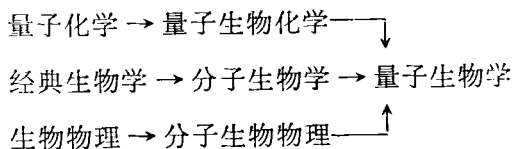


量子生物学的一些问题

严国光

(北京农大生物物理教研室)

分子生物学取得重大成就之后,人们很自然地把生物科学从分子水平推向更深的层次,即深入到量子水平来研究生物大分子及其运动规律,从而产生了量子生物学。它是量子力学与分子生物学相结合的边缘学科,其发展过程及与其他学科的关系:



量子生物学是用量子力学的理论来研究生物大分子的结构与功能,生物凝聚态的结构与功能,生物的化学反应以及各种转化(能量转化、物质转化、形态与结构的转化)的学科。由于量子力学的近似计算方法的改进和电子计算机的应用,量子生物学取得了较大的进展^[1,2]。但是,应当着重指出,量子力学理论的本身有其局限性,它本身也有待发展与突破。就是说,即使量子力学多体问题的求解方法得到解决,也不能认为生物大分子的结构及其运动规律就解决了,这里除了生命运动属于高级运动形式,它们有着自己的规律这个主要原因外,量子力学本身的局限性也不能忽视。

通过求解分子的 Schrödinger 方程可以得到生物大分子的一些性能。在量子生物学中所用的近似方法主要是分子轨道法,即:

1. 简单的分子轨道法,包括 Hückel 法及推广的 Hückel 法。

2. 自洽场分子轨道法:

(1) 半经验的自洽场分子轨道法。在这类方法中部分地忽略一些多中心积分,按近似程度不同可分为 CNDO 法(全略微分重叠法)、

INDO 法(间略微分重叠法)、NDDO 法(仅忽略双原子微分重叠)以及经过改进的 MCNDO 法、MINDO 法等,

(2) 自洽场多重散射波 X_α 法;

(3) “从头算起”(Ab Initio)的自洽场分子轨道法。

3. 定域分子轨道组态相互作用微扰法。上述的 1, 2 两种方法忽略了电子相关作用,精确的计算应作相关作用的校正。第 3 种方法由于考虑了组态之间的相互作用,因而在一定程度上包括了相关作用。

用原子轨道线性组合成的分子轨道(LCAOMO)法,求解 Schrödinger 方程后可得到能量参数(共振能、前沿轨道能量、跃迁能、定域能等)及结构参数(键级、电荷分布、自由价)。用这两类参数来说明生物的某些特性。

生物大分子都或多或少地具有共轭系统,这种在生物大分子中的共轭系统及 π 电子在此体系中的非定域化与生命现象密切相关,因此用 π 电子近似可得到较好的初步结果。

一、生物大分子的构象与功能

生物大分子不仅分子量大而且构象复杂,例如蛋白质分子不仅有一级结构,还有二、三级结构甚至四级结构³⁾,因而较严格的计算目前还不可能。在量子生物学中对生物大分子的计算只能做些简化近似计算。

1) 蛋白质的结构包含各级层次。由氨基酸的顺序形成一级结构,它再形成下一个层次的结构为二级结构,二级结构聚合体又可形成三级结构,更高的层次为四级结构。

蛋白质和核酸是生命的物质基础，它们是量子生物学研究的重点。

核酸的单体是核苷酸，核酸的分子量很大。在多核苷酸的构象中，DNA 复制中碱基互补性原理及突变理论等方面取得了进展。一些研究者^[3]从碱基对的氢键键能、堆集能、构象能以及溶剂化作用的校正计算中得到：碱基对的互补性不是由于氢键键能，而主要是由于构象能；计算出的自然突变率数量级与实际观察到的微生物自然突变率相一致。近年来在实验上发现 Z-DNA，它具有什么样的生物功能有待实验与理论的深入探讨，它对分子生物学的影响可能是深远的。

双股 DNA 在复制时是如何解链的，其动力来源是什么？从蛋白质及核酸的一级结构能否决定高级结构？是如何决定的？这些分子生物学的基本问题需要量子生物学做深入的研究。

DNA 为什么由四个碱基组成，Seybold^[4]用信息论探讨了这个问题。这个讨论虽是初步的，但提出了一条新的思路。

在由 C, N, H, O 四种原子组成的各种可能结构的复杂分子中，嘌呤碱与嘧啶碱属于最稳定构型即能量低的一些化合物。怎样从简单无机化合物生成了有生命的物质这类生命起源问题，也是量子生物学的重要课题。

Pullman^[5]对五种碱基¹⁾的结构及其能量参数、结构参数进行了计算，得出的五种碱基中每个 π 电子的共振能大小次序与实验上观测到的辐射抗性大小次序相一致；计算得到碱基配对中的 G—C 对的稳定性大于 A—T 对，这可说明实验上观测到的在含 G—C 对较多的核酸中，其热变性的温度较高的结果。嘌呤抗代谢物的抗癌活性也可用计算结果来说明。

对蛋白质的半导体性质、芳香氨基酸的给受电子性质进行了计算^[5]，其结果可说明一些实验事实。

三联体密码在量子水平上如何解释？这个问题对认识生命现象的本质是极其重要的

高能化合物三磷酸腺苷 (ATP) 是生物贮

存能量的仓库。对 ATP, ADP 及 $H_2PO_4^-$ (它们都是共轭体系) 分子进行了量子化学计算^[5]，其结果与实验相符合。

生物大分子通常处在溶液状态。把溶剂看成是一个连续介质的理论显然太粗糙。近年来已提出把生物大分子或其一部分与相邻的几个溶剂分子作为整体来计算的“超分子模型”，这就较精确地反映了“环境”的效应。进一步的理论需要发展生物凝聚态的理论。对生物大分子的实验观测(如制成晶体状进行衍射实验)常常是在这些生物大分子处于结晶状态条件下进行的，虽然有一些实验说明生物大分子在溶液中与结晶态大致相似，但毕竟有差异。这些差异有多大？这些差异在生物功能上会造成多大影响？这些问题是值得深究的。

二、生物的凝聚态

生物大分子在生物体中处于液体状态，生物体的这种凝聚态既不象液体那样的无序，又不象固体那样高度有序，只有这样才能完成多方面的生物功能。生命物质实际上是一种凝聚态的物质。凝聚态物质是由大量粒子所组成，且粒子之间的相互作用较强。计算凝聚态物质的结构和性质所面临的难题仍然是个多体问题，要解决它，在数学上是很困难的。大量粒子的系统有一个由量变到质变的问题，因此我们不能仅仅把注意力集中在解决多体问题上，而要探索一些新的规律。除了进行统计物理研究外，还必需注意物理模型的研究。从实验结果出发，提出反映凝聚态主要特性的物理模型或许是解决这个问题的重要方法。

在研究凝聚态物理中所形成的准粒子概念是一个重要的概念。可推想这些准粒子的元激发与生物的功能是紧密相联系的。周国城等^[6]提出的低频声子的生物功能在这方面做了有益的尝试。如果把低频声子的生物功能与生物的液晶态联系在一起研究或许是有益的。

1) 腺嘌呤 (A)、鸟嘌呤 (G)、胸腺嘧啶 (T)、胞嘧啶 (C)、尿嘧啶 (U)。

液晶既具有液体的流动性，又具有固体的有序性，是有序流体的总称。液晶还对热、光（包括辐射）、电磁、声、机械力与化学环境等有灵敏的响应，这些响应都是完成生物功能所必需的，因此有理由推测：生物体内的能量与信息传递，生物体的视觉、嗅觉、触觉、听觉等各种灵敏感受系统等与生物的液晶态密切相关。事实上，生物膜处于液晶态已为实验所证实。有关液晶的理论主要有微观的统计理论及宏观的连续理论。结合液晶的物理模型发展液晶的量子统计理论，可能会对生物的功能研究更有意义。

凝聚态中的多种“协同效应”（或称为集体效应）在生物体内是重要的^[7]。“协同效应”不仅表现在大量分子的体系中，也表现在每个大分子中，一个小分子（或基团）在一个大分子的位置上的结合就具有“协同效应”，例如血红蛋白有四个血红素，只要一个血红素吸附 O_2 ，不仅该血红素起变化，而且四个血红素全部变化。“协同效应”可起到开关特性及控制过程的作用，这在生物功能上是重要的。

三、光物理过程

整个生物界离开了太阳光就不能生存下去。光合作用是生物界最基本的过程，是物质转化与能量转化的中心问题，光合作用的研究具有重大的实际和理论意义。光合作用中光物理过程包括光能的吸收、传递与固定（电荷分离）。这里涉及到活体中叶绿体的结构与功能，叶绿体内各种物质的激发态，天线色素吸收光能后将能量传递给作用中心并完成电荷分离以及作用中心的结构等问题。目前有关问题的研究是初步的。由于上述过程是在微秒至微微秒数量级的时间内完成的，因此，在实验上有一定困难。光合作用的原初反应是在具有一定分子排列结构的叶绿体膜上进行的，叶绿体膜处在液晶状态。在量子水平上研究光合作用中的光物理问题，对解决原初反应的机制相当重要。

物质受光作用吸收其能量后处于激发态

物理

（包括三重态），研究生物体内的这些激发态的结构及产生的功能（包括光化反应），也是量子生物学的课题之一。例如 DNA 在一定条件的光照下可以失去其复制能力，而在另一条件下光照却可以复活 DNA 的复制能力。

四、生物体的有序性

从无生命的物质形成有生命的生物过程，是从低序性到高度有序性的过程。有序性高反映了信息多和熵小。在某种意义上来说，有序性、信息及熵三者从不同角度反映了生物的某些特性。生物体的有序结构是如何产生的，在新陈代谢中这种有序性是如何维持与协调的问题，除了从非平衡态热力学来研究外，在微观上如何从统计物理来探讨也是重要的一方面。在生物系统内仅仅通过与外界交换能量及物质，还不足以形成与维持有序耗散结构，还需要补充另外的条件。生物的主要特征自我复制及自我更新，而完成这两种功能是靠生物体内存在的信息（包括协同效应，放大反馈机制等）。没有这些信息，仅仅只有物质与能量的交换不可能形成生物体的有序结构。在物理学中研究物质及能量问题较多，研究信息还不够。看来，要想把物理学的理论应用到生物学里来，不把信息作为极其重要的因素包括在内是不可能取得成功的。

五、生物化学反应

在量子化学中研究化学反应是企图解决化学反应产物、反应速度和平衡等问题，但直接计算化学反应速度是很困难的。目前采用两种讨论方法：

1. 静态方法

依据反应物分子的结构来讨论化学反应，即从分子轨道近似法所求得的电荷密度分布、自由价、键级、前沿轨道能量、生成热及轨道对称性等来讨论化学反应。负电荷密度大的部位为亲电子中心，正电荷密度大的部位为亲核中

心,自由价高的部位对中性自由基反应活性大。根据分子的前沿轨道能量高低,可讨论分子发生亲核及亲电子反应的能力。根据分子轨道对称性可讨论化学反应是允许的或禁阻的。

2. 动态方法

用过渡态(或称活化态及中间态)来讨论反应活性。从核运动的反应位能面 U 可计算出活化能及反应率,但计算 U 是困难的。如何从动的观点来研究化学反应需要在方法上来个突破,这不仅对量子化学有重要意义,而且将对量子生物学的发展产生重大影响。

从 1965 年 Woodward 和 Hoffmann^[8] 根据实验事实提出分子轨道对称性守恒原理后,在预测与控制化学反应的研究中取得不少的成就,成为考察化学反应机理的理论方法。普遍来说,在化学反应前后与过程中,核与电子的总波函数的对称性应守恒,因此,需要考虑核运动波函数的对称性即考虑核的振动、转动波函数的对称性。寻找在反应前后核运动波函数的对称性不同:(1)电子的轨道对称性相同,故反应被禁阻;(2)电子的轨道对称性不同,但核与电子的乘积波函数的对称性相同,故反应被允许。这两种事例对建立更普遍的 Woodward-Hoffmann 规则是一个新课题,这样的事例或许在光化学反应中更易寻找。分子轨道对称性守恒原理如何应用到生物化学反应中例如酶反应中,是个值得探索的问题。

酶在生物体内的重大作用及酶的高效专一性早已为人们所认识,锁-钥理论较粗糙,但在量子水平上来研究酶的催化机理是近几年才开始的。例如对糜蛋白酶的催化机理的研究,实验观察到糜蛋白酶的 195 号丝氨酸与底物的酰基形成较稳定的中间化合物,这说明 195 号丝氨酸是反应活性中心。Blow 等^[9]认为 195 号丝氨酸与临近的 57 号组氨酸和 102 号门冬氨酸形成两个氢键,负电荷通过氢键从 102 号经过

57 号转移到丝氨酸上,因此,在丝氨酸处形成一个活性的亲核试剂,对这样“电荷接力系统”的活性中心模型,目前仍在讨论中。

固氮酶的研究具有重大的实际意义,在国内已取得一定进展^[10]。

对致癌物进行量子水平的研究是开展很早的工作。Pullman 等早年对几十种烃类的电子结构进行计算后提出的芳香烃的 KL 理论,可判别致癌活性。近年来提出了湾区理论来解释致癌活性。另外,还有 Allison 等提出电荷迁移络合物的致癌理论及 Szent-Györgyi 提出的癌的电子理论。

量子药理学对药物的机理研究及药物的选择具有重大的意义,这方面的工作受到重视,进展也较快。

另外,无机离子特别是金属离子在生物体内起着重要的作用,量子生物学在这方面的也有进展^[11]

总之,量子生物学是门不成熟的边缘学科,还处在幼年阶段,有待今后的实验及理论作深入的探讨。

参 考 文 献

- [1] Int. J. Quantum Chem. Quantum Biology Symp., No. 1 (1974), No. 2 (1975), No. 3 (1976), No. 4 (1977).
- [2] B. Pullman, *Israel J. Chem.*, 14(1975), 69.
- [3] R. Rein et al., 同[1]. No. 2 (1975), 145.
- [4] P. G. Seybold, 同[1], No. 3 (1976), 59.
- [5] A. Pullman, B. Pullman, *Quantum Biochemistry*, Interscience Publishers, New York, (1963).
- [6] 周国城、陈念贻, *中国科学*, 4(1977), 339.
- [7] M. V. Volkenstein, *Molecular Biophysics*, New York Academic, (1977).
- [8] R. B. Woodward and R. Hoffmann. *The Conservation of Orbital Symmetry*, Weinheim/Bergstr, Verlag Chemie GmbH, (1970).
- [9] D. M. Blow et al., *Nature*, 221(1969), 337.
- [10] 中国科学院福建物质结构研究所固氮组编, *化学模拟生物固氮进展(第二集)*, 科学出版社, (1976).
- [11] A. Pullman and B. Pullman, *Theoretica Chimica Acta*, 43(1977), 207.