

生物物理学的几个热点领域*

黄耀江[†] 陈润生

(中国科学院生物物理研究所分子生物学研究中心 北京 100101)

摘要 物理学与生物科学的交叉由来已久,这不仅解决了自然界许多重大的理论问题,并且在高层次上开辟了新的技术领域,如生物信息学、纳米生物学和脑与认知科学等.文章对当今生物物理学的这几个热点领域进行了介绍.

关键词 生物物理学,生物信息学,纳米生物学,脑与认知科学

HOT FIELDS IN THE BIOPHYSICS

HUANG Yao-Jiang[†] CHEN Run-Sheng

(Center of Molecular Biology, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Physics and biology have a long history of interaction, which not only solved many theoretical questions in nature, but also opened up new fields of technology, such as bioinformatics, nanobiology and cognitive science. An overview is given of these hot topics in biophysics.

Key words biophysics, bioinformatics, nanobiology, cognitive science

1 引言

物理科学和生命科学的相互作用由来已久,历史上几乎是同时诞生了电学(C. A. de Coulomb, 1785)与电生理学(L. Galvani, 1791),在库仑(Coulomb)创立电学不久,伽伐尼(Galvani)通过青蛙神经接触两种金属引起肌肉收缩这一著名实验,揭示了生物电现象.生物学为物理学启示了能量守恒定律(见郝柏林,刘寄星,理论物理与生物科学,上海:上海科学技术出版社,1997),物理学中的理论、模型、方法和计算能力,在生物系统中得到广泛的应用.首先,在生物学的研究中,物理学方法总是不可缺少的,物理学为生物科学提供了现代化的实验手段和技术,从显微镜、X射线、示踪原子、中子衍射、核磁共振、同步辐射到扫描隧道显微镜等各种现代化的实验手段,同时,物理学为生命科学提供了重要的理论概念、原理和方法,物理学处理宏观体系的理论(如热力学、统计力学、耗散结构理论、信息论等),使人们可以从系统的宏观角度研究生物体系的物质、能量和信息转换的关系,物理学的微观理论(如原子分子物理、量子力学、粒子物理等),使人们可以从微观角度研究生物大分子和分子聚集体(膜、细胞、组

织等)的结构、运动与动能、非线性理论、混沌理论则为脑科学的研究提供了理论指导,并预示了新的更伟大的科学革命的到来.特别是,当前基础生物科学飞速发展提出的新挑战更激励了物理学的新应用,现在物理方法已经能够在分子水平和分子体系的多体水平两个层次上研究基本生物科学所特有的高度复杂性了.

近代生命科学与物理学相互融合,不仅解决了自然界许多重大的理论问题,并且在高层次上开辟了新的技术领域.正是运用了物理学研究的成就——X射线衍射技术,阐明了遗传物质DNA的双股螺旋三维空间结构,成为生命科学发展中的里程碑.从此,现代生物学成为更加精密的科学,也导致了分子生物学的诞生.现代生物实验科学经过了50多年的自我发展,暴露出了越来越大的局限性,提出了越来越多的需求,又到了一个多学科交叉的新阶段.例如,随着基因组研究的深入发展,DNA和蛋白质数据近年来爆炸式的增加,为了分析和解释这些数据,一门新兴学科——生物信息学(bioinformatics)就产

* 国家自然科学基金重大项目(批准号:19890380)资助项目
2002-03-20收到

[†] 通讯联系人. E-mail: Yaojiang@hotmail.com

生了;又比如随着现代生命科学逐渐进入介观水平,它必然强烈地依赖于能实现纳米操作的物理学方法和仪器(如近场光学显微镜、原子力显微镜和光钳等)这样,另一门新的学科——纳米生物学就出现了.本文将就生物物理学的几个热点领域作一简单介绍.

2 生物信息学

21世纪是生命科学的时代,也是信息时代.随着人类基因组计划(HGP)的实施,有关核酸、蛋白质的序列和结构数据呈指数增长,面对巨大而复杂的数据,运用计算机进行数据管理、控制误差、加速分析过程势在必行,生物信息学(bioinformatics)逐渐兴起并蓬勃发展.广义地说,生物信息学从事对生物信息的获取、加工、储存、分配、分析和释读,并综合运用数学、物理学、计算机科学和生物学工具,以达到理解数据中的生物学含义的目标.它是当今生命科学的重大前沿领域之一.其研究重点既包括基因组的序列和结构,也包括基因组的功能.生物信息学作为一门新的学科领域,它是把基因组DNA序列信息分析作为源头,破译隐藏在DNA序列中的遗传语言,找到代表蛋白质和RNA基因的编码区,特别是阐明非编码区的实质;同时在发现了新基因信息之后进行蛋白质空间结构模拟和预测;然后依据特定蛋白质的功能进行必要的药物设计.因此在基因组研究时代,基因组信息学、蛋白质的结构模拟以及药物设计必然有机地连接在一起.

近年来GenBank中的DNA碱基数目呈指数增加,大约每14个月增加一倍.1999年12月,其数目是30亿.2000年4月,DNA碱基数目是60亿.2002年初,这一数目已达170亿.自1995年科学家破译了全长为180万核苷酸的嗜血流感杆菌基因组以来,到目前已有70多个微生物和若干真核生物,如酵母、线虫、果蝇、拟南芥的完整基因组已经完成测序^[1,2].2001年2月,在Nature和Science杂志上同时发表了由国际人类基因组协作组和Celera公司分别完成的人类基因组序列及其初步的分析,给我们展示了关于人类基因组的一系列较以往更为细致、更为精确的信息^[3,4].已经被测序的人类基因组含有约29亿碱基,其物理图谱覆盖率为96%,序列覆盖率为94%.这些序列中含3—4万个编码蛋白质的基因.其中2万6千多基因有较强的证据.人类编码蛋白的基因较之其他生物体的基因更为复杂,加上

多种不同的剪接,蛋白总数将是很大的.基因组的1.1%为外显子,24%为内含子,75%为间隔序列.目前,数据库中已收集了410多万个人类SNP(single nucleotide polymorphism,指基因组内特定核苷酸位置上存在两种不同的碱基),这表明人的基因组中平均每300个碱基就有1个碱基差异.但在已知SNP中,仅有不到1%的SNP造成蛋白的变化.同时,由于生物芯片、二维凝胶电泳和测序质谱技术的高速发展和广泛应用,功能基因组和蛋白质组的数据也已大量涌现.

如何分析这些巨量数据,从中获得与生物体结构、功能相关的信息是基因组研究取得成果的决定性步骤.为了适应这种趋势,国际上一些最著名的大学成立了生物学、物理学、数学等学科交叉的新中心,诺贝尔奖获得者朱棣文领导的斯坦福大学的中心还命名为Bio-X.很多科学家相信物理学、数学、计算机科学和生物学的交叉可以导致生物学的新一轮革命.科学家们普遍相信21世纪最初的若干年是人类基因组研究取得辉煌成果的时代,也是它创造巨大的经济效益和社会效益的时代.

目前基因组和生物信息学的研究出现了几个重心的转移:将已知基因的序列与功能联系在一起的功能基因组学研究;以作图为基础的基因分离转向以序列为基础的基因分离;从研究疾病的起因转向探索发病机理;从疾病诊断转向疾病易感性研究.生物信息学的应用将为上述研究提供最基本和必要的信息及依据.

生物信息学的研究结果不仅具有重要的理论价值,也可直接应用到工农业生产和医疗实践中去.很多疾病与基因突变或基因多态有关,约有6000种以上的人类疾患与各种人类基因的变化相关联.更多的疾病则是环境(包括致病微生物)与人类基因(基因产物)相互作用的结果.由于人类基因组序列信息的公开及相应的分析能力的提高,已经使科学家能较快地确定“候选基因”^[5],以利于发展疾病基因的定位克隆和有效地判定各种疾患的分子机制,进而发展合适的诊断和治疗手段.人类基因组信息为药物发展提供了新的候选分子和新的候选靶点.最近,国际人类基因组协作组在对于人类基因组进行初步分析的同时,利用已被鉴定的603个人类蛋白(SWISS-PROT),搜寻已知的483个药靶基因的横向同源物,发现了18个新的候选“药靶基因”^[6].

随着结构和功能基因组研究的深入,系统生物学成了当前生物信息学新的研究热点,典型的如电

子细胞或虚拟细胞。德克萨斯大学西南医学中心的 Al Gilman 就在进行这样的研究,模拟整个细胞的行为。自动化基因测序仪的发明者之一 Leroy Hood 相信模拟细胞一定会实现。他组建了一家独立的公司名为系统生物学研究所 (ISB),旨在将细胞生物和信息科学融合在一起。Hood 的研究小组正在利用计算机运算法则来模拟能复制的“真实细胞”。最终这将会预测伴随着细胞功能变化的基因组变化的范围。生物学家将有可能利用这种新的工具来研究对于常规实验技术来说非常漫长或复杂困难的生命过程的机制。无疑这种方法也将提供一个非常简捷经济的筛选药物和研究基因功能手段。更重要的是,我们能实时地看到某些因素和环节对细胞整体行为及生命活动的影响,而不仅是单个基因或单个因素。研究人员将像看电影一样得到完整的细胞内分子事件的全过程。在此基础上我们将能建立一个专门研究生命复杂体系的计算机虚拟实验室,开展大型的假想-预测-检验并反复循环的“生命实验”,利用快速增长的生物数据库,模拟细胞、组织及器官,做到从基因出发到细胞再到整个器官及系统定量的模拟生物体的结构和生理功能^[7]。系统生物学的研究不仅依赖数学方法的参与,而且也需要大量物理学的理论、方法和工具。

生命起源是重大的自然科学问题。几十年前,美国科学家米勒就在仿造出 40 亿年前地球环境的条件下产生出的氨基酸,但是到目前为止,如何演变成生命仍然是个谜。现在生物信息学家可以帮助我们计算机世界中模拟“生命”起源。他们认为,这是理解生命结构的第一步,未来的目标是要模拟出生命的形成过程。近一两年来在人类的起源和迁移方面的研究特别突出^[8-10]。

3 纳米生物学及单分子的操作

纳米科技是在 20 世纪 80 年代末、90 年代初才逐步发展起来的前沿、交叉性新兴学科领域,它的迅猛发展将可能在本世纪促使大量工业领域和相当科技领域产生一场革命性的变化。1959 年,著名物理学家、诺贝尔奖获得者理查德·费恩曼预言,人类可以用小的机器制作更小的机器,最后甚至可以根据人类的意愿,逐个排列原子或分子,制造超晶态产品。这是关于纳米技术最早梦想。20 世纪 70 年代,科学家开始从不同角度提出有关纳米技术的构想,1974 年,科学家唐尼古奇 (Taniguchi) 最早使用纳

米技术 (nano-technology) 一词描述精密机械加工。1982 年,科学家发明观察纳米结构的重要的物理学工具——扫描隧道显微镜 (STM),为我们揭示了一个可直接探测的原子、分子世界,对当时称为“介观物理 (mesoscopic physics) 的研究和发展产生了积极的促进作用。并且,只有在介观体系中才显得那么重要的表面和界面问题也开始发展成为科学。1990 年 7 月,第一届国际纳米科学技术会议在美国巴尔的摩举办,标志着诞生了一门崭新的、面向 21 世纪的高科技——纳米科学与技术。

纳米科技是指在纳米尺度 (1nm 到 100nm 之间) 上研究物质 (包括原子、分子的操纵) 的特性和相互作用,以及利用这些特性的多学科交叉的科学技术。纳米技术向生物学研究的各个领域广泛地渗透,纳米科技与分子生物学的交叉产生了纳米尺度上的生物学即纳米生物学,它将在单分子水平探索生命运动规律。生命过程是已知的物理、化学过程中最复杂的事情。纳米生物学发展时间不长就已经取得了可喜的成绩。科学家在纳米生物学领域提出了许多富有挑战性的新观念。例如,利用纳米加工技术,按照分子设计的方法制成具有生物智能、运算速度更快的生物计算机;利用生物零件可以组装具有特定功能的纳米生物机器人;生物零件与无机材料或晶体材料结合可以制成具有生命功能的纳米电路等。

将物理学中的新型显微、成像、探测和操纵技术用于生物体系包括大分子体系的研究也是纳米生物学的研究热点。

多光子显微成像和多光子荧光成像技术、原子力显微镜技术及扫描近场光学显微术、纳米生物传感技术等对于单个生物大分子实时监测具有良好的应用前景。扫描探针显微术 (scanning probe microscopy, SPM) 是纳米探测技术的主要方法之一,包括原子力显微镜 (AFM)、扫描隧道显微镜 (STM)、扫描电化学显微镜 (SECM)、扫描近场光学显微镜 (SNOM) 等。它可以工作在真空、大气和水溶液中。荧光共振能量转移技术 (FRET) 是一种已经应用于活细胞检测两类分子相互作用的最新技术。SPM 技术和光钳 (optical tweezers) 技术是目前分子操纵和纳米工程的主要工具。利用这些技术可以实现对单个分子的动态识别和操纵,可以在单个分子水平上进行分子结构和功能的研究。不仅能得到大量的物理信息,并且可以获取化学、生物信息。利用在 AFM 针尖上修饰不同的化学分子集团或生物分子集团,可以得到样品表面局部的化学、生物分子相互作用的信息。

光钳^[11,12]技术是当前国际上发展很快的操作技术.光钳在细胞水平上的操作已实现,在分子水平的操作也已经开始.其特点是对生物体是无损的,因而可用于活体观察.光钳是非接触作用,因而可在不破坏细胞的情况下操纵细胞内部的细胞器,作用范围广,它既能抓住细胞,也能抓住分子.国际上将光钳技术用于生物学研究已有很多例子:在细胞水平上,实现了大肠杆菌的空间转动;研究了酵母细胞在光学阱中的生长等;在亚细胞水平,观察了线粒体和有丝分裂中染色体的运动;在分子水平,观察了DNA分子弛豫过程和管样运动,及肌动蛋白与肌球蛋白的相互作用等.

扫描近场光学显微技术^[13]是近年来发展起来的高分辨的光学显微技术.近场技术有很高的分辨率,理论上其指标可从 $\lambda/2$ 到 $\lambda/2000$,也就是分辨率可达到原子水平,对样品无损伤作用,因为使用的是光波,可进行实时、动态观测,测量过程可靠,具有通用性,更重要的是除了可得到形貌信息之外,还可得到光谱信息,这是其他近场技术所达不到的.近场光学方法已多次用于生物体系.现在国际上正努力实现下述几个目标:在活细胞中能在分子水平上显示图像,显示细胞受体、膜通道及离子流或化学物质流对它们的调节作用等.

此外,用扫描隧道显微镜(STM)能够观察DNA双螺旋结构的清晰图像;原子力显微镜(AFM)能对生物大分子进行纳米操纵和活体观察.如:用原子力显微镜对DNA分子链上的任何确定部位进行了切割,这类手术再结合分子操纵,是迈向在纳米尺度上改造基因的重要进展.

上述各项构成了光学技术实现的分子水平的操作、检测与显像的整套方法,这套方法在国际上也正在发展.建立这套技术不仅可大大促进分子生物学重大问题的解决,也可实现相关物理理论与技术的变革.

目前,在纳米尺度上,生物学研究正在由离体观测走向活体观测,由静态观测走向动态观测,由对分子集合的观测走向单分子观测.纳米生物学的研究成果将获得广泛的应用.例如纳米传感器:它是利用纳米技术制造出分子水平的传感器,在血液中循环,对身体各部位进行检测、诊断,并实施特殊治疗;纳米药物载体:它是利用纳米操作制成载药纳米微粒,以实现组织或器官定向给药;生物计算机:科学家已实现把黄金纳米颗粒结合到在金块表面上自我装配的烷烃硫醇分子上^[14],这种结合分子的电阻要比

非结合分子的小4倍,这为DNA计算机提供了可能.一台DNA“计算机”解决了一个可能是目前通过非电子手段所解决的最庞大的问题,即从超过100万的可能性中找出了正确的答案^[15].用“纳米笔”制造蛋白质阵列:研究人员用原子力显微镜的探针作为“纳米笔”在黄金的表面上“绘”出了蛋白质阵列.蛋白质阵列在分析蛋白质与蛋白质的相互作用、药物测试等方面是非常有用的工具.Ki-Bum Lee和同事们用“纳米笔”以溶菌酶和兔子的免疫球蛋白为材料制造的蛋白质阵列精度在100nm的数量级^[16].

4 脑科学及认知科学

人类的科学事业正面临着四大问题的挑战,它们是物质的本质、宇宙的起源、生命的本质和智力的产生.新兴的脑科学或认知科学(cognitive science)正是为了研究这四大问题的最后一个,也可能是最困难的一个——智力是如何由物质产生的.近30年来,脑科学出现了飞速的发展,特别是近10年来被誉为“脑的10年”.脑科学及认识科学的研究被认为是21世纪生命科学最有可能取得突破进展的领域之一.

脑科学将代表生命科学发展的一个高峰,了解脑的组织和基本的分子机制是当前生物学的重要内容,它受到广大数学家、物理学家的极大关注.最近,多学科融合的神经信息学成为了继生物信息学之后的又一重要的新兴学科领域.

物理学仪器如高分辨率的EEG/EP(脑电/诱发电)、fMRI(功能磁共振成像)、PET(正电子发射射线断层照相术)等这些成像技术的出现使得人类在科学史上第一次可以直接“看到”在各种认知活动(如知觉、言语和思考)时,整个大脑相应的结构和功能活动过程.对开发人脑的智力提供了科学依据.核磁共振成像可产生多核种(氢核、磷核)多参数(密度、弛豫时间)的物理图像,它不仅能显示人体任意断层的解剖图像,还能显示内脏功能和生理、生化过程信息的空间分布,为人体病变组织的诊断提供了先进、可靠的手段.

物理学现在发展到如此高的水平,使我们能够在分子和多体组织这两个层次上探讨基础生物科学的巨大复杂性.生物凝聚态物理、生物细胞中能量和信息转移中的物理问题、脑功能的物理过程、用生物芯片和电脑模仿人脑的功能及虚拟细胞和生命等,都是十分重要的前沿,所以,物理学和生命科学的结

合是 21 世纪科学发展的大趋势。

物理学将不断地为生命科学的前沿领域提供新的、大型的实验技术:如超导量子干涉器件(SQUID) X 射线激光全息术等;另外,加速器质谱、正电子湮没、高分辨 X 射线能谱仪等,也将为生命科学提供更强有力的研究手段。

在揭示生命活动本质的研究中,现代生物物理学、生物化学、分子生物学和结构生物学的相互交叉和融合,使得在这些学科之间几乎不能划分绝对的界线,这是现代生命科学发展的特点和趋势。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。伴随着现代生物学的多学科交叉,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、物理学工具,定量地阐明千变万化的生命现象。

总之,21 世纪的科学发展,使各门科学进一步交叉和加速综合,不同学科的作用和地位将发生变化。21 世纪生命科学可能成为主导学科,但生物学与物理学及其他学科将会更紧密地相结合,对物理学等其他学科提出新的要求和挑战。可以预见,21

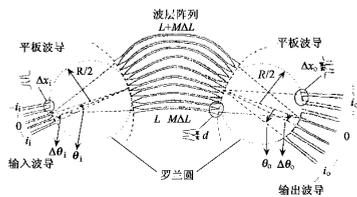
世纪的物理学和生命科学的交叉和渗透,将向解决生物学的重大问题及开创新的理论体系的阶段发展,并将带来新的科学革命。

参 考 文 献

- [1] Myers E W ,Sutton G G ,Delcher A L *et al.* Science ,2000 ,287 : 2196
- [2] The News and Editorial Staffs. Science 2001 ,294 :2443
- [3] Venter C ,Adams M D ,Myers E W *et al.* Science 2001 ,291 :1304
- [4] Hattori M ,Fujiyama A ,Taylor T D *et al.* Nature ,2000 ,405 :311
- [5] Xiao S ,Yu C ,Chou X *et al.* Nature Genetics 2001 ,27 :201
- [6] International Human Genome Sequencing Consortium. Nature , 2001 ,409 :860
- [7] Denis N. Science 2002 ,295 :1678
- [8] Michael P H S ,David B. Science 2001 ,291 :1738
- [9] Rebecca L C. Science 2001 ,291 :1742
- [10] Stanley H A. Science 2001 ,291 :1748
- [11] Lou S T ,Ouyang Z Q ,Zhang Y *et al.* J. Vac. Sci. Technol. , 2000 , 18 :2573
- [12] Ashin A ,Dziedzic J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA ,1989 ,86 :914
- [13] Zhang Y ,Zhu X ,Dai L *et al.* SPIE Proceedings ,1999 ,3791 :18
- [14] Cui X D ,Primak A ,Zarate X *et al.* Science 2001 ,294 :571
- [15] Braich R S ,Chelyapov N ,Johnson C *et al.* Science ,2002 ,Mar 14 (<http://intl.sciencemag.org/cgi/content/abstract/1069528v1/>)
- [16] Lee K B ,Park S J ,Mirkin C A *et al.* Science 2002 ,295 :1702

· 信息服务 ·

美国伦斯勒理工学院招生信息



Troy ,New York ,U.S.A.

June 2002

JOIN OUR GRADUATE SCHOOL IN PHYSICS

Ph. D. in Department of Physics ,Applied Physics and Astronomy

Areas of research :Astronomy ,Elementary Particles Physics ,Origins of Life ,THz Imaging ,THz Electronics ,Nano-Particles Physics .

Teaching ,research assistantships and fellowships are available .

Application <http://www.rpi.edu/dept/grad-services/>

Information <http://www.rpi.edu/dept/phys/>

Email :gradphysics@rpi.edu