

# 脱氧核糖核酸 (DNA) 双螺旋中孤立子的研究与探索

张 春 霆

(天津大学物理系)

本文综述了近十年来国内外对 DNA 的孤子理论研究的进展情况,同时也介绍了实验方面的工作。指出 DNA 双螺旋中的孤子理论仍然处在科学假设阶段,但一旦被实验所证实,这一理论将具有重大的生物学意义。

自从发现脱氧核糖核酸 (DNA) 双螺旋结构以来,三十多年中,人类对生物遗传本质的了解,几乎超过了数千年来在这方面所积累的知识的总和。现在已经知道,绝大部分生物的遗传信息都用编码记载在 DNA 双螺旋分子链中。DNA 分子是由碳、氢、氧、氮和磷等五种原子构成的生物大分子。令人惊奇的是,大千世界中千奇百怪、生动活泼的各种生物,其性状特征竟由这小小的大分子所决定! 从一个受精卵发育成一个活灵活现的小生命,归根结底是由 DNA 分子决定的。从物理学的角度来看,生物体是以 DNA 分子为核心而构成的一个特大分子集团。正因为如此, DNA 分子历来不仅受到生物学家和化学家的高度重视,而且从一开始也受到物理学家的重视。早在 DNA 双螺旋发现以前,著名的物理学家薛定谔就探讨了这种分子的物理特性。在 1944 年出版的《生命是什么?》一书中,薛定谔写道:“我们相信,一个基因,或者说整个染色体纤维,都是一种非周期性固体”。按照现代的观点,所谓基因,不过是经过编码的一种蛋白质的 DNA 分子链的一段,而染色体则是许多基因的集合。因而这就等于薛定谔在说 DNA 分子链是一种非周期性固体。现在看来, DNA 分子也确实象是一种一维的非周期性固体链。因此,物理学家参与对这种特殊固体的研究,就是完全可以理解的了。

八十年代以来,这种研究进入了一个新阶段。1980 年美国学者 Englander 等人<sup>[1]</sup>提出

了 DNA 双螺旋中的孤立子理论。孤立子或孤子可以看成是由非线性与色散巧妙配合而导致的一种集体激发,它已出现在物理学的许多领域。由于 DNA 双螺旋中的孤子在生物信息与能量传递方面具有的潜在的重大价值,因而在物理学界引起了一定的注意,出现了一批研究成果,既有理论的也有实验的。这些研究成果,引起了生物学家的震惊。最近有位生物学家在英国著名的《自然》杂志撰文惊呼:“物理学家要从生物学家手中‘劫持’ DNA”<sup>[2]</sup>。然而实际上, DNA 并不是一种“老实听话”的分子,尽管使用了各种传统的物理学研究方法,但结果是:“劫持”谈不上;“钉子”倒碰了一堆。下面简要而全面地介绍有关这方面的情况,以期引起同行们的注意。

## 一、氢-氘交换实验与孤子理论的诞生

1953 年, 23 岁的 Watson 与 25 岁的 Crick, 提出了 DNA 双螺旋结构模型, 一举震惊了全球科技界。现在知道, DNA 双螺旋有多种构型, 既有右旋的, 也有左旋的 (Z-DNA)。在右螺旋中还有 A-DNA 和 B-DNA 等构型。本文所讨论的主要是 B-DNA。图 1 是 B-DNA 双螺旋结构的示意图, 其中箭状线代表碱基。除稀有碱基以外, 通常共有四种碱基, 即鸟嘌呤 (G)、腺嘌呤 (A)、胞嘧啶 (C) 和胸腺嘧啶 (T)。两个相对的箭头表示碱基对。根据 Watson-Crick 配对原则, G 专一地与 C 配对,

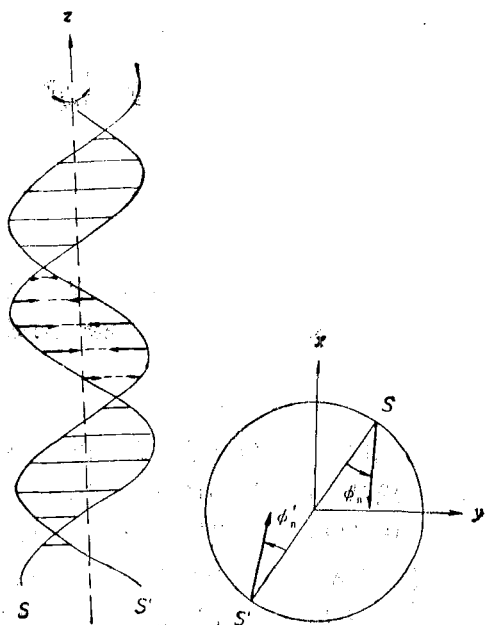


图 1

(左为 B-DNA 双螺旋示意图; 右为双螺旋的俯视图, 粗箭头表示碱基)

A 专一地与 T 配对, 碱基对之间存在着氢键和范德瓦耳斯力。注意, 对于 B-DNA, 碱基平面基本上与螺旋轴垂直。在碱基的外侧, 是由磷酸和五碳糖所构成的双螺旋骨架。

实验发现, 碱基对中的氢键质子可与水中的氘或氚进行交换。这种现象叫做氢-氘交换。由于氢键质子深深地埋藏在双螺旋内部, 所以交换前, 双螺旋局部要解开, 然后再与水中的氘进行交换。这种局部的暂时的解开状态叫做双螺旋的“开态”。开态经过一段时间后(开态寿命), 会自发地闭合。这种 DNA 双螺旋的局部打开与闭合, 又叫做 DNA 分子的“呼吸”运动。呼吸运动和氢-氘交换现象为研究 DNA 分子的动力学行为提供了绝好的机会, 因而对其进行了广泛的实验研究。由这些实验研究得到的部分结果如下: 开态寿命约为秒的数量级; 开态范围(长度)约为 10 个碱基对; 开态与闭态的焓差约为 6—8 kcal/mol。这种长寿命低能量小范围的开态, 就是 Englander 等人提出孤子理论的依据。

1980 年, Englander 等人提出的孤子理论

认为, 这种开态就是热运动在 DNA 双螺旋中所激发出的孤子<sup>[1]</sup>。他们对 DNA 双螺旋进行了机械模拟: 把每个碱基看成是一个长度为  $h$ 、质量为  $m$  的单摆, 单摆与单摆之间用弹性系数为  $S$  的抗扭弹簧连接。DNA 双螺旋中的每一股链分别对应一串这样的单摆。以  $\theta_n$  表示第  $n$  个单摆的扭转角, 则经过简单的计算, 他们得到下列方程:

$$mh^2 \frac{d^2\theta_n}{dt^2} = S(\theta_{n+1} - 2\theta_n + \theta_{n-1}) - mgh \sin \theta_n. \quad (1)$$

显然, 在连续近似下, (1) 式可化为 sine-Gordon 方程。由此可以得到拓扑性孤子解。他们计算了这种孤子的能量与宽度等参数, 发现与上述氢-氘交换的实验结果符合得比较好。他们特别指出, 这种孤子激发, 可能在 DNA 的复制、转录与重组中, 具有重要的生物学功能。

## 二、基转子模型

虽然 Englander 等人的孤子理论是一项首创, 但毕竟太粗糙了。稍后, 日本学者 Yomosa 对此作了改进, 提出了基转子模型<sup>[2]</sup>。现仍用图 1 来说明。设螺旋轴为  $z$ , 又设第  $n$  对碱基平面与外侧螺旋骨架的交点分别为  $S$  和  $S'$ , 过  $S$  和  $S'$  点分别作直线平行  $z$  轴, Yomosa 认为, 每个碱基平面(被称为基转子)可绕这种直线旋转。这就是所谓的基转子模型。设第  $n$  对基转子相对平衡位置的角位移分别为  $\varphi_n$  和  $\varphi'_n$ , 取连续性近似, 即把角标  $n(n=1, 2, \dots)$  看成一连续的变量  $z$ , 则  $\varphi_n(z) \rightarrow \varphi(z, t)$ ,  $\varphi'_n(z) \rightarrow \varphi'(z, t)$ 。这样, Yomosa 就证明了若只考虑碱基对之间的氢键能, 则  $\varphi(z, t)$  和  $\varphi'(z, t)$  都满足 sine-Gordon 方程。他研究了这种方程的各种可能的孤子解, 并讨论了其生物学含意。

不久, Yomosa 又用上述转角变量  $\varphi$  和  $\varphi'$  的双傅氏级数来表达氢键能, 从而改进了自己的理论<sup>[4]</sup>。基转子模型虽然比单摆模型前进了一步, 但缺点之一是, 碱基对之间只考虑了最简单的氢键相互作用的形式。Takeno 和 Homma

则从相互作用能的一般要求出发,建立了新的基转子动力学方程组<sup>[9]</sup>. 本文作者则综合考虑了碱基对之间的氢键、偶极-偶极、偶极-诱导偶极以及色散相互作用之后,建立了较为完整的新的基转子动力学方程组<sup>[6]</sup>:

$$\begin{cases} u_{zz} - u_{tt} = g \sin u + e \sin(u/2) \cos(v/2), & (2a) \\ v_{zz} - v_{tt} = k \sin v + e \sin(v/2) \cos(u/2), & (2b) \end{cases}$$

上式中下标表示导数,如  $u_{tt} = \partial^2 u / \partial t^2$  等,其中

$$u = (\varphi + \varphi')/2, \quad v = (\varphi - \varphi')/2, \quad (2c)$$

而  $g, k, e$  为物理常数,  $e$  通常远比  $g$  和  $k$  小. 稍后,作者对(2)式又作了些改进<sup>[7]</sup>.

我们把(2)式定名为耦合 sine-Gordon 方程. 曾用孤子微扰理论对(2)式进行了解析研究,发现它有多种形式的孤子解,各种孤子的能量也各不相同. 这些孤子可能对应着 DNA 双螺旋的不同的解旋方式. 关于它们在 DNA 复制和向 mRNA (信使核糖核酸)转录方面可能起的作用,详见文献[8]的讨论. 值得一提的是,从以上能量最低的孤子出发,计算得到的开态与闭态的焓差,与实验符合得非常好.(2)式通常称为哥西问题. 作者建立了(2)式的能量守恒式差分格式,在计算机上求得了(2)式的某些数值解<sup>[9]</sup>. 最近,苏联学者 Malomed 等人<sup>[10]</sup>用解析方法详尽地研究了(2)式,取得了新的结果:在(2)式中  $g = k$  的前提下,他们证明了一个双  $2\pi$  束缚态孤子与一个  $4\pi$  扭折(kink)碰撞,导致孤子处于激发态,在此态中孤子内部出现了大振幅的振荡. 然后,孤子激发态慢慢地衰变为未激发态的孤子并产生辐射. 这些研究结果的生物学意义还不清楚.  $g = k$  的情况更为复杂,他们正在研究中.

值得指出的是,在这些研究中普遍采用了连续性近似,但这种近似不一定总能成立.(2)式在取连续近似以前为非线性微分差分方程组. 在  $\varphi_n = \varphi'_n$  或  $\varphi'_n = -\varphi_n$  的条件下,化为下列所谓 sine 晶格方程:

$$\begin{aligned} \ddot{\varphi}_n - \sin(\varphi_{n+1} - \varphi_n) + \sin(\varphi_n - \varphi_{n-1}) \\ = \rho(-\sin \varphi_n + \eta \sin 2\varphi_n), \end{aligned} \quad (3)$$

其中  $\rho$  和  $\eta$  为与上述  $g, k, e$  有关的常数.

Homma 与 Takeno 也独立地导出类似的(3)式. 他们分别用数值方法和孤子理论中的 Hirota 方法研究了(3)式. 他们的结果表明,在某些参数条件下,(3)式的解与取连续近似下的解相比,有根本的不同<sup>[11]</sup>.

DNA 双螺旋是由多种分子集团构成的,每个集团又有多种运动自由度. 基转子模型只考虑了碱基平面的一个转动自由度,显然是一种过于简化的模型. 肖家鑫和林家逖研究了碱基的转动和沿螺旋轴方向振动两个自由度下的孤子理论<sup>[12]</sup>. 美国物理学家 Krumhansl 等人则考虑了三个自由度,除碱基的振动与转动以外,还考虑了糖环的折叠(pucker)运动. 当然,他们所建立的耦合非线性偏微分方程组<sup>[13]</sup>,基本上只能用计算机进行数值解研究.

### 三、弹性杆模型

1984年,美国学者 Edwards 等人发现, DNA 分子链的水溶液在微波辐照下,有强烈的共振吸收<sup>[14]</sup>. 不久, Van Zandt 建立了线性理论来解释这一现象. 然而线性理论表明,计算的共振峰宽度比实际观测值大 1—2 个数量级. 为了解决这一矛盾,著名的孤子理论家 A. C. Scott 提出了 DNA 分子链的弹性杆模型<sup>[15]</sup>. 他把 DNA 分子链想象成一根柔软的弹性杆. 设  $u$  为杆上一线元的纵向位移,则 Scott 导出了  $u$  所满足的方程:

$$\begin{aligned} u_{tt} = c^2 u_{zz} + \varepsilon u_{zzzz} + \delta (u_z^2)_z + \alpha u_t \\ + A \cos(\omega t + \phi), \end{aligned} \quad (4)$$

其中  $c$  为纵向声速,  $\varepsilon$  为色散校正常数,  $\delta$  为非线性效应系数,  $\alpha$  为水引起的阻尼系数,上式最后一项表示外加电磁波. 若  $\alpha = 0, A = 0$ , 则(4)式退化为著名的 Boussinesq 方程,它的准确的孤子解,可用孤子理论中的逆散射方法求出. 以此解为基础,并认为  $\alpha, A$  很小(在物理上表示弱阻尼,弱辐射),则 Scott 用孤子微扰理论求解了(4)式,得到了多种形式的孤子解,圆满地解释了 Edwards 等人的各项实验结果. 他特别指出,吸收共振峰之所以如此窄,是由于

孤子的激发与传播造成的。顺便要指出一点,即以上理论研究都是经典的。由于 DNA 分子中各分子集团的总质量比较大,因而认为用经典力学是可以的。然而,利用量子力学进行 DNA 中的孤子研究也开始了。Balanovski 等人<sup>[16]</sup>采用了 Davydov 研究  $\alpha$ -螺旋蛋白质中的孤子理论时所用的类似方法,来研究 DNA 孤子理论。显然,他们的这种孤子是非线性薛定谔方程的解,一般是非拓扑性孤子,可用于解释 DNA 分子链中的能量传输机制。此外,联邦德国学者 Ladik 等人<sup>[17]</sup>利用了一维导体理论中的 Su-Schrieffer-Heeger (SSH) 哈密顿函数来研究 DNA 中的孤子理论。

#### 四、一场争论

正当 DNA 双螺旋中的孤子理论在顺利发展时,最近却连续遭到三次沉重打击,几乎要“全军覆没”。

首先,早先的氢-氘交换实验结果被认为是与催化剂无关。最近,法国学者 Gueron 等人重做了这种实验,并使用了以前未曾用过的磁共振方法<sup>[18]</sup>。这种方法允许在一个广泛的时间范围内研究氢-氘交换过程。他们发现,存在一个催化剂浓度的阈值。在此阈值以下,交换过程确实与催化剂无关;而在此阈值以上,交换过程强烈地依赖于催化剂,考虑了这一新的事实,他们重新估计了开态的寿命,发现仅为  $10^{-7}$ s! (注意,原来的估计约为 1s)。这一结果,也为苏联学者 Frank-Kamenetskii 独立地用所谓甲醛方法所证实。如果对开态寿命的最新估计是正确的话,那么对如此短的开态寿命,用现有的各种孤子理论来解释是行不通的。

其次,再看一下 DNA 分子链的电磁波吸收现象。当理论家正在热烈争论是孤子理论还是线性理论能更好地解释共振吸收的实验结果时,有人在后面大喝一声:“别争了!根本就没有什么共振吸收!”原来,英国和瑞典的两个实验组,最近重复了 Edwards 等人的实验,同时宣布,没有发现任何共振吸收<sup>[19]</sup>。大西洋两岸

的实验结果来了个针峰相对。如果确实不存在共振吸收,这对于孤子理论来说,无疑是一种“釜底抽薪”,使人凉了半截。

最后,Webb 等人对活的大肠杆菌所做的激光拉曼光谱实验,得到了非常新奇的结果<sup>[20]</sup>。这些结果可用  $\alpha$ -螺旋蛋白质的 Davydov 理论和 DNA 中的孤子理论进行合理的解释。无论如何,历来是把 Webb 实验组的结果看成是对 DNA 孤子理论的一种支持。但是最近,许多其它实验组纷纷宣布,虽然重复了 Webb 的实验,却得不到相应的结果。由此引起了理论家和实验家之间的一场论战。

看来,大自然经过千万年进化所产生的宠儿——DNA 分子链,并不肯把它的秘密轻易地泄露给人类。

DNA 双螺旋中的孤子研究与探索已经经历了近十个年头。现在要对这项理论加以否定或肯定,都还为时过早。DNA 中的孤子理论仍然处在科学假设阶段。不过,这项理论一旦得到证实,这种孤子对 DNA 的复制、转录、重组和生物发育的调控,对弄清楚致癌机理乃至生物分子计算机的研制,都将有重要意义,应引起重视。

许多专家认为, DNA 的“故事”刚刚开头,好戏还在后面哩!最近,作为双螺旋的发现人之一的 Watson,在答记者问时感慨地说:“科学家就是这样一批人,他们不得不过一座桥,而桥根本还没有建造起来”。他又说:“在 1947 年,全世界对 DNA 感兴趣的人还不足 200。可现在,如果你把所有对 DNA 感兴趣的人集中起来,恐怕足可以装满一个足球场”。看来,到达真理彼岸的这座桥不好过,但后来者多了,也许用他们的身体可以搭成一座桥。

[1] S. W. Englander et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**(1980), 7222.

[2] J. Maddox, *Nature*, **324**(1986), 11.

[3] S. Yomosa, *Phys. Rev. A*, **27**(1983), 2120.

[4] S. Yomosa, *Phys. Rev. A*, **30**(1984), 474.

[5] S. Homma, S. Takeno, *Prog. Theor. Phys.*, **72**(1984).

(下转第 412 页)