势阱深度保持不变，而去溶剂化势垒随压力升高。

相应的方程为：

$$\begin{aligned} -h_{\kappa,w} \left(\frac{h_{\kappa,w} \sigma_{\nu,w}^2}{h_{\nu,w} \sigma_{\kappa,w}^2}\right)^{-\frac{\sigma_{\nu,w}^2}{\sigma_{\nu,w}^2-\sigma_{\kappa,w}^2}} + h_{\nu,w} \left(\frac{h_{\kappa,w} \sigma_{\nu,w}^2}{h_{\nu,w} \sigma_{\kappa,w}^2}\right)^{-\frac{\sigma_{\kappa,w}^2}{\sigma_{\nu,w}^2-\sigma_{\kappa,w}^2}} \\ = \epsilon_0' \end{aligned} \tag{6}$$

$$h_{\nu,w} - h_{\kappa,w} = \epsilon_0'' + 0.127p \tag{7}$$

其中，下标 w 表示水介导势阱，$\epsilon_0' = 0.2$ 表示参考水介导势阱深度（绝对值），而 $\epsilon_0'' = 0.8$ 表示参考去溶剂化势垒

在大气压下的高度。

通过在每个压力下数值求解这些方程，我们得到了接触势阱和水介导势阱的压力依赖的吸引高斯宽度。

2. 临界吸引强度的计算

利用上述确定的压力依赖的吸引高斯宽度，我们计算了每个势阱的塌缩性（临界吸引强度 $\kappa_\theta(p)$）。根据附录 A（方程 A3）中推导的理论框架，临界吸引强度为：

$$\kappa_\theta(p) = \frac{4}{3}\pi a_0^3 \frac{\sum_{s=0}^{N}\sum_{s'=0}^{N} \frac{\sum_{n=1}^{N} \frac{1-\cos\left[n\pi(s-s')/N\right]}{n^4}}{\left(\sum_{n=1}^{N} \frac{1-\cos\left[n\pi(s-s')/N\right]}{n^2} + \frac{3\pi^2}{2N}\right)^{5/2}}}{\sum_{\{s_i,s_j\}} \frac{\sum_{n=1}^{N} \frac{1-\cos\left[n\pi\left(s_i-s_j\right)/N\right]}{n^4}}{\left(\sum_{n=1}^{N} \frac{1-\cos\left[n\pi\left(s_i-s_j\right)/N\right]}{n^2} + \frac{3\pi^2\sigma_\kappa(p)^2}{2a_0^2 N}\right)^{5/2}}} \tag{8}$$

其中，$\sigma_\kappa(p)$ 是根据相应有效势得到的压力依赖吸引高斯宽度。该表达式中的所有其他参数均与压力无关。

接触势阱和水介导势阱的计算分别进行，从而量化它们对压力依赖的蛋白质可塌缩性的各自贡献。在该理论中，$\kappa_\theta(p)$ 表示聚合物塌缩所需的临界吸引强度，为衡量蛋白质序列在不同压力下发生线团-球状转变倾向提供了定量指标。

III. 结果

A. 接触势能和水介导势随压力的变化

不同压力下接触势能和水介导势所获得的高斯参数分别汇总于表 1 和表 2 中。

所得的压力依赖高斯势如图 2 所示，并与 Gasic 等人开发的原始脱溶剂化势一同展示。[34]随着压力升高，接触势阱逐渐变浅，反映出直接

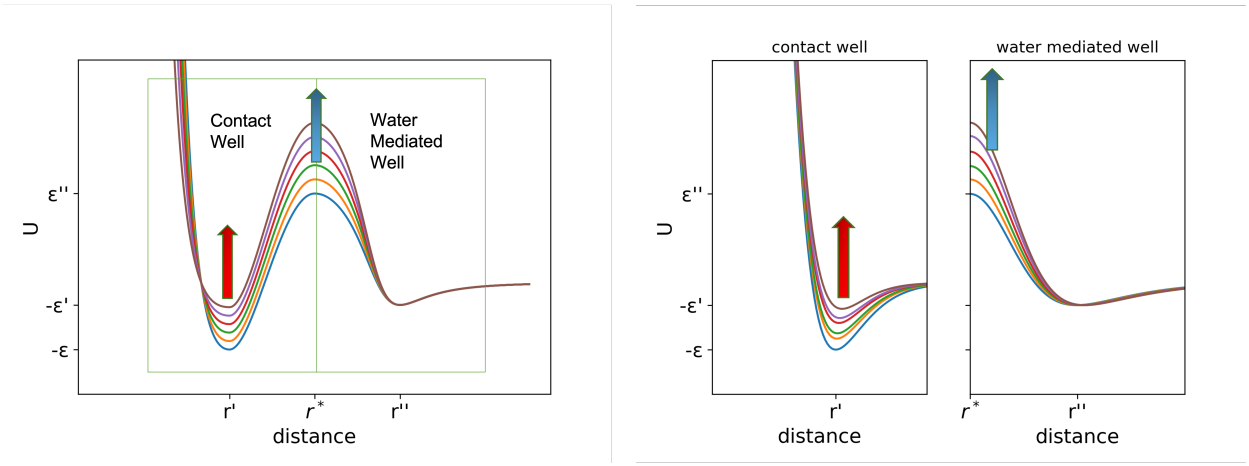
p	$\sigma_{\kappa,c}$	$\sigma_{\nu,c}$	$h_{\kappa,c}$	$h_{\nu,c}$
0	0.63	0.38	5	33.62
1	0.61	0.38	5	33.62
2	0.60	0.38	5	33.62
3	0.58	0.38	5	33.62
4	0.57	0.38	5	33.62
5	0.55	0.38	5	33.62

表 I：接触势阱的压力依赖高斯参数。$\sigma_{\kappa,\ c}$ 和 $\sigma_{\nu,\ c}$分别表示吸引和排斥高斯宽度，而 $h_{\kappa,\ c}$ 和 $h_{\nu,\ c}$表示各自对应的振幅。高斯宽度以纳米为单位。压力采用 Gasic 等人 [34], 的约定，其中 $p = 0$ 表示大气压，压力单位约等于 760 巴。

p	$\sigma_{\kappa,w}$	$\sigma_{\nu,w}$	$h_{\kappa,w}$	$h_{\nu,w}$
0	0.92	0.38	0.43	1.23
1	0.93	0.38	0.43	1.36
2	0.95	0.38	0.43	1.48
3	0.96	0.38	0.43	1.61
4	0.97	0.38	0.43	1.75
5	0.98	0.38	0.43	1.87

表 II：水介导势阱的压力依赖的高斯参数。$\sigma_{\kappa,\ w}$和 $\sigma_{\nu,\ w}$ 分别表示吸引和排斥高斯函数的宽度，而 $h_{\kappa,\ w}$ 和$h_{\nu,\ w}$ 表示对应的振幅。高斯宽度以纳米为单位。压力采用 Gasic 等人的约定。 [34], 其中 $p = 0$ 表示大气压，一个压力单位约等于 760 巴。

残基间接触。相比之下，水介导势阱的最低能量基本保持不变，而排斥势垒则增大。这些趋势再现了原始去溶剂化模型中接触状态与水介导相互作用状态各自不同的压力响应。



(a) 原始脱溶剂化势　　(b) 近似分离势阱

图2:　(a) 原始压力依赖的去溶剂化势的比较

由 Gasic 等人开发 [34]，以及 (b) 使用表 1 和表 2 中的高斯参数分别近似得到的接触势阱和水介导势阱。曲线表示从 $p = 0$ （蓝色）到 $p = 5$ （棕色）的压力，箭头表示压力递增方向。接触势阱描述直接残基间相互作用，而水介导势阱则表示涉及介入水分子的相互作用。水介导势阱的起点对应于去溶剂化势垒的位置 r^*。一个压力单位约等于 760 巴。

为研究蛋白质可塌缩性的压力依赖性，我们计算了30种蛋白质在压力范围 $p = 0$ 至 $p = 5$内与接触势阱和水介导势阱相关的塌缩性，分别记为$\kappa_{\theta,\ c}$ 和$\kappa_{\theta,\ w}$。按照Samanta等人[19]的定义， $k_\theta = (2\pi\sigma^2)^{-3/2}\kappa_\theta$ 表示临界点处接触相互作用的平均吸引相互作用强度（单位为 k_BT）。 k_θ 的值越大，表明可塌缩性越低；反之，值越小则表明可塌缩性越高。

我们进一步将水介导可压缩性比 η 定义为

$$\eta = \frac{k_{\theta,w}}{k_{\theta,c} + k_{\theta,w}}, \tag{9}$$

该值表示水介导可塌缩性相对于天然接触态与水介导态的综合可塌缩性的相对贡献。 η 的值越小，表示与水介导态相关的相对可塌缩性参数越小。$k_{\theta,\ c}$、 $k_{\theta,\ w}$和 η 统称为可塌缩性指标。

B. 压力升高会降低天然态可塌缩性，同时促进水介导的塌缩

图3展示了三种可塌缩性指标对压力的依赖性。按照 Samanta等人 [19], 的做法，根据蛋白质的天然态非局部接触比 N_{nl}/N_{nc}对其进行分类，其中 N_{nl} 表示非局域天然接触的数量， N_{nc}表示天然接触的总数。 $N_{nl}/N_{nc} < 0.5$ 的蛋白质被归为α富集型，而 $N_{nl}/N_{nc} > 0.5$ 的蛋白质则被归为 β富集型。

如图3(a)所示，接触势阱可塌缩性 $k_{\theta,\ c}$ 随压力持续增大，表明蛋白质趋向天然接触态时的可塌缩性降低。这一趋势与压力诱导变性过程中直接残基间接触的稳定性减弱相一致。

相较之下，图3(b)显示，随着压力升高，大多数蛋白质的水介导势阱可塌缩性 $k_{\theta,\ w}$ 略有下降，表明这些序列趋向水介导态时的可塌缩性增强。水介导可压缩性比 η也随压力显著下降（图3(c)），表明与水介导态相关的可塌缩性参数相对于两种状态的可塌缩性参数之和变小。

综合来看，这些结果表明，压力诱导的变性并不一定会消除蛋白质形成紧凑构象的倾向。尽管压力升高会降低天然态可塌缩性，蛋白质仍可能保留甚至表现出增强的、向水介导构象塌缩的倾向。这一区别表明，压力下天然接触的破坏可能与部分塌缩的水介导构象持续存在并存。

C. 较大的蛋白质以及具有更多非局域天然接触的蛋白质表现出更强的压力敏感性和更高的水介导可塌缩性

蛋白质可塌缩性的压力依赖性深受天然接触拓扑的影响。如图 3(a) 和 3(c) 所示，富含 β 的蛋白质通常包含较高比例的非局域天然接触，其可塌缩性随压力发生的变化比富含 α 的蛋白质更显著。为量化这一差异，我们计算了.....的变化

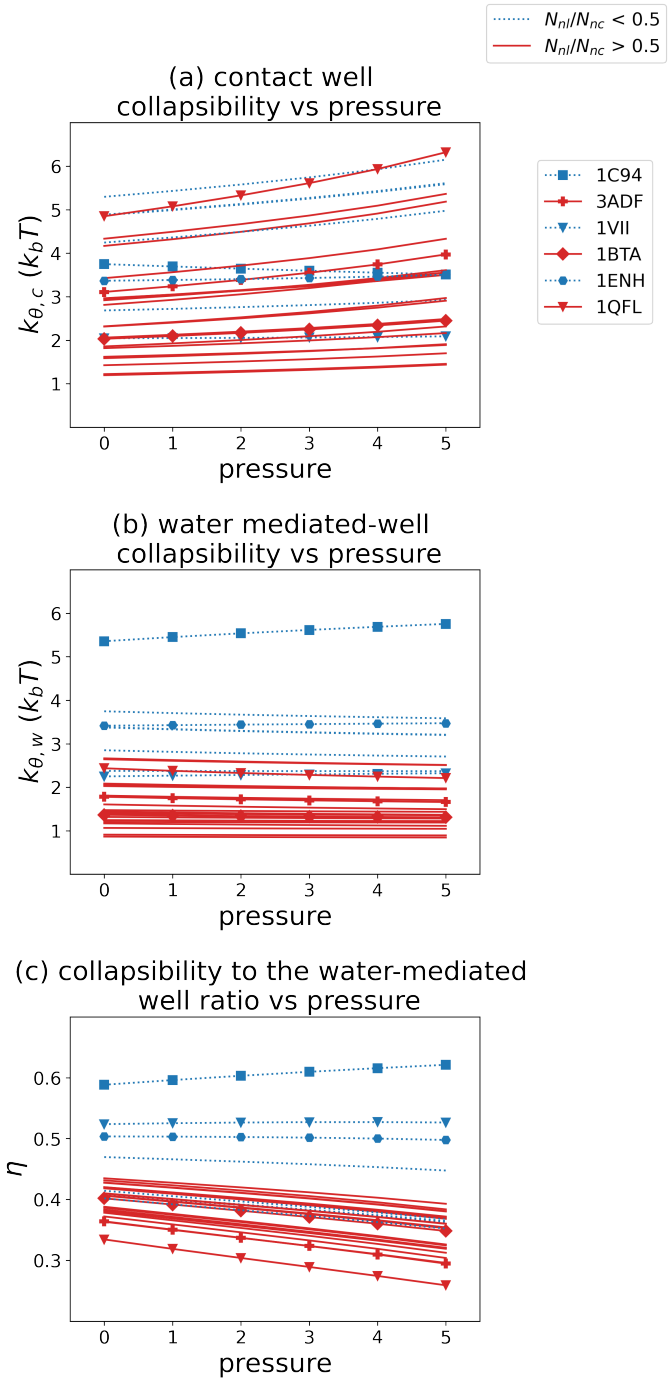


图3：30种蛋白质在 $p = 0$ 至$p = 5$范围内的(a)接触势阱可塌缩性$k_{\theta,\ c}$、(b)水介导势阱可塌缩性$k_{\theta,\ w}$和(c)水介导可压缩性比 η 的压力依赖性。根据非局域天然接触比 N_{nl}/N_{nc} [19]，将蛋白质分为富含 α型或富含 β型；其中 N_{nl} 表示非局域天然接触的数量， N_{nc}表示天然接触总数。标记指出了在图4中进一步详细考察的选定蛋白质。一个压力单位约等于760巴。

	$\Delta k_{\theta,c}$	$\Delta k_{\theta,w}$	$\Delta\eta$
α富	0.40	-0.02	-0.02
β富	0.59	-0.08	-0.06

表 III：Δk_θ至c期间接触势阱可塌缩性的平均变化$_{,\ c}$、水介导势阱可塌缩性的平均变化$\Delta k_{\theta,\ w}$，以及水介导可塌缩性比的平均变化 $\Delta\eta$，对于α富和 β富蛋白质，从 $p=0$ 到 $p=5$ 。变化定义为 $p=5$ 时的数值减去

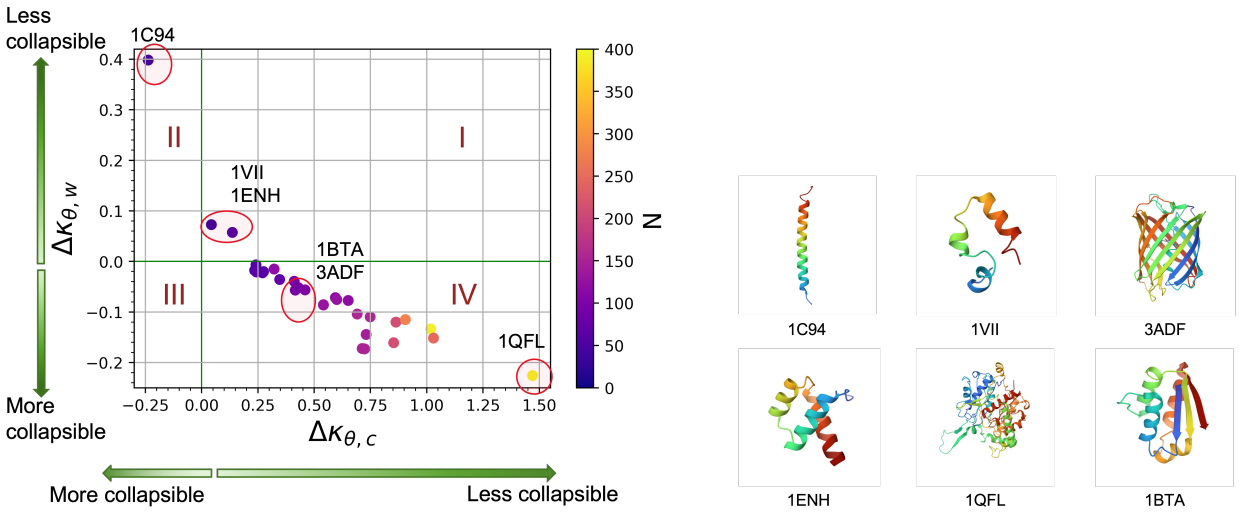
$$p=0.$$

$k_{\theta,\ c}$、 $k_{\theta,\ w}$和 η 在 $p=0$ 与 $p=5$ 之间的变化；我们对每种蛋白质分别计算这些变化，并在两个结构类别内取平均值（表 III）。

平均而言， β富蛋白质的$k_{\theta,\ c}$ 增幅大于 α富蛋白质（0.59 对 0.40），表明压力诱导的接触势阱可塌缩性降低幅度更大。更值得注意的是，$k_{\theta,\ w}$ 在 β富蛋白质中的降幅约为其四倍（-0.08 对 -0.02），这表明在升高的压力下，其塌缩为水介导构型的倾向显著增强。 η 的降幅也约为其三倍（-0.06 对 -0.02），与其更明显地受压力诱导而转向水介导塌缩态相一致。总之，这些结果表明，具有更多非局域天然接触的蛋白质不仅对压力更敏感，其水介导可塌缩性的增强幅度也更大。

为研究蛋白质特异性变化，我们绘制了$\Delta k_{\theta,\ c}$与$\Delta k_{\theta,\ w}$的关系图，涵盖全部30种蛋白质（图 4(a)）。正向变化表示塌缩性降低，而负向变化则表示塌缩性增强。每个数据点按蛋白质大小 N着色，图 4(b)中展示了六种具有代表性的结构。

大多数蛋白质位于第四象限（$\Delta k_{\theta,\ c}>0$， $\Delta k_{\theta,\ w}<0$），这表明升高压力会抑制其塌缩为直接接触构象，同时促进水介导塌缩。这种行为在不同二级结构组成的蛋白质中均可观察到，包括以 α螺旋为主的蛋白质（1QFL）、混合 α/β 的蛋白质（1BTA），以及以β折叠为主的蛋白质（3ADF）。因此，尽管压力响应的幅度取决于天然接触拓扑，但不同结构的蛋白质都具有水介导塌缩的倾向。少数蛋白质偏离了这一总体趋势。主要由单条 α 螺旋构成的retro-GCN4亮氨酸拉链（1C94）位于第二



(a) (b)

图4：（a）30种蛋白质（PDB编号：1MBO、1IV9、1MBN、1GB0、1C94、1L0Q、1BEB、1M8N、2LYZ、1BDD、1TFP、3ADF、2RN2、1VII、5O65、1IGC、2ABK、1X3D、1UBQ、1R2R、3CHY、1BTA、1A3N、1SRL、1NEB、1K53、1GM1、1G6P、1ENH、1QFL）的接触势阱可塌缩性 $\Delta k_{\theta,\ c}$（横轴）和水介导势阱可塌缩性 $\Delta k_{\theta,\ w}$（纵轴）从 $p=0$ 到 $p=5$ 的变化。颜色表示残基数 N。正向变化表示塌缩性降低，负向变化则表示塌缩性增强。根据两种变化的符号，平面被划分为四个象限。图中标出了六种代表性蛋白质的PDB编号。（b）面板（a）中标出的六种代表性蛋白质的《结构》。

象限，表明压力会增强其接触势阱可塌缩性。相比之下，两种小型三螺旋蛋白质1ENH和1VII位于第一象限，表现出向接触态和水介导态塌缩的可塌缩性均有所降低。因此，这些蛋白质可能更容易发生压力诱导膨胀，或形成部分解折叠构象。

蛋白质大小也会导致所观察到的差异。较大的蛋白质通常表现出更显著的压力诱导变化，尤其是$k_{\theta,w}$更大幅度的降低。总体而言，这些结果表明，链长和天然接触拓扑都会影响压力敏感性；较大且含有更多非局部接触的蛋白质，在升高的压力下尤其容易发生水介导塌缩。

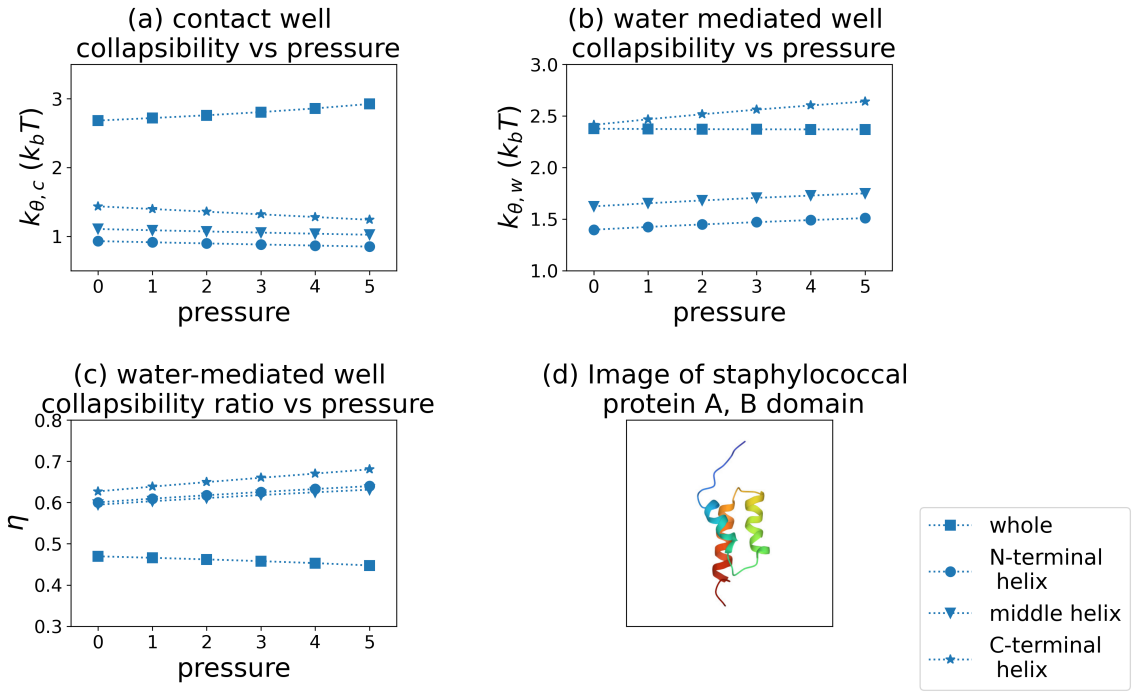


图5：金黄色葡萄球菌蛋白质A（1BDD）B结构域中三个 α-螺旋区域和完整序列的（a）接触势阱可塌缩性 $k_{\theta,\ c}$、（b）水介导势阱可塌缩性 $k_{\theta,\ w}$以及（c）水介导可压缩性比 η 的压力依赖性。（d）该蛋白质的三维结构，颜色从N端（蓝色）到C端（红色）渐变。

D. 二级结构组织影响压力下的区域性塌缩性

上述结果表明，天然接触拓扑会影响蛋白质可塌缩性的压力依赖性。为了进一步探究这些影响如何源自不同的结构区域，我们计算了四种代表性蛋白质中选定区域的 $k_{\theta,\ c}$、$k_{\theta,\ w}$和 η：金黄色葡萄球菌蛋白质A（1BDD）的B结构域、单链莫奈林（1IV9）、野生型barstar（1BTA）以及3-磷酸甘油酸激酶（1QPG）。

这些蛋白质代表了不同的结构组织形式，包括三螺旋束、混合 α/β 结构以及多结构域蛋白。将区域可压缩性指标与相应全长序列的计算结果进行比较，以评估局部二级结构和长程相互作用的贡献。

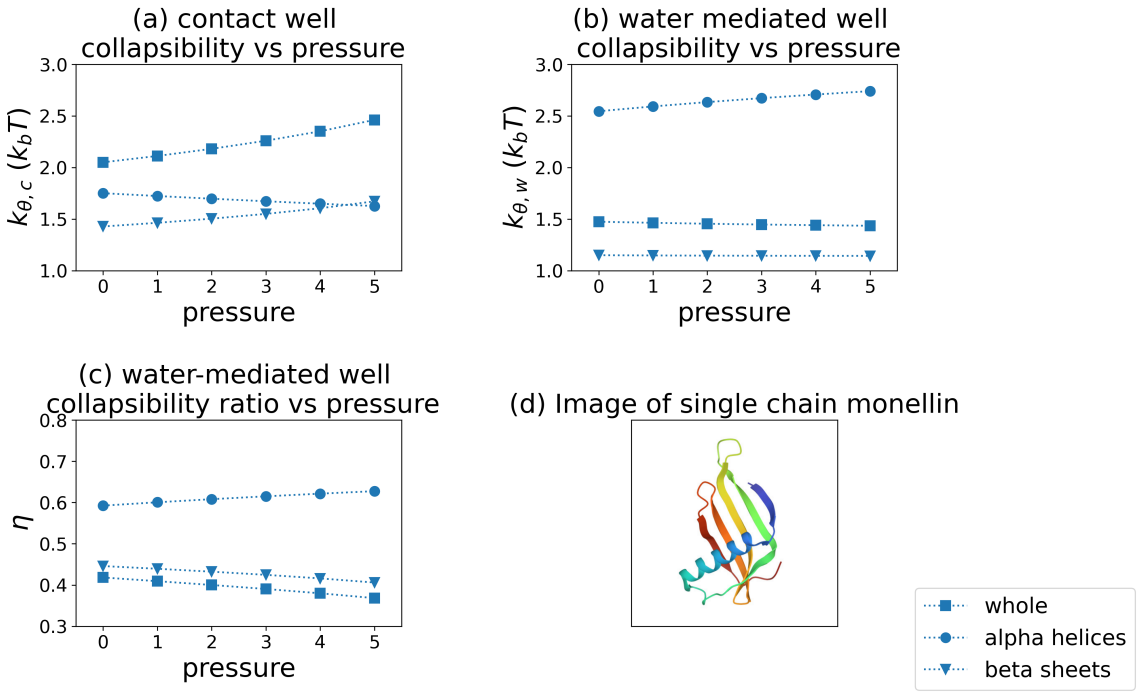


图6：单链莫奈林（1IV9）的 α-螺旋区、β-折叠区及完整序列的（a）接触势阱可塌缩性 $k_{\theta,\ c}$、（b）水介导势阱可塌缩性$k_{\theta,\ w}$和（c）水介导可压缩性比 η 随压力的变化。（d）单链莫奈林的三维结构。

1. 孤立螺旋区域中的压力依赖性塌缩性不同于全长序列

图5和图6显示，螺旋区与相应全长蛋白质的压力响应存在明显差异。从图5可见，随着压力升高，蛋白质A和单链莫奈林的完整序列朝接触势阱方向的可塌缩性均降低；然而，其分离出的 α-螺旋区则呈现相反趋势，朝直接接触构象方向的可塌缩性增加。

螺旋区域与全序列的水介导响应也有所不同。随着压力升高，全长蛋白质表现出增强的水介导可塌缩性，而其 α-螺旋区域发生水介导塌缩的倾向则较弱。这种差异表明，结构区域之间的相互作用，而非仅仅单个螺旋内部的相互作用，在决定整体

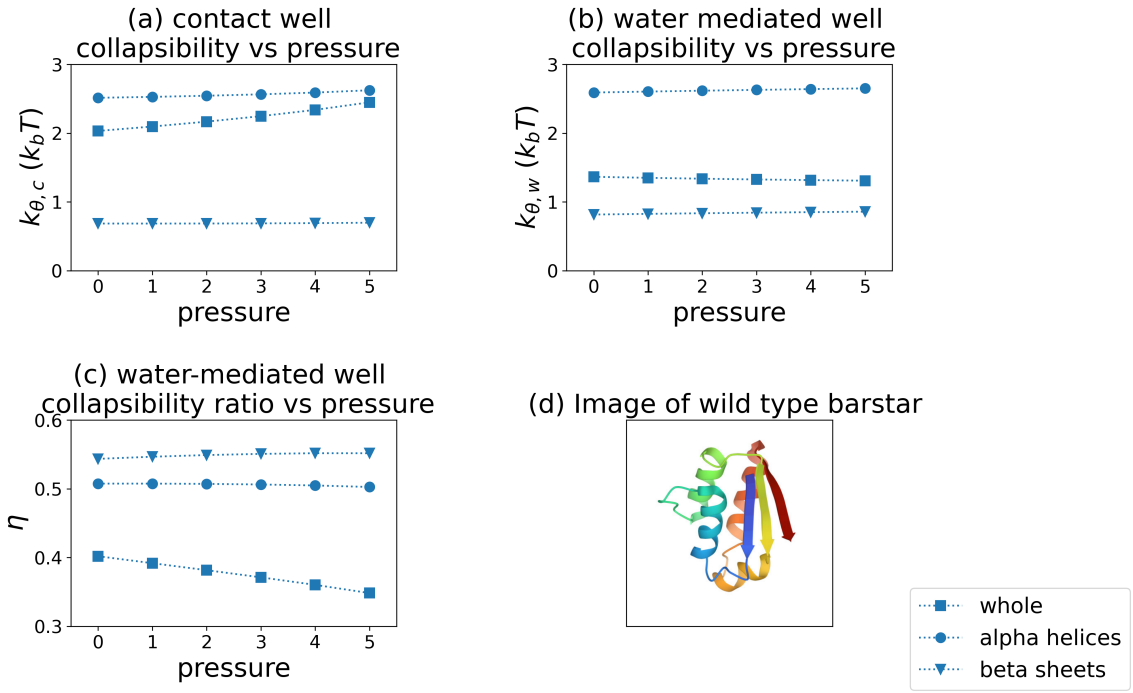


图7：野生型barstar（1BTA）的 α-螺旋区域、β-折叠区域和完整序列的（a）接触势阱可塌缩性$k_{\theta,\ c}$、（b）水介导势阱可塌缩性$k_{\theta,\ w}$以及（c）水介导可压缩性比 η 的压力依赖性。（d）野生型barstar的三维结构。

压力响应方面发挥着重要作用。

一种可能的解释是，螺旋之间的长程相互作用促成了内部空腔的形成，而这些空腔可能会在压力升高时发生水合。全长计算包含了这些相互作用，但在分别分析单个螺旋区域时则不存在这些相互作用。在单链莫奈林（图6）中，β-折叠区域表现出与完整序列相似的压力依赖性趋势，进一步支持了非局部相互作用在决定整体塌缩性方面的重要作用。

2. 序列上二级结构的排列调节压力依赖性塌缩性

不同于蛋白质A和单链莫奈林，野生型barstar沿其一级序列包含交替分布的 α-螺旋和 β-折叠区域。如图7所示，压力

依赖性，其各个二级结构区域的塌缩性与全长蛋白质的塌缩性之间并未呈现出明确的关系。

这一观察表明，某种特定二级结构类型对整体塌缩性的贡献，不仅取决于其局部几何结构，还取决于其沿序列的分布方式以及通过长程相互作用形成的连接。在含有交错分布二级结构的蛋白质中，各区域的贡献可能存在更强的耦合，使其压力响应不易直接区分。

E. 多结构域蛋白的塌缩性压力依赖性与其单个结构域呈现相似趋势

为将区域分析扩展至更大的蛋白质，我们考察了3-磷酸甘油酸激酶（1QPG）两个结构域的塌缩性压力依赖性。我们分别计算了每个结构域的可塌缩性指标，并将其与全长蛋白质的指标进行了比较。

图8显示，两个结构域均表现出与全长蛋白质相似的压力依赖性塌缩性趋势。不同于在蛋白质A和单链莫奈林中考察的单个 α-螺旋区域，两个结构域相对于完整序列的压力响应均未显示出明显的反转。

这种相似性表明，这两个结构域对压力具有相近的内在响应，而且它们各自的接触网络捕捉到了全长蛋白质塌缩性的重要特征。结果与结构域层面的贡献相对独立这一观点一致；不过，结构域之间的相互作用仍可能影响整体构象响应。

综合来看，区域分析表明，压力依赖性塌缩性受到蛋白质结构层级组织的影响。局部二级结构区域表现出的压力响应可能与完整序列不同，而较大的结构域则可能保留与完整蛋白相似的塌缩性趋势。这些发现凸显了二级结构和三级结构对于决定蛋白质如何响应压力的重要性。

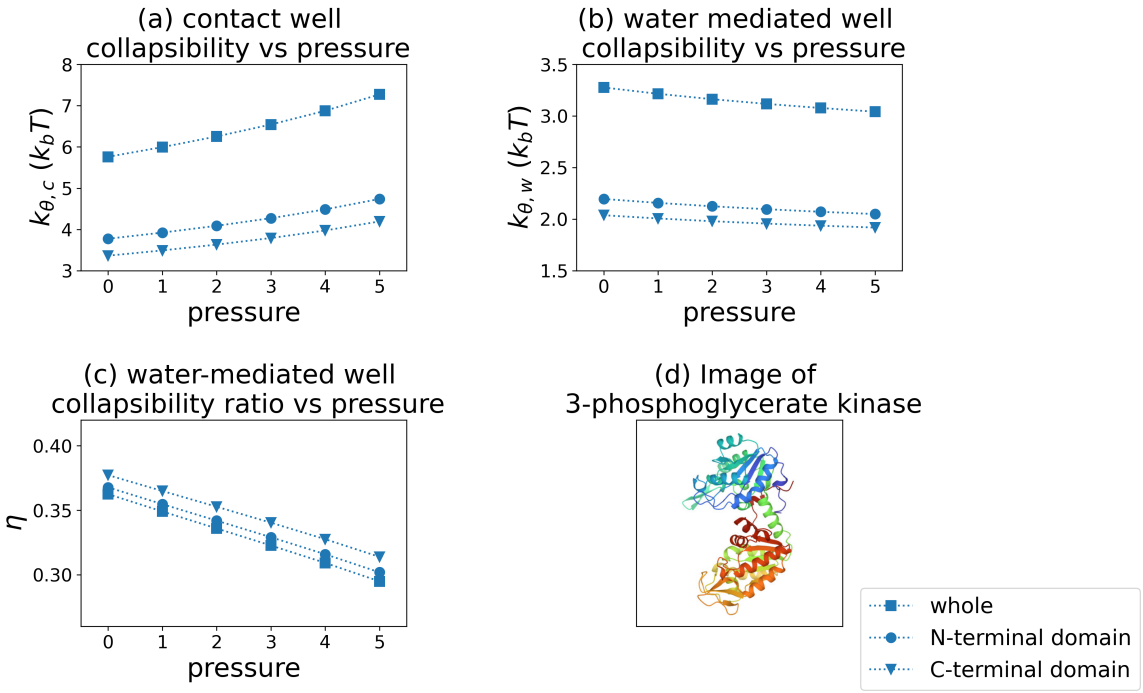


图 8：3-磷酸甘油酸激酶（1QPG）的两个结构域和完整序列的 (a) 接触势阱可塌缩性 $k_{\theta,c}$、(b) 水介导势阱可塌缩性$k_{\theta,w}$以及 (c) 水介导可压缩性比 η 的压力依赖性。(d) 3-磷酸甘油酸激酶的三维结构，颜色从N端（蓝色）到C端（红色）渐变。

IV. 讨论

A. P压力变性取决于二级和三级结构

在本研究中，我们扩展了 Samanta等人提出的解析可塌缩性框架， [19] 纳入了同时考虑直接接触相互作用和水介导相互作用的压力依赖性相互作用。我们的结果表明，尽管压力升高会使天然折叠态不稳定，蛋白质通常仍能保持甚至增强向水介导态的塌缩性。此外，具有非局部天然接触的蛋白质，在压力下往往表现出更强的水介导可塌缩性增强。相较之下，孤立的 α螺旋区域则呈现相反的行为：随着压力升高，它们更容易塌缩至接触势阱。

这些重要发现与已确立的压力诱导变性机制一致：压力升高会促进水渗入内部空腔，并破坏天然残基-残基接触 [23, 24, 40]。在非局部接触较多的蛋白质中观察到的更强压力响应表明，长程相互作用可能尤其容易受到压力诱导水合的影响。相比之下， α 螺旋内部的局部相互作用受这一机制的影响可能较小。这一解释与全原子模拟的结果一致；模拟显示， α螺旋结构在压力下得到稳定 [41]。在我们的计算中，单链逆向GCN4亮氨酸拉链（1C94）和分离的 α螺旋区域随着压力升高，朝向接触势阱的塌缩性增强，而朝向水介导势阱的塌缩性减弱。同样，表现出水介导可塌缩性降低的三种蛋白质（1C94、1VII 和 1ENH）体积较小，且主要由α螺旋构成。然而，富含 α螺旋的较大蛋白质（例如乙酰乙酰辅酶A硫解酶（1QFL））仍表现出增强的水介导可塌缩性，这表明三级相互作用，而非仅仅是二级结构组成，在决定压力依赖性塌缩方面发挥着重要作用。

B. 蛋白质可在压力或化学变性条件下获得部分结构化中间体

我们的发现表明，蛋白质在压力下仍保持水介导可塌缩性，这也与压力诱导展开过程中出现部分结构化中间体的实验观测相一致。Royer等 [42] 报道了CTL9 I98A的残基特异性压力展开谱，其偏离简单的二态描述。Ruan等 [43]利用荧光光谱法，在约6千巴处鉴定出胰蛋白酶压力诱导展开过程中的一个中间态。同样，Heremans等 [44] 通过FTIR测量表明，压力诱导展开保留了肌红蛋白的部分 α螺旋结构，而热诱导展开则造成广泛的结构破坏。这些观测表明，压力诱导的变性保留了残余结构，这与我们的预测一致：即使天然接触失稳，蛋白质仍可能保持向水介导构象塌缩的能力。

化学变性过程中也观察到了部分结构化中间体[45–49]。一个例子是干熔融球状体（DMG），这是一种部分膨胀状态，其中

疏水核心仍相对脱水。Hua 等人 [45] 在 8 M 尿素中溶菌酶解折叠的过程中观察到一种类 DMG 中间体，此时尿素会在水大量渗透之前先渗入疏水核心。类似地，Jha 等人 [47] 在大肠杆菌 核糖核酸酶 HI 的 GdmCl 诱导的解折叠过程中发现了一种类 DMG 中间体。这类中间体被描述为天然构象附近的亚稳态[48]。根据我们的框架，天然接触可塌缩性降低、而水介导可塌缩性未显著增强的蛋白质，大致对应于图 4(a) 的第一象限。这些蛋白质可能是类 DMG 中间体的候选者，其中包括小型 α-螺旋蛋白 1VII 和 1ENH。然而，大多数蛋白质位于第四象限，在压力下表现出增强的水介导可塌缩性。这表明，在压力变性过程中，水合的部分塌缩构象可能比类 DMG 状态更普遍地受到偏好，这与其水渗透机制相符。不过，要识别这些中间体，仍需直接表征蛋白质水合状态。

C. 对其他环境条件的应用

我们的框架也可以扩展到其他变性条件。化学变性剂通过改变溶剂介导的相互作用或直接与蛋白质残基相互作用来 destabilize 蛋白质 [50–52]。Samiotakis及其同事开发了一种依赖尿素浓度的能量函数，用于粗粒化模拟 [53] ，并将其应用于Trp-cage的折叠动力学研究 [54]。将类似的浓度依赖性相互作用纳入我们的框架，可以研究化学变性条件下的塌缩性，并有望深入了解DMG等中间体的形成。通过引入温度依赖性去溶剂化相互作用，还可以研究冷变性，从而考虑低温下蛋白质水合与溶剂热力学的变化 [55]。

V. 结论

总之，我们的结果表明，压力诱导的变性并不一定会消除蛋白质的可塌缩性，而是会改变蛋白质分别朝向天然接触构象和水介导构象塌缩的相对倾向。

换言之，即使在高压力下，塌缩倾向也编码于天然序列之中。然而，压力响应取决于天然拓扑结构。通过引入有效的压力依赖性脱溶剂化相互作用，我们的理论为理解静水压力下的蛋白质塌缩提供了一种定量方法，并为研究其他环境扰动奠定了基础。

VI. 局限性

当前框架的一个局限性在于，压力在公式（8）的可塌缩性计算中，仅通过压力依赖的吸引高斯宽度 $\sigma_\kappa(p)$ 产生影响，而吸引幅度保持不变。这种参数化是一种建模选择，并非压力依赖的残基相互作用的唯一表示方式。此外，尽管排斥高斯振幅 $h_{\nu,w}(p)$ 经过拟合，可再现压力依赖的去溶剂化势垒，但它并未显式地代入公式（8）。因此，计算得到的可塌缩性反映了有效吸引相互作用范围随压力变化所产生的影响，但并未直接考虑去溶剂化势垒高度的变化。未来的扩展工作可将压力依赖性同时纳入吸引和排斥相互作用中，从而更全面地表征二者对蛋白质可塌缩性的贡献。

附录 A：可塌缩性理论

公式 2 中引入的相互作用势 $\mathcal{V}(\mathbf{r}(s))$ 表示为

$$\begin{aligned}\mathcal{V}(\mathbf{r}(s)) =& \frac{\nu}{\left(2\pi a_0^2\right)^{3/2}} \sum_{s=0}^{N}\sum_{s'=0}^{N} \mathrm{e}^{-\frac{\left(\mathbf{r}(s)-\mathbf{r}(s')\right)^2}{2a_0^2}} \\ & - \frac{\kappa}{\left(2\pi\sigma^2\right)^{3/2}} \sum_{\{s_i,s_j\}} \mathrm{e}^{-\frac{\left(\mathbf{r}(s_i)-\mathbf{r}(s_j)\right)^2}{2\sigma^2}}\end{aligned} \tag{A1}$$

其中， a_0 是氨基酸残基的直径， σ 是数据库 [19]中两个天然接触残基之间的平均距离。每个高斯函数均经过归一化并乘以一个系数，其中 ν 对应排斥项， κ 对应吸引项，而 ν 设为$\frac{4}{3}\pi a_0^3$。高斯函数的宽度经过选择，以近似有效相互作用范围。排斥项表示

可能残基对之间的排除体积相互作用，而吸引项仅作用于形成天然接触的残基对。

在一项较早的研究中，我们采用路径积分和变分方法，预测了由修正的爱德华兹哈密顿量 [56] 描述的聚合物链的平均尺寸。我们引入了一条具有相同哈密顿量、但不含相互作用势的虚拟理想链。通过比较真实聚合物与虚拟理想链的哈密顿量，可以计算链回转半径的修正。对于单体尺寸为a_0的真实链，可以为理想链选择一个有效单体尺寸 a，使一阶修正消失。由于单体尺寸为 a 的理想链的回转半径为 $R_g^2 = Na^2/6$ [56]，因此可以估算真实链的回转半径。详细计算见其他文献 [19]。将 a 与 a_0 联系起来的自洽方程为

$$\begin{aligned}\frac{1}{a_0^2} - \frac{1}{a^2} =& \nu \frac{\left(\frac{3}{2}\right)^{5/2}\left(\frac{\pi}{2}\right)^{3/2}}{\left(a^2\right)^{5/2} N^{3/2}\left(\sum_{n=1}^{N}\frac{1}{n^2}\right)} \\ &\times \sum_{s=0}^{N}\sum_{s'=0}^{N} \frac{\sum_{n=1}^{N}\frac{1-\cos[n\pi(s-s')/N]}{n^4}}{\left(\sum_{n=1}^{N}\frac{1-\cos[n\pi(s-s')/N]}{n^2} + \frac{3\pi^2 a_0^2}{2a^2 N}\right)^{5/2}} \\ &- \kappa \frac{\left(\frac{3}{2}\right)^{5/2}\left(\frac{\pi}{2}\right)^{3/2}}{\left(a^2\right)^{5/2} N^{3/2}\left(\sum_{n=1}^{N}\frac{1}{n^2}\right)} \\ &\times \sum_{\{s_i,s_j\}} \frac{\sum_{n=1}^{N}\frac{1-\cos[n\pi(s_i-s_j)/N]}{n^4}}{\left(\sum_{n=1}^{N}\frac{1-\cos[n\pi(s_i-s_j)/N]}{n^2} + \frac{3\pi^2\sigma^2}{2a^2 N}\right)^{5/2}}\end{aligned} \tag{A2}$$

方程 A2 右侧包含两项： ν 项和 κ 项，分别表示排斥相互作用和吸引相互作用对回转半径的影响。

塌缩性 κ_θ 表征了抵消排除体积效应所需的天然接触对之间的吸引相互作用强度。这种平衡发生在θ点，此时吸引作用与排斥作用相互抵消。因此，在方程 A2 中， κ_θ 可通过设定 $a = a_0$ 并令 ν项与 κ项相等来获得。所得表达式为 [19]

$$\kappa_\theta = \frac{4}{3}\pi a_0^3 \frac{\displaystyle\sum_{s=0}^{N}\sum_{s'=0}^{N} \frac{\sum_{n=1}^{N} \frac{1-\cos[n\pi(s-s')/N]}{n^4}}{\left(\sum_{n=1}^{N} \frac{1-\cos[n\pi(s-s')/N]}{n^2} + \frac{3\pi^2}{2N}\right)^{5/2}}}{\displaystyle\sum_{\{s_i,s_j\}} \frac{\sum_{n=1}^{N} \frac{1-\cos[n\pi(s_i-s_j)/N]}{n^4}}{\left(\sum_{n=1}^{N} \frac{1-\cos[n\pi(s_i-s_j)/N]}{n^2} + \frac{3\pi^2\sigma^2}{2a_0^2 N}\right)^{5/2}}} \tag{A3}$$

κ_θ 的值越小，表明蛋白质序列越容易发生塌缩。Samanta等人 [19] 指出，具有长程天然接触的蛋白质（这是 β片层结构的特征）通常表现出更强的塌缩性。

附录 B：压力依赖的去溶剂化势

压力依赖的水介导的去溶剂化势已在先前的研究中得到表征 [22, 34, 36]。不同于单阱相互作用势，去溶剂化势包含一个接触势阱和一个水介导势阱，二者由去溶剂化势垒分隔。水介导势阱表示一个局部能量极小值，其中水分子将两个残基分隔开；而去溶剂化势垒表示移除介入水分子并形成直接天然接触所需的能量。

随着压力升高，接触势阱变浅，而去溶剂化势垒升高。相比之下，水介导势阱的深度基本不受压力影响。因此，随着压力升高，直接天然接触的稳定性降低，而水介导相互作用仍保持其稳定性，且分隔这两种相互作用状态的势垒不断增大。

在本研究中，我们采用 Gasic 和 Cheung [34] 提出的 CHOGG 去溶剂化模型的压力依赖参数：

$$\begin{aligned} \epsilon(p) &= \epsilon_0 - 0.076p, \\ \epsilon'(p) &= 0.2, \\ \epsilon''(p) &= \epsilon_0'' + 0.127p. \end{aligned} \tag{B1}$$

这里， ϵ 和 ϵ' 分别表示接触势阱和水介导势阱深度的绝对值，而 ϵ'' 表示去溶剂化势垒能量。参数 ϵ_0 和 ϵ_0''分别表示大气压下（p =0）的接触势阱能量和去溶剂化势垒高度。所有三种能量均以千卡/摩尔为单位。压力遵循

Gasic 和 Cheung [30, 34], 其中 $p = 0$ 表示大气压，一个压力单位约等于 760 巴。

致谢

JW 感谢美国国家科学基金会（MCB 2221824）的支持。AG 获得了美国国家科学基金会资助的数学与物理科学晋升博士后研究奖学金（MPS-Ascend，DMR 2137680）的支持。DT 获得了美国国家科学基金会（CHE 2320256）和韦尔奇基金会（F-0019，由 Collie-Welch Regents Chair 管理）的支持。本研究还获得了美国能源部（DOE）科学办公室生物与环境研究办公室资助的 BRaVE项目（FWP 81832）的部分支持。太平洋西北国家实验室是一家多项目国家实验室，由 Battelle 根据合同 DE-AC05-76RL01830 为美国能源部运营。

---

[1] Roy Nassar、Gregory L Dignon、Rostam M Razban 和 Ken A Dill。蛋白质折叠问题：理论作用。《分子生物学杂志》，433(20):167126，2021。[2] Jos´e Nelson Onuchic 和 Peter G Wolynes。蛋白质折叠理论。《结构生物学当前观点》，14(1):70–75，2004。[3] D Thirumalai、Edward P O'Brien、Greg Morrison 和 Changbong Hyeon。蛋白质折叠的理论视角。《生物物理学年度评论》，39(1):159–183，2010。[4] Hue Sun Chan 和 Ken A Dill。蛋白质结构与稳定性中的聚合物原理。《生物物理学与生物物理化学年度评论》，20(1):447–490，1991。[5] Somendra M Bhattacharjee、Achille Giacometti 和 Amos Maritan。聚合物的 Flory理论。《物理学杂志：凝聚态》，25(50):503101，2013。[6] Paul J Flory。高分子溶液的热力学。《化学物理学杂志》，10(1):51–61，1942。[7] Patricia L Clark、Kevin W Plaxco 和 Tobin R Sosnick。水是未折叠蛋白质的良溶剂：折叠与塌缩有着根本区别。《分子生物学杂志》，432(9):2882–2889，2020。

[8]John Maynard Smith。自然选择与蛋白质空间的概念。《自然》，225(5232):563–564, 1970。[9] C. J. Camacho 和 D. Thirumalai。杂聚物随机序列的最低能量紧致结构。*Phys. Rev. Lett.*，71(15):2505–2508，1993。[10] Hao Li、Robert Helling、Chao Tang 和 Ned Wingreen。简单蛋白质折叠模型中偏好结构的涌现。*Science*，273(5275):666–669，1996。[11] D Thirumalai、Himadri S Samanta、Hiranmay Maity 和 Govardhan Reddy。蛋白质折叠与进化背景下塌缩性的普遍性。*Trends in biochemical sciences*，44(8):675–687，2019。[12] Jos´e Nelson Onuchic、Zaida Luthey-Schulten 和 Peter G Wolynes。蛋白质折叠理论：能量景观视角。《物理化学年度评论》，48(1):545–600，1997。[13] K. A. Dill 和 H. S. Chan。从 Levinthal 到通往漏斗的路径。*Nature Struct. Biol.*，4:10–19，1997。[14] Kevin W Plaxco、Kim T Simons、Ingo Ruczinski 和 David Baker。拓扑结构、稳定性、序列与长度：界定两态蛋白质折叠动力学的决定因素。*Bio-chemistry*，39(37):11177–11183，2000。[15] Carlos J Camacho 和 D Thirumalai。模型蛋白质折叠的动力学与热力学。《美国国家科学院院刊》，90(13):6369–6372，1993。[16] DK Klimov 和 D Thirumalai。决定蛋白质可折叠性的判据。*Physicalreview letters*，76(21):4070，1996。[17] DK Klimov 和 D Thirumalai。影响蛋白质可折叠性的因素。*Proteins: Struc-ture, Function, and Bioinformatics*，26(4):411–441，1996。[18] D. Thirumalai。从最小模型到真实蛋白质：蛋白质折叠动力学的时间尺度。*J. Phys. I (Fr.)*，5:1457–1467，1995。[19] Himadri S Samanta、Pavel I Zhuravlev、Michael Hinczewski、Naoto Hori、Shaon Chakrabarti 和 D Thirumalai。蛋白质塌缩性编码于折叠态结构之中。*Soft Matter*，13(19):3622–3638，2017。[20] Ana Ma Fern´andez-Escamilla、MS Cheung、MC Vega、M Wilmanns、JN Onuchic 和 L Ser- rano。蛋白质折叠分析中的溶剂化：理论与实验方法的结合。《美国国家科学院院刊》，101(9):2834–2839，2004。[21] Riccardo Baron、Piotr Setny 和 J Andrew McCammon。疏水缔合与

体积受限的水分子。蛋白质-配体相互作用，第145–170页，2012年。[22]Nathan Hillson、Jos´e Nelson Onuchic和Angel E Garc´ıa。压力诱导的蛋白质折叠/解折叠动力学。《美国国家科学院院刊》，96(26):14848–14853，1999年。[23] Jerson L Silva和G Weber。蛋白质的压力稳定性。《物理化学年度评论》，44(1):89–113，1993年。[24] Cristiano L Dias和Hue Sun Chan。基本疏水相互作用的压力依赖性：对蛋白质折叠活化性质的影响。《物理化学杂志*B*辑》，118(27):7488–7509，2014年。[25] Walter Kauzmann。解折叠热力学。《自然》，325(6107):763–764，1987年。[26] Takayuki Nagae、Takashi Kawamura、Leonard MG Chavas、Ken Niwa、Masashi Hasegawa、Chiaki Kato和Nobuhisa Watanabe。高压诱导水渗入3-异丙基苹果酸脱氢酶。《生物晶体学》，68(3):300–309，2012年。[27] Joshua P Schimel。干旱土壤中的生命：干旱对土壤微生物群落及其过程的影响。《生态学、进化与系统学年度评论》，49(1):409–432，2018年。[28] Kenneth W Nickerson。关于压力在生命起源中作用的假说。《理论生物学杂志》，110(3):487–499，1984年。[29] Isabelle Daniel、Philippe Oger和Roland Winter。高压条件下的生命起源与生物化学。《化学学会评论》，35(10):858–875，2006年。[30] Margaret S Cheung、Angel E Garc´ıa和Jos´e N Onuchic。溶剂化介导的蛋白质折叠：水排出和疏水核心形成发生在结构塌缩之后。《美国国家科学院院刊》，99(2):685–690，2002年。[31] Walter Kauzmann。蛋白质变性解释中的若干因素。载于《蛋白质化学进展》，第14卷，第1–63页。Elsevier，1959年。[32] SM Vaiana、M Manno、A Emanuele、MB Palma-Vittorelli和MU Palma。溶剂在蛋白质折叠与聚集中的作用。《生物物理学杂志》，27:133–145，2001年。[33] Allison Ferguson、Zhirong Liu和Hue Sun Chan。去溶剂化势垒效应可能是小型蛋白质折叠速率显著多样性的原因之一。《分子生物学杂志》，389(3):619–636，2009年。[34] Andrei G. Gasic和Margaret S. Cheung。两个去溶剂化势的故事：探究蛋白质在高静水压下的行为。《化学物理学杂志》

B，124(9):1619–1627，2020年。PMID: 32026686。[35] Jeffrey A Rank和David Baker。疏水簇形成的去溶剂化势垒可能是蛋白质折叠限速步骤的成因之一。《*Protein Science*》，6(2):347–354，1997年。[36] Gerhard Hummer、Shekhar Garde、Angel E Garcia、Michael E Paulaitis和Lawrence R Pratt。疏水相互作用的压力依赖性与观测到的蛋白质压力变性现象相符。《美国国家科学院院刊》，95(4):1552–1555，1998年。[37] Sam F Edwards。具有排除体积的聚合物统计力学。《物理学会会刊》，85(4):613，1965年。[38] S Vaitheeswaran和D Thirumalai。圆柱形疏水纳米孔中氨基酸侧链之间的相互作用及其在肽稳定性研究中的应用。《美国国家科学院院刊》，105(46):17636–17641，2008年。[39] K Singer。高斯函数在分子间势中的应用。《自然》，181(4604):262–263，1958年。[40] Julien Roche、Jose A Caro、Douglas R Norberto、Philippe Barthe、Christian Roumestand、Jamie L Schlessman、Angel E Garcia、Bertrand Garc´ıa-Moreno E和Catherine A Royer。空腔决定蛋白质的压力诱导展开。《美国国家科学院院刊》，109(18):6945–6950，2012年。[41] Robert B. Best、Cayla Miller和Jeetain Mittal。溶剂化在压力诱导螺旋稳定化中的作用。《化学物理学杂志》，141(22)，2014年11月。22D522。[42] Siwen Zhang、Yi Zhang、Natalie E. Stenzoski、Junjie Zou、Ivan Peran、Scott A. McCallum、Daniel P. Raleigh和Catherine A. Royer。对CTL9结构域稳定性的压力-温度分析揭示了隐藏中间态。《生物物理学杂志》，116(3):445–453，2019年。[43] Kangcheng Ruan、Reinhard Lange、Nicole Bec和Claude Balny。高静水压诱导胰蛋白酶形成稳定的部分变性态。《生物化学与生物物理研究通讯》，239(1):150–154，1997年。[44] Filip Meersman、L´aszl´o Smeller和Karel Heremans。冷、压力和热诱导的肌红蛋白解折叠与聚集的傅里叶变换红外光谱比较研究。《生物物理学杂志》，82(5):2635–2644，2002年。[45] Lan Hua、Ruhong Zhou、D Thirumalai和BJ Berne。尿素与蛋白质的色散相互作用强于与水的相互作用，这意味着尿素变性分两阶段进行。《美国国家科学院院刊》

美国国家科学院，105(44):16928–16933，2008。[46] Santosh Kumar Jha 和 Jayant B Udgaonkar。小蛋白质解折叠过程中干熔融球中间体存在的直接证据。《美国国家科学院院刊》，106(30):12289–12294，2009。[47] Santosh Kumar Jha 和 Susan Marqusee。盐酸胍导致蛋白质变性的两阶段机制的动力学证据。《美国国家科学院院刊》，111(13):4856–4861，2014。[48] Robert L Baldwin、Carl Frieden 和 George D Rose。干熔融球中间体与蛋白质解折叠机制。《蛋白质：结构、功能与生物信息学》，78(13):2725–2737，2010。[49] Thomas Kiefhaber、Alexander M Labhardt 和 Robert L Baldwin。核磁共振的直接证据表明，在核糖核酸酶A解折叠的限速步骤之前存在一种中间体。《自然》，375(6531):513–515，1995。[50] Brian J Bennion 和 Valerie Daggett。尿素使蛋白质发生化学变性的分子基础。《美国国家科学院院刊》，100(9):5142–5147，2003。[51] Julian Tirado-Rives、Modesto Orozco 和 William L Jorgensen。barnase 在水和 8 M 尿素水溶液中的解折叠分子动力学模拟。《生物化学》，36(24):7313–7329，1997。[52] Amedeo Caflisch 和 Martin Karplus。尿素与 barnase 结合的结构细节：分子动力学分析。《结构》，7(5):477–S2，1999。[53] Antonios Samiotakis、Dirar Homouz 和 Margaret S Cheung。蛋白质中化学干扰的多尺度研究。《化学物理学杂志》，132(17):05B601，2010。[54] Antonios Samiotakis 和 Margaret S Cheung。化学干扰和大分子拥挤存在时 Trp-cage 的折叠动力学。I。《化学物理学杂志》，135(17):11B603，2011。[55] Cristiano L. Dias、Tapio Ala-Nissila、Mikko Karttunen、Ilpo Vattulainen 和 Martin Grant。冷变性的微观机制。*Phys. Rev. Lett.*，100:118101，2008年3月。[56] Sam F Edwards 和 Pooran Singh。溶液中聚合物分子的尺寸。第1部分——排除体积问题。《化学学会志·法拉第汇刊*2*：分子与化学物理》，75:1001–1019，1979。