

理论生物物理漫谈

罗 辽 复

(内蒙古大学物理系,呼和浩特 010021)

理论生物物理学的任务是用理论物理的概念和方法研究生命现象,揭示生命现象的物理本质,找出其中包含的“物理”来。它将有助于建立反向生物学的体系,使生命科学的研究更多受益于演绎的、推理的和数学的力量。理论生物物理学的近期发展是以下列问题为中心:从分子生物学出发,阐明遗传、发育和进化的机理,生物大分子的构象运动及其生命功能,以及对神经网络和脑进行研究。向生命学习将有可能创建科学技术的新模式,使人和自然、社会协调发展。

近代自然科学是从哥白尼的天体运行理论和牛顿的经典力学开始的。他们把地球看作是众多星体中的一员,并把天体的运动和地面上物体的运动统一起来。这是天与地的综合,是人类认识史上的一次伟大事件。经过 300 年的发展,在此综合的基础上建立起来的近代物理学和技术科学已经构成人类文明的主干部分。现在,我们又开始进行一次新的综合——把无生命的自然界和生命运动综合起来。人或生命是一个小宇宙,天、地与人是中国古代哲学中的三元素,他们的进一步综合在人类认识史上的地位及其对人类文明的影响是难以估量的。

根据传统的看法,生物学研究活的东西,物理学研究死的东西,这是两个不同的领域,有不同的概念和方法,有迥然不同的风格。例如,生物学的目的性在物理学中是被摒弃的概念,遗传和发育也难以用物理规律来阐明。生命现象一直在对物理学进行挑战。似乎存在着某种活性物质和活力,应用它才能解释生命现象。然而,伴随着医学、生物学和化学的发展,活力论的观点已逐渐被近代科学所拒绝。现代分子生物学家和生物化学家已经证明,在一定的温度、湿度、压力等物理化学环境中,简单的生物分子(氨基酸)可通过无机原子的自组织而产生。分子生物学的迅速发展,已有可能把生命归属到“自然”之内。宇宙在它的亿万年演化中产生了生命;生命又在它的亿万年演化中产生了人类。人类一直是作为自然的一种异化力量而存在。

但是,到今天已经开始了人类和自然的同一化过程。生命和无生命的统一规律,已经到了可以脚踏实地进行研究的时候了。理论生物物理学,作为生物物理学的一个分支,就是在这样的背景中诞生的。

回顾历史,在本世纪初,伴随着相对论和量子论两次革命,从实验科学的物理学中分化出理论物理学。这是由于物理学的发展已经到了必须进行独立的系统的理论分析和深入地创造性地运用数学方法的阶段。类似的分化过程在生命科学的研究中也开始出现。例如,生命是如何从无生命的自然界中形成并逐步演化的?生命作为原子和分子的聚集体是如何依据物理规律展示生命功能的?基因信息是如何在精密的调控下进行表达的?大脑是如何认知、学习、记忆和思维的?等等。生命现象的这一切重大之谜的解答,一方面要依靠实验事实的积累,另一方面要依靠对实验材料深入的理论分析和综合,此外还要运用数学物理方法。因此,用理论物理的概念和方法研究生命现象,揭示生命现象的物理本质,找出其中包含的“物理”来,这就是理论生物物理学的用武之地。

传统生物学的研究是由形态到细胞,再到分子水平的结构,由宏观生理到微观调控,由表型到基因型。伴随着理论生物物理学的建立,伴随着理论物理学的概念和方法的引进,将有可能建立反向生物学。它是由基因入手,由分子序列到分子构象,由结构到功能,从统一原理

出发,广泛利用数学工具定量地阐明千变万化的生命现象。显然,这种反向生物学的建立,将全面革新生命科学的面貌,使生物学能更多受益于演绎的、推理的、数学的力量。弗伯斯和狄克斯特霍伊斯在总结中世纪科学水平低下时指出三个原因:一是经院学者对权威的敬畏情绪;二是数学水平的低下;三是不了解自然科学本质上是经验的。这个观点很有启发性。在生物科学中渗透进数学,改变生物学的体系使之与数学的理性精神相协调,将大大地提高生命科学的水平。

如果要用一个事件、一个年代来作标志,那么薛定谔1943年2月在英国三一学院所作的一系列讲演,并在此基础上于1944年出版了《生命是什么?——活细胞的物理观》这本名著,这可以作为理论生物物理学诞生的标志。在这本书中薛定谔讲了三个问题:一是论述了生命的热力学基础,提出生命是非平衡开放系,靠负熵为生的概念;二是论述生命的分子基础,提出大分子的非周期结构包含的大量信息可以作为遗传基因的物质基础,首次提出了遗传密码的概念;三是强调了生物过程和物理规律(包括刚发现的量子规律)相协调的观点。薛定谔的这三个观点后来发展为理论生物学的三个主要方向。第一个观点由普里高津学派大大发展。1969年,普里高津在一次名为“理论物理学和生物学”的国际会议上,首次提出耗散结构的观念,并用它来描述生命这一类自组织系统。第二个观点开拓了分子生物学的信息主义流派。1953年建立的分子生物学正是生化的、X射线结构的和信息主义的这三条路线汇合的结果。第三个观点则确定了理论生物学的另一个方向,从量子水平来研究生物分子。50年代,普尔曼夫妇建立的量子生物学是这个方向的一个早期代表。

鉴于生命运动的复杂性,因而它的理论研究有多个层次,主要是两个层次。一是分子水平的研究,二是整体水平的研究。分子水平的理论生物物理以研究生物大分子为中心,主要是研究核酸系统和蛋白质系统及它们的相互作用。

整体水平的理论生物物理广泛采用非平衡统计理论的概念和方法。生命的基本特点之一是它的整体性,整体不能还原为部分之和,这在数学中称为非线性问题。有人认为,由于非线性科学的发展,生物学思想史上还原论和整体论的长期争论有可能在未来的几十年中统一起来。生物及其进化的目的性和动因也将得到解释。

生命是物质,是运动,但生命不仅是物质和运动,生命还是信息。一切构造都具有信息,生命是一种特殊的构造,需要从信息的角度阐发其意义。传统的物理学是以研究物质的运动(能量)作为自己的任务,而信息是独立于物质和运动的第三范畴。因此,当物理学涉猎生命系统时,特别需要创造性的思维。当然,这对于本世纪的经过两次革命的物理学来说,已经不是难于接受的了。爱因斯坦曾经这样议论过玻尔:“这是一个非常敏锐的孩子,他好象是在某种感召力之下在这个世界上游历”。生命科学目前正需要有对玻尔一样的感召力。海森伯曾经说过,“在每一个崭新的认识阶段,我们永远应该以哥伦布为榜样。他勇于离开他熟悉的世界,怀着近乎狂热的希望到大洋彼岸找到了新的大陆”。

从研究课题来讲,理论生物物理近期的发展是以下列问题为中心:

1. 从分子生物学出发阐明遗传发育和进化的机理

这既是一个分子水平的问题,也是一个整体水平的问题,非常复杂,乍看起来令人望而却步。但是如果我们记住费因曼的话:“物理学家具有这样的习惯,对于任何一类现象,研究它们的最简单例子,把这称为‘物理’,而把更复杂的情况看作其他领域的事”。那么还是敢于去碰硬的。实际上,核酸序列和它指导生成的蛋白质序列就是这个复杂系统的简单原型。序列无非是若干字母排成的电报。目前基因文库中存储的核酸序列已超过二千万碱基,并且以每年七百万的速度继续积累着。这些丰富的序列资料包含生命起源、物种进化、个体发育以及基因的表达调控等生命活动一切基本方面的重要

信息,但是至今它还是一本没有读懂的“天书”。70年代,戴霍夫等对氨基酸序列进行分析,从分子水平研究进化,描绘出了进化树,导出了氨基酸进化速率大体为 10^{-9} /每年每氨基酸,即所谓分子进化钟。在此基础上,木村资生和金一朱克斯提出了关于进化的中性或近中性随机漂变学说,这是对达尔文自然选择理论的重大修正。近来用信息论概念对核酸序列进行的理论分析,发现了系统的熵和马尔柯夫熵随进化而改变。在世代更迭中,它不具有熵增加的性质,也不具有简单的熵减少的性质。总的趋向是:进化中遗传语言朝着词汇丰富化和语法结构清晰化以及增强抗干扰能力的方向发展。另外有人试图用可以控制的实验来研究不可重复的生物进化,借以澄清自然选择和随机漂变在分子进化中的作用。序列的理论研究不仅对理解分子进化有重要意义,而且还可通过核酸和酶(蛋白质)的相互作用来了解基因的表达调控的分子机理。有人企图通过遗传机制的形式化,把它和数理逻辑(哥德尔定理)联系起来,从而揭示遗传的秘密。

除了序列的研究外,这个方向还有许多其他工作。例如:生物大分子手性(左右不对称)的起源和动力学;遗传密码的内在逻辑和起源演化;用细胞通信和形态基(morphogen)细胞力学等方法研究发育生物学。

2. 生物大分子的构象运动及其生命功能

生命是自然界中原子和分子的最高组织形式。生命现象的描述和生命活动的规律都不应脱离物理原理,相反建立在物理规律基础上,然而,当我们从微观水平研究生命现象时,碰到的却是一个复杂的多电子多原子系统。如果不能找出适当的变量,就将一事无成。圣乔其说:“生物现象中存在着两种不同的能量形式,储存在化合物中的非活性价键能和在生化过程中能传递迁移的活性能。”并认为活性能就是三重态激发能。圣乔其正确地把能量区分为两类,但是他对活性能的看法缺少依据。50,60年代建立起来的量子生物学(实际是量子生物化学),认为在分子骨架上流动的 π 电子决定生命

物质的生化性质。人们据此研究核酸,解释了沃森-克里克对,碱基的抗辐射顺序和芳香烃的致癌活性等。但将量子生物学应用到蛋白质不如应用到核酸那样成功。60,70年代以后,人们认识到构象在生命现象中的重要作用。各种生命过程的具体情节千差万别,十分复杂,但其中存在一个普遍性控制机理,这就是外因或内部相互作用下蛋白质分子出现的一系列循序衔接的构象变化。例如,变构酶通过底物诱导或激素诱导改变酶的形状而控制活性,免疫反应中的抗原-抗体特异结合,基因表达调控中调节蛋白对DNA特殊位点的识别过程,感觉受体在外部刺激下的反应等等,都离不开构象变化。生物大分子的形状决定于一系列键长、键角和扭角,其中扭角是最容易变化的,体温下的平均热能就足以改变扭角。故可认为扭转振动是活性能的主要贮藏所之一,而构象则主要是由扭角坐标所确定。因此,生命活动中最重要的微观变量除了前沿电子(包括共轭系统中的 π 电子)之外,就是分子构象(扭角坐标)。为了从微观水平讨论生命过程,必须建立构象-电子系统的量子理论。由于包含了构象坐标,这个理论已超出通常量子化学的框架。附带指出,一个生物大分子(加上它的结合水)所包含的原子数远远超过了目前量子化学从头计算方法的能力(例如150—200个原子),因此必须寻找解决问题的新途径。实际上,构象-电子系统的量子运动存在多种集体模式,如构象子、孤子等。作为一种能量传递方式,达维多夫孤子近年研究较多,但迄今还缺少在生物体中存在这种孤子的确切的实验证据。这可能和生物大分子系统缺少平移不变性有关。没有平移不变性就无法借用固体物理中的许多概念。不过,随着无序系统物理学的新近发展,给生物问题的研究带来了一线曙光。某些构象动力学问题也可以在经典力学近似下进行研究。国际上较通用的方法是分子动力学法,即从半经验势能函数和经典力学方程出发,用计算机模拟求解运动,从而导出大分子的构象运动。分子动力学目前已模拟到 10^4 个原子,使用快速计算机已能算到

10^{-9} s。然而,与生物活性有关的时标往往长得多,这是分子动力学的局限性之一。

蛋白质的生物功能总是和构象相联系的。在蛋白质工程中,为了改造旧蛋白和设计新蛋白,需要由氨基酸序列预测蛋白质构象。目前,经过测序的蛋白质有四万种,而测得二级结构(α 螺旋、 β 折迭等)的不到1%,更使得由序列预测构象(首先是二级结构)的问题具有迫切性。从量子化学出发,通过能量最优化计算,来确定构象是一个非常繁重的任务,而经验预测可大大简化劳动。标准的经验预测是乔-法司曼方法,这个方法只考虑单肽频率。最近的理论工作表明,如果考虑二肽和三肽频率,预测准确度可提高很多。最后我们指出,由于生物大分子的功能往往和构象相联系,而在一定物理化学环境和实验条件下,构象是由序列决定的,因此密码—序列—构象—动力学,是一条可能的反向生物学路线。

膜是细胞和外界物质、能量、信息的转换站,生物膜是理论生物物理的重要课题之一。膜是磷脂分子双分子层的聚集态,其中镶嵌了很多膜蛋白,它们是脂类双分子层的“海”中飘浮的“冰山”(流动镶嵌模型)。脂类分子具有流动性,可以呈现多种相结构;膜蛋白中包含离子通道。相变问题和离子跨膜电位问题是近年理论工作的重点。

3. 神经网络和脑的研究

思维是生命最高阶段的产物,生命科学日新月异的发展,要求理论物理学家来关心思维和脑科学问题。脑内信息处理有一系列特点。封诺意曼曾对脑与电子计算机进行比较,指出平行与串行是它们的最大差别。神经元的运算速度受到其脉冲频率(1000/s)的限制,但是依靠平行处理,使脑对图象的识别比计算机快得多。平行处理具有可靠性高,运算速度快,以及由不完整部分信息的输入可取出存贮的完整信息等优点。其次,脑具有自适应功能,能通过突触的可塑性变化来改进信息处理能力;脑神经系统中广泛存在着起负反馈作用的抑制性突触;脑具有多级递阶结构的组织,信息处理也有

多级结构等。根据脑信息处理的特点,1982年物理学家霍普菲尔德提出了一个神经网络模型,并研究了网络的动力学性质。他发现这种网络具有一个能量函数,系统在状态空间的运动总是趋向于能量函数的极小值。网络的这种性质可用来构成联想记忆模型,只要使网络稳态对应于一组特殊的记忆状态即可。因此,这个模型把神经网络和一类最优问题联系起来,有助于了解神经网络是如何执行运算的。这种运算本质上不同于布尔代数。网络还具有其他一些令人感兴趣的智能功能,如模式识别、动力学自编程、良好的自学习能力、误差自动校正等。另外,如果考虑网络中随机涨落的因素,模型和自旋玻璃系统非常相似,这便于在神经科学的研究中引入理论物理学方法。1984—1985年,霍普菲尔德又设计出简明的电路模拟网络,证明网络确能解“流动推销员问题”等较难数学问题。在这些研究成果的影响下,新一代的计算机——神经计算机应运而生。1987年就有五种型号的神计算机商品出售,美国军方已宣布从1988年开始执行发展神经计算机的八年计划,投资四亿美元。和传统的计算机相比,神经计算机是采用非算法编程的平行加工信息装置,特别适合于快速模式识别、模糊知识加工及适应控制等,但数学运算能力低,不适用于科学工程中的精密数字计算。随着神经计算机的迅猛发展,现在研究神经网络的人很多,但主要是人工神经网络,而不是真实的生物神经网络。实际上,霍普菲尔德理论只是真实神经元的极其简单的模型。该理论只是抓住了一点:高级神经活动是大量神经元集体活动的结果,存储信息量通过分布在大量神经元之间的突触联系的集合所实现。然而脑功能还有丰富得多的内容。更深入的脑研究将促使人类更全面地向大脑学习,探索大脑的奥秘必将引起一场意义深远的智能革命。

理论生物物理引导人们去探索生命的奥秘,生命的“物理”。智慧之花将结出技术之果。从此,人类将学会象生命那样具有良好的自组

(下转第96页)