

分子生物学的成就和量子生物学的发展

陈 润 生

(中国科学院生物物理研究所)

谁都知道生物学是一门古老的学科。可以说自有了人类以来,就有了对生物的探索.我国夏朝就有了关于动物习性的记载.而据河南安阳殷墟出土的蚕绢表明,在公元前 1200 年我国已驯养家蚕. 公元前 1000 年左右成书的《诗经》上就记有植物约 100 种,动物约 200 种.《诗经》的名篇《氓》有诗句说:“氓之斥斥,抱布贸丝”就是指养蚕织布的. 战国时代的《内经》中关于针灸、经络的有些论述一直使用到今天.随着生产力的发展,在几千年的漫长岁月中,对生物的探索逐渐发展为独立学科,从而形成了生态学、解剖学、生理学、细胞学、组织学、胚胎学、遗传学、微生物学、古生物学、进化论……等大量的分支学科.然而在本世纪之前这些研究基本上是描述性的,对生命现象本质的了解是不够深入的.

本世纪中期以来,生物学发生了飞跃,它使人们对生命现象本质的认识一下子深入到了分子水平,同时涌现了大量的新研究领域:生物控制论,仿生学,量子生物学……. 古老的生物学的分支学科也更新了研究内容与方法. 数学、物理学、化学大量地向生物学渗透,产生了不少的交叉学科. 那么近三十年来在生物学领域内的一些最突出的成就是什么呢? 显然最重要的是人们对生命本质的认识深入到了分子水平.

一、分子生物学的成就

这一领域的成就是划时代的. 最具有代表性的工作是对遗传物质基础和信息表达的基本规律的认识.

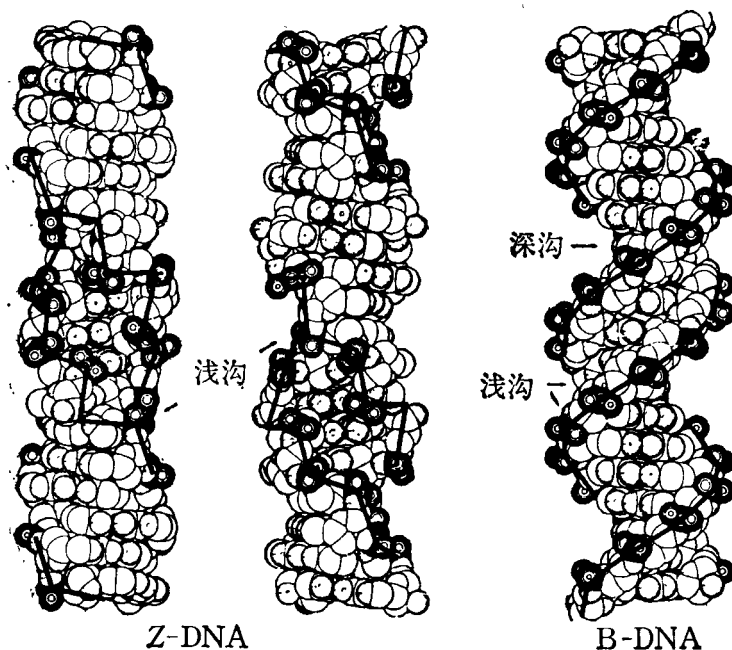


图1 左手、右手双螺旋 DNA 结构的比较

1868年 F. Miescher 在德国图宾根的 Hoppe-Seyler 实验室由浓细胞中发现了细胞核物质中有一种含磷极多的化合物,他称之为“核素”。这就是今天大家都熟悉的核酸。但是人们直到本世纪四十年代初对核酸结构与功能都没有真正的了解。1944年纽约洛克菲勒研究所的 Avery, Mcleod 和 McCarty 做的肺炎球菌的转化实验以及在此前后其它科学家发现的大肠杆菌的噬菌体转导现象,证实了核酸是遗传的物质基础。从此生物学研究进入了一个新纪元。现在明白了决定生物功能的主要是蛋白质,如血红蛋白、肌动蛋白、免疫蛋白等。而制造这些蛋白所需要的遗传信息却保存在 DNA (脱氧核糖核酸)上,在细胞分裂时这些核酸组成了人们熟知的染色体。

真正从分子水平上来研究信息传递的可以说是从1953年 Watson 和 Crick 的工作开始,主要成就可以由以下几组工作来概括:

1. 由 Watson, Crick 和 Wilkins 的工作发现 DNA 是一个由两条互补链组成的右手双螺旋大分子(见图1的 B-DNA),从而确定了 DNA 的分子结构。

2. 在 Gamov 三联体码思想的启发下, Crick, Nirenberg, Khorana, Ochoa 等人通过在突变体和人工模板上所做的大量实验,确定了 DNA 上的遗传密码是硷基的三联体密码;并总结出了反映 DNA 的64种三联体码与蛋白质的20种氨基酸单体之间全部对应关系的密码表。

3. 确定了基因结构,证实了基因是由一套三联体码串接起来所组成的有序结构。一个基因决定一个蛋白质。

4. 基于上述发现和对核糖核酸(RNA)的研究, Crick 提出了遗传信息表达的中心法则,即



以上几点成为发展遗传工程的理论基础。

5. Monod 和 Jacob 在自己实验的基础上,提出了蛋白质合成的操纵子模型。从而使人们

了解了如何调节控制遗传信息的表达。也就是使人们知道了为什么遗传信息会按一定的时间、空间序列有规律地表达。

6. 在 Meselson 和 Stahl 的精巧的同位素标记实验的基础上,确定了在细胞增殖时 DNA 的两条互补链是严格不变地分别传到下一代,这就是 DNA 的半保守复制。

从上述工作,人们知道了遗传信息储存在哪里,密码是以什么形式编成的,它又如何组成基因;知道了如何提取信息以合成具有生物功能的蛋白质;知道了这一过程是如何被调控的;也知道了遗传信息是如何自我复制的。这一切都在短短的不到二十年的时间内完成的,它使人类对生命的认识一下子就推进到了分子水平。这一切是多么完整、多么巧妙呀!人们似乎应当满足了。但是自六十年代末以来的一系列新发现大大丰富了人们在分子水平上对生命的认识。这主要有:

1. DNA 不连续复制过程的发现: 上述的 Meselson 和 Stahl 的实验说明,在复制时两条互补链是严格不变的。那么只有从 DNA 的一端开始连续地扫到另一端的复制最容易保证链的不变性(也就是遗传信息的保守性)。可新的实验结果却证明复制时 DNA 是一小段一小段不连续地复制再组合在一起的。这就为 DNA 复制的研究增加了更为复杂的新内容。

2. 反转录现象的发现: 这一发现说明信息不是完全依据中心法则由 DNA 流向 RNA 再到蛋白质,而可以从 RNA 出发流向 DNA (反转录)。反转录现象最初被认为是构成肿瘤的原因。因而使人们大受鼓舞,希望由此而找到治疗肿瘤的根本方案。但后来的研究证明正常机体中就存在反转录所需的酶,而胚胎期尤其多。那么反转录的正常生物学意义是什么,这一点现在还不大清楚。

3. 左旋 DNA 的发现: 1979年美国麻省理工学院的一批科学家发现人工合成的 DNA 存在着左手双螺旋结构(见图1的 Z-DNA),从而说明 DNA 可能具有多种亚稳构型。这些构型间是如何转化的以及其生物学意义也还不大

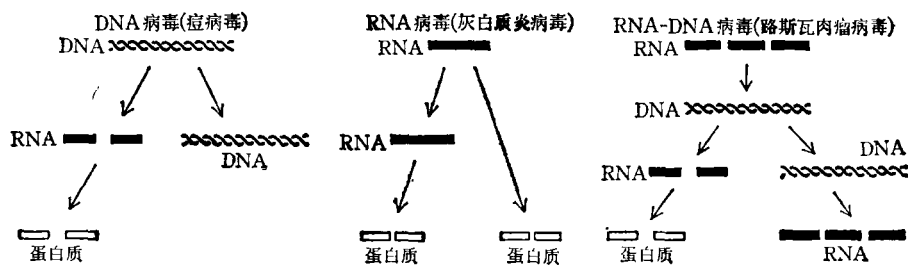


图2 三大类病毒

DNA 病毒(左),它们的基因组由 DNA 组成;RNA 病毒(中),它们的基因组由 RNA 组成;RNA-DNA 病毒(右),它们的基因组由 RNA 和 DNA 交替组成(图解表明每一类病毒复制所特有的信息传递方式,右边的一组具有反转录现象)

清楚。

4. 基因重叠现象的发现: 它说明若干个基因可以共用一段 DNA 序列。这无疑对提高 DNA 的信息储量是大为有利的。但这样的结构又是如何来调节和控制信息表达,就成了一个复杂的问题。

5. 重复序列与插入序列的发现: 七十年代末发现不是所有的 DNA 序列都储存着制造蛋白质的信息。有些序列不含有与蛋白质结构相关的信息,这些 DNA 序列称为不表达的序列。不表达序列不只存在于基因与基因之间,而且还会插入到一个基因的内部,把它分为几段。现在国外有很多的实验室在研究这些序列。初步认为它们在信息表达的调节中有重要功能,但具体过程仍不明瞭。

6. 基因跳跃现象的发现: 这一发现使人们认识到每个特定的基因不是永远静止在它所处的 DNA 位置上,在一定条件下它是可以迁移的。这种新现象的生物学意义更是值得深入研究的。现在发现不只基因突变可引起肿瘤,就是正常基因迁移到新的环境下也可以引起肿瘤。

上述这些方面都是近十几年来对遗传物质基础和信表达规律研究中发现的新现象。它们的生物学作用是十分重要的,也是没有完全搞清楚的。当前这些现象大部分都成为分子生物学家研究的重点。

除了对遗传物质基础和信表达规律的研究外, Sutherland 对激素作用机制的研究, Ede-

物理

lman 等人对免疫反应中抗体分子结构与功能的研究,神经体液调节中肽类物质的发现,膜系统的结构与液晶状态的研究,生物大分子的人工合成,对肌肉收缩机制的探讨……也都是分子生物学领域的重要成果。

伴随着分子生物学所取得的大量实验结果,也提出了大量的问题需要从理论上阐明。比如为什么遗传密码是硷基的三联码,而不是二联码、四联码、五联码……呢? 由核酸三联体的 64 种码决定 20 种氨基酸的密码表为什么是现在这种排法,而不可能是别的呢? 为什么巨大的 DNA 分子会自动地采取螺旋构象呢? 右手螺旋与左手螺旋间有何联系又如何转化呢? 为什么蛋白质中的氨基酸都是 L 构型,而核酸中的核糖都是 D 构型? 为什么酶有极高的效率与专一性? 生物分子中能量是如何传递与转化的? 等等。要阐明这些问题,首先要找到理论依据。很显然,对于分子、亚分子这样的微观体系,目前正确的理论只有量子物理理论。在这种背景下,分子生物学与量子物理学的结合就成为必然的趋势,而量子生物学的出现也就是科学发展的必然结果了。

二、量子生物学的发展

国际量子生物学会 (International Society of Quantum Biology, 简称 ISQB) 是在 1970 年由量子物理学家 P. O. Löwdin, 分子药理学家 W. P. Purcell 倡议成立的。虽说量子生物学

会是1970年才正式成立的,实际上自本世纪三十年代量子力学基本完善之后科学工作者就注意到了量子力学同生物学的联系。

1938年,德国的Schmidt注意到了致癌芳香族碳氢化合物的电子分布和其致癌活性有关。1939年量子力学的创建人之一——Jordan提出“突变(Mutation)是一种量子过程”。1945年以来,法国的Pullman, Daudel等人开始了多环芳烃致癌物质的量子力学研究。五十年代里,用量子化学的简单休克尔理论(HMO)研究了大量的共轭生物分子。

进入六十年代后,由于分子生物学的飞速发展,又由于精确的量子化学计算方法的发展和电子计算机的进展,使得相当多的具有生物活性的有机分子的定量处理成为可能。人们进行了大分子构象、酶作用机制、核酸和蛋白质的结构与功能、药物分子的结构与活性以及突变等方面的研究。

近年来量子生物学的发展有了一些重要的新趋势。这主要表现在两个方面:一是人们逐渐认识到生物大分子的结构与性能不只决定于生物分子本身,而且受环境的影响很大。因此,要研究生物分子的结构与功能必须连同其周围环境(水、无机离子等)一起考虑,从而发展了多种处理环境影响的模型方法。近年来提出的“微观超分子模型”就是典型的例子。二是人们注意到研究生物分子不只要研究其静态结构,更重要的是在静的结构基础上研究动态过程。为了适应这种新趋势,统计物理、计算物理等的概念与技术开始渗透到量子生物学研究中。比如,近几年将Monte-Carlo方法、分子动力学方法与量子化学计算结合起来研究生物分子体系也取得了重要的成果。

到底什么是量子生物学呢?1970年国际量子生物学会成立大会上讨论了这个问题。当时作出了如下的简明回答:量子生物学就是量子力学作为工具在生物学问题上的应用。因此也可以说,量子生物学就是从电子水平研究生物现象的一门学科。

量子生物学的研究方法是什么呢?原则上

说,一切量子物理方法都可以用。但经典的方法通常是从定态的Schrödinger方程出发,使用Born-Oppenheimer近似和轨道近似(以单电子的原子波函数的线性组合代替多电子的分子波函数),同时不考虑相对论效应,得到易于处理的Roothaan方程,再来处理具体的体系。这就是通常所说的分子轨道法。按不同的近似等级分子轨道法又可分为:

1.简单分子轨道法:其中又有HMO法(简单休克尔理论)和EHMO法(推广的休克尔理论)。

2.自洽场分子轨道法(SCFMO):其中有精确的、非经验的从头计算方法(ab initio)。忽略一些微分重叠(NDO)的各种半经验的自洽场分子轨道法。如CNDO法(全略微分重叠),NDDO法(只忽略双原子微分重叠)及PRDDO法(部分保留双原子微分重叠)等。还有自洽场多重散射波X_α法。

3.微扰组态相互作用定域分子轨道法(PC-ILIO):这个方法由于考虑了组态之间的相互作用,在一定程度上补充了一般SCFMO法所忽略的“相关能”,因而在同样近似等级下计算结果较好。

鉴于各种分子轨道法在计算生物大分子体系时,由于计算量大而造成的困难,在量子生物学研究中还发展了一类经验的方法,即下面的第四种方法。

4.经验位函数方法:这一方法把构象能分为键长畸变能、键角畸变能、内旋转能、静电能、氢键键能以及范德瓦耳斯作用能等几种不同作用的贡献之和。其中各项都有简单的解析表达式。用这一方法进行生物大分子构象能的计算,计算量就大为减小了。

除上述方法外,配位场方法以及固体能带方法也可用于生物领域的研究。上边提到的分子动力学方法(MD)、Monte-Carlo方法(MC)也是十分重要的。

通过理论计算概括起来可以得到两类参数,一类是能量参数,一类是结构参数。能量参数可说明体系的能量状态。结构参数可说明体

系中各原子所在处的电荷、结合能力以及键的性质,用以讨论生物分子的性质与行为。能量参数中,例如共振能,它可反映分子的稳定性;最高满分子轨道(HOMO)反映电离势,而最低空分子轨道(LEMO)代表电子亲合势,它们通称为前线轨道,用以说明体系得失电子的能力。结构参数中的键级、自由价、原子净电荷等又都与化学反应能力有关。

量子生物学的研究会在哪些方面有助于阐明分子生物学研究中提出的理论问题呢?以下几个方面是值得注意的:

1. 分子间和分子内的相互作用力: 从物理学的观点看来,在自然界的四种基本相互作用中,量子生物学所涉及的只是电磁力,说得更确切一点,主要是静电力。生物物理学家习惯上又把静电力分为强力和弱力。强力指离子键、共价键等。弱力则包括范德瓦耳斯力、偶极力、极化力、氢键等。这里的强弱是相对于 kT 而言的(k 是玻耳兹曼常数, T 是绝对温度)。通常强力维持着分子的基本结构,弱力则维持着分子的构象。那么 DNA 的双螺旋结构是如何维系的呢?近年来一些科学家做了定量的理论分析,认为互补碱基对间的氢键键能、相邻碱基对之间的堆积能、构象适应能和水合能都对 DNA 的构象有所贡献,但以构象能的影响较大。

人们知道,就一种生物而言,细胞中染色体的数量、大小、形状都是一定的,这已经成为现代分类学与病理学的重要依据。然而结构如此严密的染色体却是由比它长几千乃至上万倍的 DNA 丝反复缠绕而形成的。有人提出了如图 3 所示的染色体的结构模型:长约 200 个碱基对的 DNA 缠绕在组蛋白小球上形成直径为 10nm 的核小体。每 6 个核小体绕成一圈组成直径约为 30nm 的螺线管。这种螺线管又盘绕成直径约为 400 nm 的超螺线管,最后再经过一次扭曲就形成了染色体。这些有序的变化总使得 DNA 被压缩了 8000—10000 倍。可以想象,这种相互作用是多么巧妙呀!在细胞分裂时,染色体又要重新变为染色丝,以便于 DNA

的解链与复制。这些过程也是同样有趣和巧妙的。通常具有几百万圈的 DNA 右手双螺旋要在几小时内完成解链过程。有人估计这相当于每分钟 DNA 转上万次。如此有序而又高度协同的运动是如何实现的,现在仍没有完全解决。但在正常的生理情况下加强对弱力的研究是重要的,正是由于这些弱力的不断改变,才使生物分子不断的运动并产生多种功能。

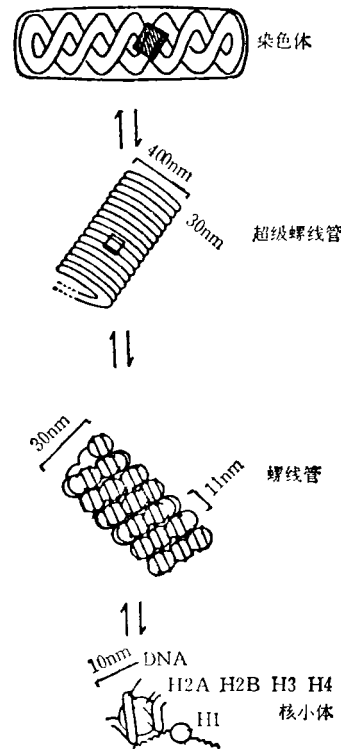


图 3 核小体及染色体结构模型

当然,对生物分子间及分子内相互作用力和作用关系的研究也有助于说明生物是否遵守物理学的规律,它是否有独立的新的相互作用力这样的自然科学的哲学问题。

2. 生物分子的结构与构象: 通常认为生物大分子的一级结构决定了它的高级结构。在一级结构确定时,研究生物大分子的构象(特别是溶液构象)是阐明生物大分子功能的重要环节。早在六十年代初 G. N. Ramachandran 就用接触距离及经验位函数法研究了多肽构象,以后又研究了核酸构象。Pullman 等人用 PCILO 方法对核酸的大分子片断作整体计算得到的能量

最低的构象与 X 射线晶体分析的结果也是一致的。1975 年, R. Rein 曾用半经验的方法及从头计算方法对二肽及其溶剂构成的超分子模型进行了处理, 得出了二肽在溶剂中的构象与实验所测一致。同时也证明了溶液中的二肽构象仍符合能量最低原理, 不存在不符合物理规律的生物分子的特殊作用。

3. 特异作用与识别过程: 生物体内的反应都是高度特异、高度专一与高度协同的, 这不只表现在酶与底物的反应, 就是抗原与抗体的反应, 作用原与受体的反应, 操纵子与阻遏物的反应无不如此。只有这种选择性才能保证生命活动的高度有序性。显然生物反应高度特异性的原因, 是由于这些分子间的相互作用。用量子化学方法研究这一问题的较好例子是对胰凝乳蛋白酶 (chymotrypsin) 的分析。这是一个水解酶, 在全部残基中有 27 个丝氨酸, 但实验发现只有一个丝氨酸——195 号丝氨酸是活性中心。为什么它会成为活性中心呢? 原来是它所处的环境, 使得周围的负电荷向它移动, 使其电负性增加而成为活性的亲核试剂, 从而有别于其它 26 个丝氨酸。

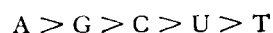
当前对发生在细胞表面的识别作用的研究是十分重要的。大家都知道肿瘤除了恶性生长之外, 更严重的是扩散。扩散的原因就是细胞间失去了识别能力, 这与细胞膜上细胞表面的糖蛋白等复合蛋白质的结构改变有关。所以研究识别作用也有明显的实际意义。

4. 能量转移过程: 整个生物圈接受能量的总窗口是日光, 最基本的方式是光合作用, 所以光能的接受与转移是生物学的基本问题; 人和很多动物接受外界信息主要靠视觉, 研究表明, 人所接受的外界信息约 90% 来自视觉, 所以光能的接受与转移也是生物与环境进行信息交流的基本过程; 另外放射生物学的核心也是研究高能粒子、电离辐射等所携带的能量在生物机

体中的迁移。上述这些重要生命过程的原发过程都是量子过程, 因而也是量子生物学的研究对象。

在生物体的能量代谢中 ATP 是非常重要的。早年 A. Szent Györgyi 就研究了 ATP 的产生过程并提出了电子迁移络合物和电子传递链的概念。

5. 生物分子反应活性的研究: 生物分子的反应活性是直接与其的电子结构密切相关的。例如通过对 ATP 的计算, 得到了磷酸键上由于共振能和电子推拒能的贡献, 确实具有很高的能量且易于水解, 这个结论与实际一致。又如放射生物学的研究早已表明硷基的辐射抗性大小可以排成如下次序:



最敏感的是胸腺嘧啶 T, 这是由于它一经照射就会产生二聚体, 使染色体畸变。Pullman 早年计算了各种硷基的共振能, 得到的每个 π 电子的共振能恰恰与实验结果的辐射抗性大小的次序完全一致。

近年来对药物分子的电子结构研究的较多, 而且也见到不少的实际用途。

当然量子生物学所涉及的内容并不止这些。总之, 量子生物学是一门生物学、物理学和化学的交叉学科, 它正在发展之中, 目前还不够完备。这主要反映在生物系统是高度复杂与特异的, 也反映生物体是无时无刻不在运动之中的。因此简单的定态的量子力学关系对研究这样复杂的体系显然是不够的, 而多体问题的数学难题更增加了量子生物学的困难。必须将物理学中处理大量粒子体系的方法, 处理含时系统的方法, 处理非线性体系的方法不断地引入到生物学的研究中。当然这些工作目前正在开展, 并且也正在迅速取得进展。我们确信, 量子生物学会是一个不断创新的领域, 因而能够得到不断发展。