

液晶与生物膜

欧阳钟灿 刘寄星

(中国科学院理论物理研究所,北京 100080)

本文阐述了基于液晶理论的生物膜近代模型,即 Helfrich 的流体膜,以及最近由作者提出的手征分子膜理论。

物理学对生命科学的发展有着重要的推动作用。显微镜的发明使胡克 (R. Hooke) 于 1665 年首先辨认出作为生命单位的细胞。同时合理地推测细胞能作为个体存在是因为有一层膜将之与周围环境隔开。电子显微镜的发明证实了这一猜测,使人们观察到了膜的精细结构,因此可以说,生物学细胞结构的阐明是与物理学的光学技术的发展并肩而行的。

现代分子生物学对细胞膜的研究表明,细胞膜能使细胞与外界隔开以保持相对稳定的细胞内部环境,又能主动定向调节细胞与外界的物质、能量与信息的传输。各种蛋白质与酶等大分子都只有着床在膜上才能发挥其生化功能。由于膜的这种特殊性,对生物膜结构和功能的研究已成为生物学、化学和物理学交叉的热门学科。1987年2月在法国 Les Houches 由上述三方面的专家召开过一次专门研讨生物膜的物理的国际会议并诞生了一本专著《双亲分子层物理》。1988年“Physics Today”第一期中的一篇综述已把生物膜与高温超导并列为凝聚态物理的六大热点之一。

目前公认的生物膜模型是 1972 年由 Singer 和 Nicolson 提出的流体镶嵌模型 (Fluid mosaic model)。按照这个模型,生物膜是由双亲性脂类分子 (Amphiphilic lipids) 组成的双层膜,这些脂类分子像普通流体分子一样可以在膜上自由移动,而蛋白质与酶等大分子则镶嵌其中。形象地说,蛋白质像冰山一样在脂双层“海”上漂浮。对双亲分子层的物理研究探明,在正常的生理条件下,生物膜是处于液晶态,因此,对膜的研究已离不开液晶物理这一基础。

1990年7、8月之交在加拿大温哥华,在相隔不到几天的时间内连续召开了两个规模逾

千人的国际会议:第十三届国际液晶会议(两年一次)与第十届国际生物物理会议(三年一次)。两个会议时空上的巧遇并非偶然。在液晶会议闭幕后的同一天下午,由不列颠哥伦比亚大学物理系教授 Bloom 发起了一个自由的非正式讨论,题目就是生物与液晶。会场上的气氛比任何一场正规报告都热烈,席地而坐的学者们像小学生一样举手竞相发言的场面给每一个与会者留下了深刻的印象。几天后,在生物物理大会开幕式上的唯一一场学术演讲正是由 Bloom 担当的。他的议论中心就是:由 Singer 与 Nicolson 创立了 20 年的生物膜流体镶嵌模型正面临着向新的台阶迈进的形势,生物膜的物理性质与其生物功能的研究正在走向定量化。本文下面介绍的就是这种定量化进程中一个比较成功的侧面——基于液晶曲率弹性理论建立起来的液晶生物膜力学模型。这个理论不仅能说明已发现的生物细胞的形状及其奇异的形变,而且已可以从理论上预告并指导实验去发现新的细胞形状。理论生物物理多年来企图用数学方程来精确描述生命现象,这算是一个成功的事例。

一、流体膜理论

液晶与生物学的联系并非始于现在,它比液晶的发现还早 35 年。德国生物学家 Virchow 在 1854 年研究活细胞结构时就描述了髓磷脂 (Myelin) 的行为。现在我们知道髓磷脂在细胞内的形象(脂类-水系统)正是一种典型的溶致液晶 (Lyotropic)。1933 年法拉第学会会议期间第一次提出了生物结构的液晶性质问题。1965 年在美国 Kent 州立大学举行的第一次国际液晶会议上,液晶生物结构成了重要的讨论课题。

对推动液晶学科近代研究有重要贡献的 Brown 专此写过一本广为流传的小册子^[1]。但是,应该说上述这些讨论还只停留在类比与定性叙述的水平上。真正从液晶理论出发建立起定量生物膜理论的则要首推柏林自由大学的 Helfrich 教授。

Helfrich 是 70 年代液晶研究高潮中的几位领导潮流的学者之一。翻开 de Gennes 所著的第一本液晶物理专著^[2],以 Helfrich 命名的效应、理论就有十几个之多。现在广泛应用于电子手表、计算机终端和彩色液晶电视的显示原理——扭曲向列液晶场效应正是 Helfrich 与 Schadt^[3] 在 1971 年的一个发现。在此项发现之后,液晶研究的重点逐渐转为技术实现与器件制造。从事液晶基础研究的学者纷纷深入到其他领域,如 de Gennes 开始探讨高分子聚合物,而 Helfrich 则进入生物膜的研究。

吸引 Helfrich 离开纯粹液晶研究的是一个生理难题:为什么人体中的红血球呈双碟形而不是其它几何形状?这个问题与显微镜的发现一样古老。哺乳类动物与人的红血球是无核细胞,其形状完全取决于细胞膜的力平衡,因此是研究生物膜最理想的客体。生理学家 Ponder (1948) 认为双凹碟形是氧气扩散的最佳形状,但它无法解释红血球在毛细管(体内气体交换所在)为什么变成拖鞋形。生物力学家 Canham (1970) 曾用橡皮模型来处理这个问题,但理论与血球形变面积保持不变的事实相抵触。力学家们企图用固体薄壳力学来说明血球的形变,但如何定义一个零应力状态成为一个无法解决的问题^[4],并且固态壳的假设也与红血球沿血管壁的坦克履带式的运动方式不符合。因此,尽管生物力学近来已有长足的进步,但血球的形状问题仍未解决^[5]。

Helfrich 研究红血球形状完全是从生物膜处于液晶态的物理角度出发。他注意到细胞膜是由双亲性脂质分子组成的双层膜。双亲分子,如卵磷脂,可用黄豆芽来形象刻画——其一端(黄豆头)是亲水极性基团,另一端(豆芽)是疏水(即亲油)的烃链。在水和油的界面,分子的

亲水头浮向水的一面而疏水链则排列在接触油的一面。这就构成双亲分子的单层膜,其厚度约为一个分子的长度。在只有水溶液时,由于疏水链拒绝与水接触,两片单层膜的疏水面只好自相合并而构成双亲分子的双层膜。在一定的溶剂浓度下,双层膜会自动弯曲并闭合成胞泡(vesicle)。这就是细胞生物膜的基本模型。双层膜中的烃链具有一定的排列有序性,在生理条件的温度范围内,其从优取向与膜的法向一致。如果把“豆芽”看成液晶的指向矢^[6],Helfrich 认识到这不是别的,而是一个垂面排列的“向列液晶盒(nematic cell)”,其厚度约为 2 倍的分子长度。从液晶的 Frank 弹性自由能出发,他导出了单位面积膜的弹性能^[6]

$$g = \frac{1}{2}k(C_1 + C_2 - C_0)^2 + \bar{k}C_1C_2, \quad (1)$$

其中 C_1, C_2 是膜曲面的两个主曲率;常数 C_0 是考虑分子的不对称或者膜两侧环境的不对称而导入的所谓自曲率(spontaneous curvature),它与液晶的自展曲系数 S_0 有关; k 是膜的弯曲弹性系数, \bar{k} 是对应于高斯曲率 C_1C_2 的弹性模量,两者的数量级均为液晶曲率弹性常数与膜厚的乘积的大小,即 10^{-12} erg。这一理论预言已为后来的实验测量多次重复证实。(1)式被称为生物膜的 Helfrich 自由能,现在已被公认为是处理生物膜处于流体相(L_a)时的力学行为的基础。

整体微分几何中的 Gauss-Bonnet 定理

$$\oint C_1C_2 dA = 4\pi(1-n) \quad (2)$$

对解决红血球形状问题非常重要。它表明高斯曲率对闭合曲面的积分是一个与亏格(genus) n 有关的常数,亏格 n 通俗地讲就是球拓扑面上的“手柄”数。因此对(1)式积分作变分求最小能量曲面时,无须考虑 \bar{k} 的部分。但在处理生物膜的融合(fusion)与裂变(fission)时, \bar{k} 将有重要作用。这表明 Helfrich 流体膜模型不仅可讨论细胞的形状而且还具有说明细胞生存亡的潜力。

由上述模型经数值计算得出来的转动对称

泡的形状基本刻画出在临床上观察到的红血球的各种形态,如正常的双凹碟状,经化学处理变形的胃形及杯形的细胞等^[7]。不作任何对称限制的细胞形状方程也已由作者之一与 Helfrich 导出^[8]:

$$\Delta p - 2\lambda H + 4k\left(H + \frac{1}{2}C_0\right) \times \left(H^2 - K - \frac{1}{2}C_0H\right) + 2k\Delta H = 0, \quad (3)$$

式中的 Δp 是细胞的内外压差, λ 是表面张力, H 与 K 分别为膜面的平均曲率与高斯曲率, Δ 是 Laplace-Beltrami 算符。这是一个非常广泛与有趣的曲面方程。经典微分几何曲面研究中的一些著名问题,如 1894 年比利时物理学家 Plateau 提出的肥皂膜与肥皂泡问题,即最小曲面($H = 0$)与常平均曲率曲面($H = \text{常数}$),都是方程(3)的两类特解。生物世界中的千姿百态的细胞形状将为这个方程的研究提供更广阔的而且可以用实验比较的新领域,这肯定会引起数学物理研究者的兴趣。

(3) 式的重要意义在于指出细胞的形状在体积与面积确定(即 Δp 与 λ 确定)的前提下由一个从液晶物理抽象出来的常数 C_0 完全刻画。例如,由这个方程出发,作者之一最近证明^[9]在 C_0 小于某个临界值时存在着一种环状细胞,这种环面中的两个生成圆的半径比为 $\sqrt{2}$ 。这个结果发表后很快被法国巴黎高等师范学校的一个实验室证实^[10]。图 1 便是他们寄给作者的实测照片。这个事例表明,液晶生物膜理论已经能精确地描述细胞形状的复杂性,它不仅能够说明已发现的细胞形状,而且可以预告并指导实验去发现新的细胞。这里还应该指出,细胞可以用一个实数刻画的普遍规律到目前为止可能还未被生物学界所认识。

利用 Helfrich 自由能公式(1)的二阶变分可以对(3)式的解进行稳定性分析。对于半径为 r_0 的球形细胞, Helfrich 最先求出过失稳的临界压差^[6]

$$\Delta p_c = 2kr_0^{-3}(6 - C_0r_0). \quad (4)$$

最近,这个结果已被推广为一个更普遍的“量子

化”的规律^[11]——当压差大于

$$\Delta p_l = 2kr_0^{-3}[l(l+1) - C_0r_0] \quad (l = 2, 3, 4, \dots) \quad (5)$$

时,球形泡将失稳而变成与球谐函数 Y_{lm} 所表征的几何对称泡。这个公式不仅与数值结果^[12]相吻合,而且为刚刚结束的第十届国际生物物理会议上的最新实验报道所证实。事实上,几十年前在临床上就观察到红血球的多角形变形,在红血球的专著上,三角细胞,四角细胞已成了专有名词。不过,生理学家并未认识到上述病态细胞是由定量的规律即(5)式所管辖。

Helfrich 自由能还有许多重要应用,如对膜的热力学涨落分析, Helfrich 证明生物膜与生物膜之间存在着一种与距离三次方成反比的热斥力。这个预言已被美国学者用小角 X 射线衍射实验证实。正是这种力抵消了范德瓦耳斯吸引力而不致于使细胞粘连在一起。已有 100 年历史的血球闪烁(flicker)问题正是在 Helfrich 膜弹性热涨落的理论框架下首次被证明不是什么超自然的生命现象而是物理效应。有鉴于此, de Gennes 在评论一本有关生物膜的专著时,公正地指出 Helfrich 是这个交叉学科的开拓者^[13]。Helfrich 的自由能公式也被一些场论工作者引伸为量子膜的哈密顿量而发展为一类新的弦理论。

二、手征分子膜的螺旋结构

在千姿百态的生物形态中,小若细菌,大若海螺,螺旋状形态非常多见。令人迷惑不解的是从生物分子上溯到人这种高等动物,各个层次都存在着普遍的手征不对称。例如,在地球上所发现的氨基酸多见于左旋,蛋白质和 DNA 基本上是右旋。螺旋形的细菌,旋花类植物的向上盘绕以及海螺也均以右旋占绝大多数。人类中左撇子也终究是极少数。因此,形成这种手征不对称性的原因一直是人们探索生物奥秘最有兴趣的问题之一。在第十届生物物理大会上所安排的五个大会报告之一就是专门探讨手征性与生命起源的联系,它是由苏联的学者 Kuzmin 做的。

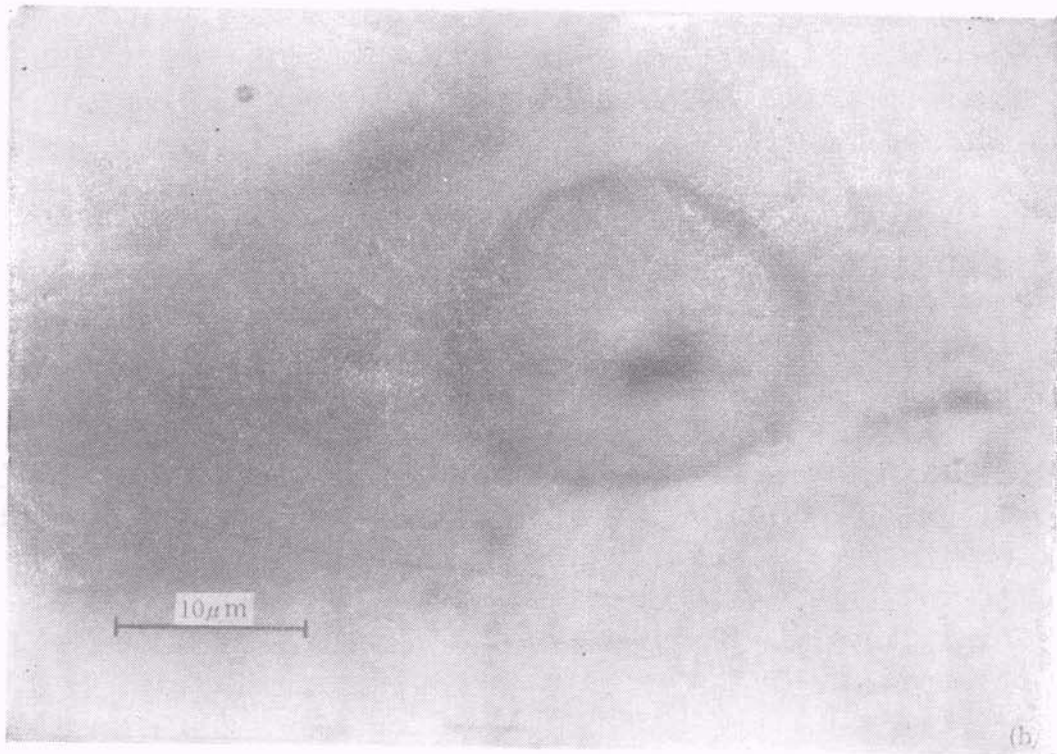
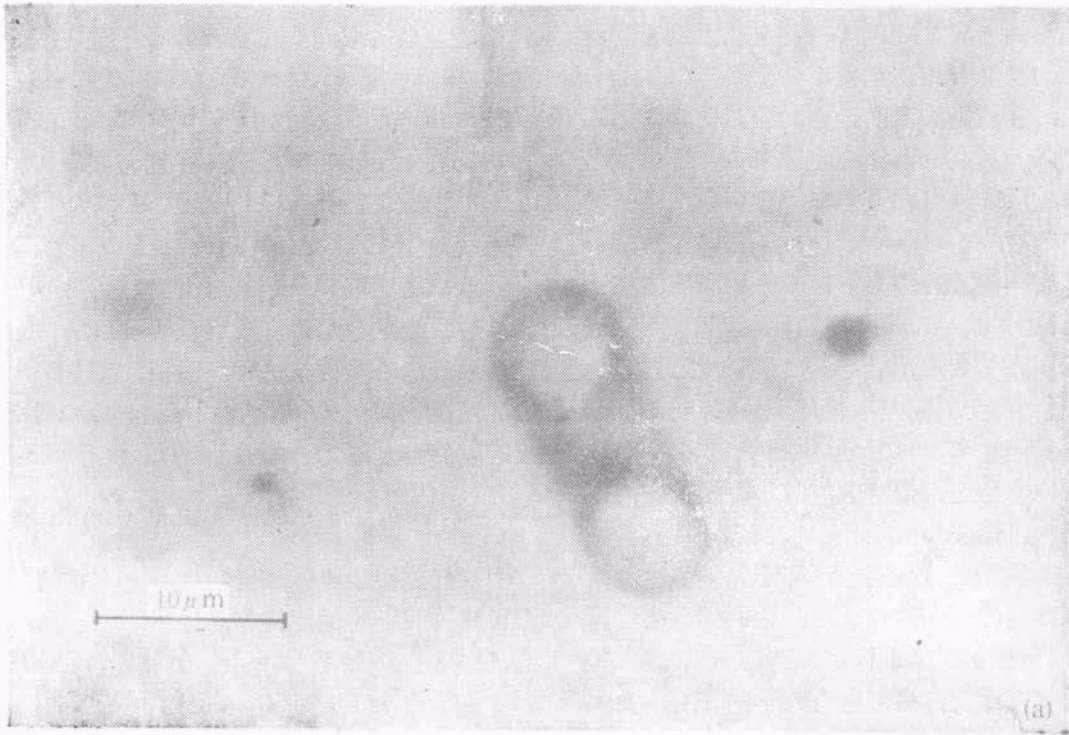


图1 实验上发现的环状生物膜泡,该环面两生成圆的半径比约为 $\sqrt{2}$

1984年日本化学快报同时报道了日本九州大学等两个实验室对同一类人工生物膜的螺旋结构的发现^[42]。这类膜都是由具手征性的分子构成。在较高的温度,这类膜以闭合泡形式出现。降低到某一临界温度以下,泡发生破裂,膜的构成解体,组成膜的分子重新凝聚为一种扭曲的螺带。随着温度进一步降低,这些螺带会变成一种新的螺旋结构——如同缠绕在一个长圆柱上的缎带,其螺旋角均约等于45°。这些“缠”在圆柱上的螺旋带不仅沿长度方向迅速生长,而且也会沿侧向生长,最后使螺带间闭合而生成直径在0.1—10 μm 的细长管。1990年,美国物理学会三月大会上美国海军实验室的研究人员曾作过一个大会报告,报道了在这种细管镀金或镀铜后将开发出可用于光电技术、微形手术和药物载体的新元件。他们的报告标题就是:《用生物工程进行精细结构加工》。正是由于生物膜螺旋结构对生命科学的基础性及实用性的潜力,在理论界引起了争先企图解释膜为什么要自动卷曲成螺旋的热烈竞赛。

第一个探索性理论是由 Helfrich 提出的^[43],他假设这类膜的边缘有一种自行绕曲的力,换句话说假设膜边缘有抵抗绕曲形变的弹性性能线密度

$$F = k_r \sin \varphi \cos \varphi, \quad (6)$$

其中 φ 为绕曲的螺旋角。这样一来,对 F 变分即能得到 $\varphi = 45^\circ$ 的实验结果。de Gennes 对这个问题也甚感兴趣,他认为组成这类膜的分子具有铁电性,因而在膜的边缘有铁电极化电荷并依靠它们的静电相互作用力使膜卷曲^[44]。根据这种看法,Helfrich 与 Prost 提出一个铁电液晶的膜模型^[45],认为在自由能中存在着一项联系分子手征性的新作用项,形如(6)式,不过此时的角变量 φ 被假设为分子长轴取向在膜面的投影与圆柱轴向的夹角。这个改善的理论可以解释最后形成的那种缠绕在圆柱面的45°螺旋结构,但不能说明球形泡的解体及中间状态——扭曲螺带。

我们最近提出的螺旋膜理论是从膜是胆甾相(cholesteric phase)液晶这个本质出发“从

头”算起的。^[46]上节介绍的流体膜理论中,双亲分子烃链从优取向(记为 \mathbf{d})被限定在膜面的法向,因而其旋度 $\nabla \times \mathbf{d}$ 为零。这样一来,液晶 Frank 自由能公式中与 $\nabla \times \mathbf{d}$ 关联的项,尤其是其中反映手征性的弹性能密度项

$$G_{ch} = -k_2 \mathbf{d} \cdot \nabla \times \mathbf{d} \quad (7)$$

便无法被顾及在内。所以,螺旋膜理论的一个特点就是要放弃 \mathbf{d} 与膜法向重合这一限制,或从溶致液晶分类讲应设这是一种 L_{β}^* 相,或从热致液晶分类讲是一种胆甾相。设分子取向 \mathbf{d} 与法向的倾角为 θ_0 ,我们导出与(7)式相对应的膜的弹性能为

$$F = -k_2 \cos \theta_0 \oint \mathbf{d} \cdot d\mathbf{l} - 2k_2 \sin^2 \theta_0 \oint \tau_s dA, \quad (8)$$

其中 $d\mathbf{l}$ 是膜边缘的线元, τ_s 是 \mathbf{d} 在膜面投影构成的线场的测地挠率。按照微分几何理论,后者还可记为

$$\tau_s = (C_1 - C_2) \sin \varphi \cos \varphi, \quad (9)$$

其中 C_1, C_2 仍为膜面的主曲率, φ 是线场方向与主曲率方向的夹角。对圆柱面, $C_1 = 0, C_2 = -1/2R$ (R 为圆柱半径)(9)式即与 Helfrich 的猜测(6)式符合。但在非圆柱面情况,(6)式显然与(9)式不合。

根据(8)式所表示的能量式的变分,我们已导出了强手征性膜的面方程与分子排列 \mathbf{d} 在膜面投影线场的取向方程^[46]。据此,我们能够完全解析地论证当膜从流体相(L_a)转变到手征相(L_{β}^*)时的解体,以及解体的双亲分子聚合成扭曲长带及进而形成缠绕在柱面上的45°螺旋结构等一系列实验上观察到的过程与现象。尤其令人欣慰的是,当进一步考虑到 Frank 自由能中其它项的贡献后,我们首次计算出这类膜的螺旋结构的螺距与螺管半径正好与胆甾液晶的螺距是同一数量级(0.1—10 μm)。图2就是我们计算出来的球面、正螺面(即扭曲带)、圆柱面上的线场的螺旋结构。其中(e)又碰巧与 de Gennes 假设的旨在说明球泡破裂的例子相同。^[44]由此看出,由液晶建立的手征生物膜理论不仅再次得到实验支持而且从理性上证实了前述几位大学者的物理直觉。

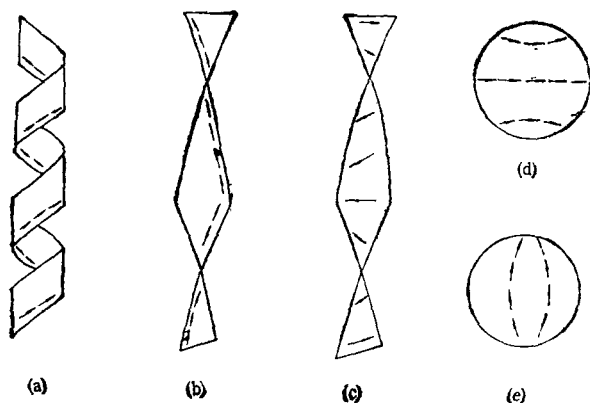


图2 手征生物膜面方程与线场方程的几何精确解

有意思的是,由这个模型可以推断出宏观膜螺旋的左、右手旋向正好与构成膜的分子的手征性一致。这在基因工程上及说明手征性与生命起源的联系问题上可能会有应用。

从数学物理角度来看,新理论的膜面方程与分子取向的线场方程比流体膜的平衡方程更为复杂。如果说肥皂膜的问题曾经给经典微分几何带来几十年的繁荣,那么这些方程的研究无疑给数学家们带来更多的用武之地。一些看来只是纯理论的数学定理现在可以在生物膜的结构中找到实际应用。上节我们曾举出 Gauss-Bonnet 定理的应用。这里再举一个例子,即潘加来(Poincare)关于表面上的向量场的定理。这个定理断言,如果在曲面上给定了非零切向量场,除有限个奇点外到处连续,则这些奇点的指数的和等于曲面的欧拉示性数。所谓奇点的指数是环绕以奇点为中心的小圆一周时,圆周上的向量转过的角度除以 2π 。在图 2(d)、(e)情况,南北两极的奇点指数均是+1。欧拉示性数在闭曲面时等于 $(1-n)$ 的两倍, n 是亏格数。根据这条定理,显然只有环面才可能无奇点。生物膜上的奇点意味着分子排列的不连续性或极高乃至发散的弹性能,对于纯粹的磷脂膜则意味着从奇点开始裂变。而对于实际的细胞膜,奇点可能对应着镶嵌于膜上的蛋白质与各种酶生物大分子的定位或这些大分子在膜上的扩散的局域化。近年来实验上发现浮动于生物膜上的蛋白大分子并不是统计均匀分布,如质膜(尤

其是上皮细胞)上的酶和运输蛋白有所谓的成帽现象——即这些大分子依据各自功能的特点被限制在细胞膜的不同部位。这可能与脂类分子的取向线场有关。

从流体膜理论进展到手征膜理论,所增加的分子排列线场方程大大丰富了刻画生命科学复杂性的数学语言。这使人想起了对原子结构的描述从卢瑟福的行星模型到薛定谔方程用波函数刻画这一认识过程。作为生命系统的“原子结构”——细胞,仅从记录在其膜表面上的线场的无限多样性而言呈现着比原子要复杂得多的结构。今天我们能够对生物膜的定量化描述上认识到这点实在应归功于膜的液晶分子图象。著名的科学史专家 J·李约瑟曾经说过:“在思考生物学现象时,似乎迄今最易被人忽视的分子图象,在液晶中可以见到。”我们相信,用液晶物理来研究生物膜将不仅仅局限于本文介绍的旨在说明膜的力学行为这一方面,尚待建立生物膜上的化学物理学仍须液晶的分子图象。

- [1] G. H. Brown and J. J. Wolken, *Liquid Crystals and Biological Structures*, Academic Press, (1979).
- [2] P. G. de Gennes, *The Physics of Liquid Crystals Oxford*, (1974).
- [3] M. Schadt and W. Helfrich, *Appl. Phys. Lett.*, **18** (1971), 127.
- [4] E. Evans and R. Skalak, *Mechanics and Thermodynamics of Biomembranes*, CRC, (1980).
- [5] 冯元桢, *生物力学*, 科学出版社, (1983).
- [6] W. Helfrich, *Z. Naturforsch.*, **28C**(1973), 693.
- [7] H. J. Deuling and W. Helfrich, *J. Physique*, **37**(1976), 1335; *Biophys. J.*, **16**(1976), 861.
- [8] Ou-Yang Zhong can and W. Helfrich, *Phys. Rev. Lett.*, **59**(1987), 2486; *Phys. Rev. A.* **39**(1989), 5280
- [9] Ou-Yang Zhong can, *Phys. Rev. A.*, **41**(1990), 4517.
- [10] M. Mutz and D. Benstimon, *Phys. Rev. A.*, **43**(1991), 4525.
- [11] P. G. de Gennes, *J. Colloid and Interface Sci.*, **125** (1988), 362
- [12] N. Nakashima et al., *Chem. Lett.*, 1984, 1709; K. Yamada et al., *Chem. Lett.*, 1984, 1713.
- [13] W. Helfrich, *J. Chem. Phys.*, **85**(1986), 1085.
- [14] P. G. de Gennes, *C. R. Acad. Sci. Ser. 2*, **304**(1987), 259
- [15] W. Helfrich and J. Prost, *Phys. Rev. A.*, **38**(1988), 3065.
- [16] Ou-Yang Zhong-can and Liu Ji-xing, *Phys. Rev. Lett.*, **65**(1990), 1679; *Phys. Rev. A.*, **43**(1991), 6826.