

生物物理讲座

第一讲 生物物理研究的某些特点

沈淑敏

(中国科学院生物物理研究所)

生物物理学是一门还不太成熟的交叉学科。它以物理学、数学的概念和方法来探索生命的本质,研究生命物质的物理性质和这些物理性质的变化在生命活动过程中的行为和作用,以及研究生命活动的物理及物理化学过程。它研究有生命物质世界的运动规律。

物质世界包括无生命和有生命二个部分。几个世纪以来物理学家把无生命物质世界的规律已研究得比较清楚,而对生命物质世界却了解得十分有限。这个使命落到了生物物理学家的头上。研究物质运动的规律是属于物理学的范畴,但它研究的对象是有生命的生物,因此要介绍生物物理的内容,首先要简单地了解一下生物的特征或生物普遍的属性。

一个生物不管它多么简单(如大肠杆菌、酵母)或十分复杂(如人),第一个普遍的属性是能自复制或自组装。细菌在 37°C 和在某些简单的培养液中 20 分钟就能完成一代复制任务。第二个属性是生物都具有复杂的层次。最简单的细菌有三个层次,即生物大分子;由生物大分子组装成具有不同功能的聚集体;由不同聚集体组装成生物个体。高等生物有八个层次,即生物大分子、大分子聚集体、细胞器、细胞、组织、器官、系统和个体。

在生物的不同层次上,都有自复制和组装的能力。比如酵母在缺氧条件下生长时,细胞体内没有线粒体这个细胞器,如果这时在培养条件不变情况下通以氧气,15 分钟后细胞内就布满了线粒体,说明酵母能在 15 分钟内组装完成了该细胞器。以人体来说每天有 2% 细胞死亡,但谁也看不到缺少了什么,因为随着老化细

胞的死亡,不断在组装新的细胞。再高一个层次——组织也是如此,例如人类的肝脏,在受到某种程度的损伤后可以再生,但再生开始之后并不是无限制地再生下去。

另一个生物的普遍属性是生物在各个层次上的调节控制以及在各层次间的协调。目前知道的许多疾病如色盲(眼睛不能分辨颜色)、镰刀型贫血病(红血球在轻度缺氧情况下呈镰刀型而失去承担携氧功能,导致大量坏死)、白花病(由于缺乏黑色素而使头发、眼眉呈白色,眼睛、皮肤怕光)等,追究根源,都是因为在分子水平上出了“毛病”,即在遗传信息分子上错了一个码。

生物体内的代谢过程都是化学反应,但这些化学反应完全不象实验室里的化学试验,例如将葡萄糖分解为二氧化碳和水,在实验室的化学反应过程很简单,但需供给能量。在体内情况就不同了,反应过程十分复杂(如三羧酸循环),但在分解过程中,不仅无需供应能量,并且反应完毕,还可以积累大量能量。

生物体具有调节、控制、识别、通讯等功能,也就是在生物体内存在信息的接收、传递和转化的过程,这是一个十分复杂的问题。过去,以为我们的神经系统控制着一切,但在七十年代中,发现了分子水平的调节控制机理,才知道生物体的各个层次上都有它自己的调节控制规律。例如,生物体内的催化剂——酶蛋白中之一的脱氢酶,它的功能是把“氢”原子从某个分子的特定部位上拉下来,人们发现,虽然酶蛋白是由 500 多个氨基酸组成的大分子,然而脱氢酶的活性中心只有不到 10 个氨基酸。那么为什么它

是由这么多氨基酸组成的大分子呢？七十年代中期发现，正是蛋白质分子依靠本身的变形起到了分子水平的调节、控制作用，由此人们提出了协同性概念。

原来，这些酶蛋白分子还不是以单体形式存在的，它们至少是二聚体，甚至可能是多达24个单体缔合成的有完整三维构象的功能单位。当二聚体或多聚体中的一个单体(称亚基)与它作用的底物(酶作用的对象)结合之后，这个聚合体发生形状变化。这种变化导致聚合体其它几个亚基结合底物的能力有三种可能性：更容易结合，或者更不容易结合，或者没有变化。它们分别称为正协同、负协同和无协同。举一个例子说明，在无协同性情况下，要使酶活性提高10倍，只有把底物的量增大81倍才能完成；在正协同情况下，底物量只需要增大9倍就可以了。这说明，分子水平的一些调节、控制就在大分子本身的结构变化上。同样，在其它层次上也都有那个层次上的调节、控制规律。生物的这种自我组装和自我调节功能是与无生命物质世界最大的区别所在。

1. 分子生物物理

生物和内外环境打交道首先是物理过程，然后是物化、化学、生化和生物过程。1985年，Schmidt提出生物物理有“湿的”和“干的”二个侧面，生物化学对湿的部分作出了不少贡献，而对干的部分就无能为力了，而生物物理则正好可以起作用。例如分子水平的研究，主要涉及分子内原子之间、基团之间以及分子与分子之间相互作用(特别是生物分子所特有的相互作用，如抗原与抗体，酶与底物，受体与配体等的相互作用)时构象的细微变化。

利用各种物理技术(如各种光谱及波谱)来测定快速反应及动态变化，可得到十分有用的信息。近年来计算机应用于各种谱仪，更提高了分析能力。例如X射线衍射对结构的分析的新进展，促使过去认为蛋白质是刚性的晶体这种静态观念改变。研究结果证明，蛋白质分子内部单个原子的摆动(fluctuation)可以达0.05 nm，相当于一个原子的半径；而蛋白质表面原

子的运动振幅可以大到0.2 nm。

蛋白质分子中原子如此大幅度的摆动，充分说明了生命在于运动，生命必需的分子决不是静止的。通过计算机模拟方法曾对肌红蛋白输送氧作了动力学分析，得到如下结果：三个氨基酸侧链的旋转，打开了与肌红蛋白分子中血红素基团结合的氧分子逸出的通道。这说明正是蛋白质分子本身的运动，完成了它的生物功能，也验证了生物分子结构与功能的统一性。这一个例子说明分子生物物理可探索的天地是十分广阔的。近年来，有关免疫的分子机理以及受体的分子结构的研究，都是十分活跃的领域。

2. 细胞生物物理

在这个领域里生物膜的工作非常突出。在正常、病变(包括癌变)、药物(或毒物)作用(包括麻醉剂、抑制剂、致癌及抗癌剂)等条件下，测定膜的流动性，从它的动态变化来研究结构与功能的关系；从探索膜脂、膜蛋白的性质进而研究蛋白与脂的相互作用。在探索细胞之间的相互识别、通讯和运动的工作中，对受体的识别、蛋白质分子的相互识别、细胞表面与外在的各种分子的识别以及在识别过程中细胞膜下的骨架的行为等问题，既要有不同层次的工作，又需要进行综合研究。对分子间相互作用力尤其是分子间非共价力的相互作用的阐明是分子识别的中心问题之一。

近年来提出立体选择识别(stereoselective recognition)，这一工作无论在理论上(作构象分析、分子轨道计算)或是在实验上(用NMR及EPR研究)，工作都有很大进展。生物大分子(包括酶、受体、结构蛋白、碳水化合物、核酸及载体系统等)的不对称性质，使它们在和小分子作用时很不相同。人们从一般的分子不对称性、非共价相互作用开始，从物化角度研究生物分子的光学活性与蛋白质药物(如激素等)相互作用；从化学角度研究手性；从生物学角度研究生物活性与立体化学因素，细胞表面受体的立体特异性；从生化角度研究不对称性与酶作用机理，酶反应与立体特异性；以及从免疫学、药物学角度探讨立体选择识别。细胞之间的相

互识别,无疑总是要在某些特定的分子上去寻找,才能得到答案。近年来常听到有关“生物导弹”的提法,研究的重要内容之一是受体的结构,只有搞清楚受体在膜上的结构,才能设计出相应的药物。

一个生物体的细胞,包含着分子量小于1000 δ 的如cAMP, Ca⁺⁺、核苷酸、氨基酸等,它们可以自由出入。在这样的组织内,存在着协调代谢过程;存在着酶系统的调节,整个组织的一致行动(如收缩)时的同步化问题;在生长、分化过程中,存在着时间和空间协调等复杂的调节、控制问题。这些问题都是细胞水平生物物理研究的内容。

3. 神经生物物理

七十年代中,对神经生物科学的了解还很肤浅,只能用感觉、感知这一类没有客观指标的语言来描述。这十多年来,神经生物学,由于各种学科和技术的渗入,已从各个层次开展研究并得到了飞速发展。对学习、记忆等问题的探讨,也已经在神经化学(记忆的物质基础)、分子生物学和生物物理学等方面取得了新进展。目前,用计算机模拟神经网络已取得了极有意义的进展。这些模拟的线路包括用非线性阶跃反应(grade response)模拟神经元组成的网络。人们估计,许多非线性相似神经元的高度相互连接的网络,能很快给出数字信号。这为高能计算机的出现提出了可能性。

关于神经胶质细胞,从1846年Virchow发现它之后,长期以来几乎没有什么了解,但是它占脑内细胞总数的90%,体积占50%,有活跃的有丝分裂。早期,认为它们在脑内起营养作用,之后又看到它们担负着神经元之间大分子转移的功能。近年来对胶体细胞进行了多方面研究,首先了解到胶体细胞从形态上也可分为三类:星形、少树突型和小胶体细胞,它们的功能也不同。少树突型形成髓磷脂起绝缘作用。在分析酶活性时提供的信息说明,胶体细胞中参与好氧产能的各种酶活性比神经元中同类酶活性高,而无氧分解体系则相反。例如,前庭上核的碳酸酐酶活性比它所包围的神经元高

几十倍,这说明胶质细胞参与神经活动是确切无疑的。神经只有在形成通路网络之后才表现出它的功能。胶体细胞由于它数量多,在网络中的作用重要,正被日益重视。

神经递体工作发展也极快。1967年“Neuro Science”上发表了一篇题为“Neuro Science—A Study Program”的文章中,已派生出分子遗传神经科学,涉及到对信息物质如递体、肽激素及某些脑特有的蛋白质等的研究。关于神经肽与学习、记忆的关系,研究表明,加压素的作用能影响动物的学习、记忆效果;ACTH和MSH对学习、记忆的影响基本相同,都能加强短时性记忆;垂体后叶释放的VP及OXT能影响长时性记忆,只是VP是加强、巩固、促进记忆恢复,而OXT则减弱记忆并促使遗忘。

4. 生物物理仪器技术

生物物理的发展从来都是与物理及物理化学技术的渗透、运用、提高和改进分不开的。DNA双螺旋的发现,应归功于X衍射技术。分子和细胞生物物理领域的各项进展是随着各种光谱和波谱技术的应用而取得的。

研究生物对象的技术的发展趋势是:要求取样少,测定时间短,在活状态或尽可能接近生物的自然状态,无损伤,直观,所测信号专一性强。这些条件要求每一项技术都能满足是不可能的。因此对同一课题用多种技术从不同侧面来研究也就必然的了。例如,同时使用可见及紫外波段的电子光谱与闪光光解来研究生化反应中瞬间短寿命中间产物,用染料激光作为光源更为有利。测定那些没有光吸收基团(如CH₃, CHO等)从电子光谱无法得到信息的,生物物质采取多种技术的联用就有可能了。近几年来,用散射电子直接对生物样品显示,可以获得原子或近原子尺度(空间分辨在0.3—0.5nm)的结构信息。尽管它不象X衍射那么理想,但分析谱中散射电子的能量及谱图中特征能带是一种新的原子显微分析技术,它的最低可测灵敏度为50个磷原子。它的优点是可测轻原子,因而在生物医学领域中应用很有前途。

(下转第284页)