

活体细胞中单分子的奇异运动学行为

活细胞中一些可观察量的时间平均不可重复,这对统计物理学家提出了一系列新课题,也将改变细胞生物学中的一些固有观点.

物理学一直以其独特的优势影响着生物学,有时甚至会因此开辟生物学的新领域. 19 世纪有光学显微镜对细胞生物学的贡献,20 世纪有 X 射线结晶学对分子生物学的影响. 这方面的例子不胜枚举. 当然,生物学也不断为物理学带来惊喜. 植物学家布朗在用显微镜观察水中的花粉时发现了以他名字命名的布朗运动. 这一发现吸引了爱因斯坦、朗之万和斯莫卢霍夫斯基等大物理学家的注意. 布朗运动的发现及其实验研究和理论分析,间接证实了分子的无规则热运动,对气体运动论的建立以及确认物质结构的原子性具有重要意义,推动了统计物理学特别是涨落理论的发展.

进入 21 世纪,历史又一次重演了这幕喜剧. 这一次由单分子检测与成像技术唱主角. 这一技术一经出现就引起了物理学家和生物学家的极大兴趣. 原因很简单,细胞中多数重要功能分子的拷贝数有限,系综平均抹杀了生物分子的个性,甚至会隐藏生物分子的运动规律. 有理由相信,单分子技术的走向将在很大程度上改变分子生物学和细胞生物学的发展态势. 同以前一样,观察细胞中微小个体的运动为物理学家带来了新的思考.

在 2012 年 8 月出版的 *Physics Today* 杂志上,刊登了 E. Barkai, Y. Garini 和 R. Metzler 合写的一篇文章,介绍了单分子生物物理的新进展对统计物理的挑战以及对细胞生物学的冲击. 原文较长,限于篇幅,本文只摘译其中的关键部分.

统计物理中有一个各态历经假说,其基本点是承认处于平衡态的系统的宏观性质是微观量在长时间上的平均值. 尽管不少人对这一假说产生过怀疑,统计物理所处理的一般还是各态历经系统. 对活细胞中单个分子的运动却表明,多数情况下,即使是化学上等价的分子,其运动轨迹的时间平均也各不相同. 将一个分子的运动规律简单推广到同样物理条件下,即使是与之全同的分子也不再安全. 不仅如此,对同一个分子而言,时间平移不变性也可能不再满足:分子运动的时间平均与所观察的时间长度有关. 这些现象为统计物理学注入了新的活力.

先简单回顾一下正常的布朗运动. 以水中的一

滴墨汁为例. 在墨汁稀释过程中,所有碳粒(系综)的方均位移

$$\langle r^2(t) \rangle = \int r^2 P(r,t) d^3 r = 6D_1 t \quad (1)$$

随时间线性增大. 式中 $P(r,t)$ 是时刻 t 在 r 点找到一个碳粒的几率, D_1 是扩散系数. 我们也可以分析单个碳粒的轨迹,其时间平均的方均位移为

$$\overline{\delta^2(\Delta)} = \frac{1}{t-\Delta} \int_0^{t-\Delta} (r(t'+\Delta) - r(t'))^2 dt' \quad (2)$$

式中 Δ 是分子运动轨迹中两点间的相对时间延迟. 对正常布朗运动而言,只要测量时间足够长,

$$\overline{\delta^2} \rightarrow 6D_1 \Delta \quad (3)$$

也就是说,时间平均和系综平均是等价的. 这种等价性在活细胞的单分子示踪实验中一般不成立. 单分子示踪实验用荧光标记待观察的生物大分子,通过视频显微镜跟踪并实时定位单个运动的分子. 图 1 是其中的两个例子.

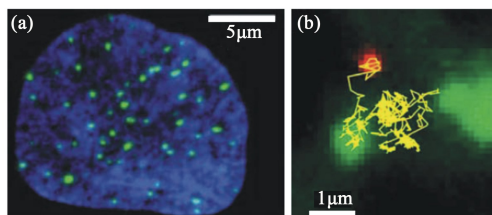


图 1 细胞中单个功能分子的荧光示踪 (a) 人细胞核中荧光标记的染色体端粒(绿色);(b) 细胞膜上膜通道蛋白(红色)的运动轨迹(黄色)(见《物理》网刊彩图,下同)

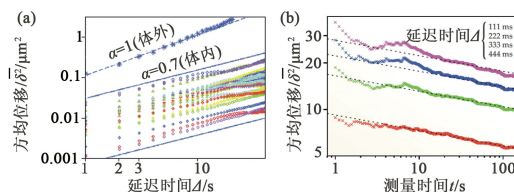


图 2 异常布朗运动的方均位移 $\overline{\delta^2}$ (a) 细菌中 mRNA 分子运动的方均位移随延迟时间 Δ 的变化. 由不同的分子轨迹得到的幂指数相同,扩散系数却各不相同. 与此形成鲜明对比的是,同样的 mRNA 分子在水中的扩散是正常的(图(a)中星状符号),幂指数为 1,且各个分子的测量结果重合;(b)膜通道蛋白在细胞膜上的运动轨迹的时间平均方均位移随着测量时间的延长而降低

图 2(a)是细菌中荧光标记的单个 mRNA 分子的方均位移 $\overline{\delta^2}$ 随延迟时间 Δ 的变化曲线,满足如下

标度关系,

$$\overline{\delta^2} \sim D_a \Delta^a, \quad (4)$$

式中的幂指数 α 只有约 0.7, 而不是正常布朗运动的 1, 这说明细胞中 mRNA 分子的扩散对时间的依赖性较弱. 不仅如此, 图 2(a) 还显示, 根据这些异常布朗运动所计算出的扩散系数 D_a 具有很大的弥散性: 不同分子轨迹得到的扩散系数不同, 且随机分布. 分子的这种异常扩散运动以及化学上全同分子的时间平均不可重复性是活细胞中的普遍现象. 这些实验结果完全出乎预料.

实验还发现了另外一些意想不到的结果. 例如, 对同一个分子的测量, 人们一般会期待测量结果具有时间平移不变性, 也就是说, 在 $(0, t)$ 时间段和在 $(t, 2t)$ 时间段测得的方均位移 $\overline{\delta^2}$ 相同. 然而, 实验再一次否定了这一期待. 图 2(b) 显示的是实验测得的膜通道蛋白在细胞膜上的随机运动的方均位移 $\overline{\delta^2}$ 随测量时间增加而逐渐减少的过程, 似乎呈现出某种老化迹象.

尽管出乎预料, 这些异常结果也不是不可理解的. 就像布朗运动并不像最初所猜想的是微动物的运动一样, 活细胞中分子的异常布朗运动也不是生命系统独有的. 我们始终相信, 生命系统中的分子运动不管如何奇特, 都能找到物理根源. 前面所描述的现象具有连续时间随机行走模型的典型特征. 在传统的无规行走模型中, 粒子以离散的时间间隔在格点上跳跃. 而在连续时间随机行走模型中, 粒子每跳跃一步后在该格点随机停留一段时间 τ . 假设等待时间 τ 服从幂律分布

$$\psi(\tau) \sim \tau^{-1-\alpha} \quad (0 < \alpha < 1), \quad (5)$$

该幂律分布可对应于随机行走的粒子被不断地限制在势阱中, 而势阱深度呈指数分布. 根据爱因斯坦的理论, 正常布朗运动粒子位移平方的系综平均 $\langle r^2(t) \rangle$ 正比于行走步数 t/τ . 对异常布朗运动而言, 由(5)式可得 $\langle \tau \rangle = \int_0^t \tau \psi(\tau) d\tau \sim t^{1-\alpha}$, 这直接导致异常扩散的结果:

$$\langle r^2(t) \rangle \sim t^\alpha. \quad (6)$$

在正常随机行走模型中, 时间平均和系综平均是等价的. 然而, 在连续时间无规行走中, 等待时间的长

时间平均是发散的. 无论测量时间多长, $\overline{\delta^2}$ 都不会逼近 $\langle r^2(t) \rangle$. 这是 $\overline{\delta^2}$ 随轨迹不同而不同的由来. 进一步, 对前者做系综平均, 可以得到

$$\langle \overline{\delta^2} \rangle \sim D_a \frac{\Delta}{t^{1-\alpha}}. \quad (7)$$

这就是图 2(b) 中观察到的老化效应.

文献中还出现过其他模型, 例如分数布朗运动, 也可以解释实验中观察到的一些现象. 限于篇幅, 不再赘述. 从图 2(a) 不难看出, 异常布朗运动比正常布朗运动慢, 所以有时又称之为亚扩散. 与此相关的问题是, 活细胞中分子的亚扩散行为是否与细胞的功能有关联? 在现有认知条件下, 人们还很难回答这个问题. 朴素的想法是, 为了尽快找到其反应目标, 细胞中分子的随机行走应遵循正常的、相对较快的布朗运动. 但细胞中较慢的亚扩散行为又为什么如此普遍呢? 这可能需要考虑细胞的拥挤环境和生化反应的活化能. 在体外拥挤环境下的实验已经证实扩散幂指数 α 随大分子拥挤程度的增加而降低, 在接近生理环境时趋于饱和值. 细胞要在尽可能小的空间容纳尽可能多的东西, 拥挤是不可避免的. 在细胞中能普遍观察到分子的亚扩散行为很可能是进化的结果. 细胞只不过是物理学家提供了一个能集中观察到这些异常现象的理想场所而已. 另一方面, 慢的亚扩散行为可能更有利于生化反应的顺利进行, 正常布朗运动的分子可能由于运动太快而与其反应底物失之交臂. 这种想法也被一些模型所证实. 当然, 当需要快速地将分子从细胞中的一点运输到另一点时, 可以通过分子马达的轨道运动来实现.

细胞中分子的运动无论如何复杂和奇特, 都应该有其普适的物理模型. 生命系统太复杂, 也太重要, 它不应该仅仅是生物学家的领地. 物理学家正在也应该不断拓展自己的研究范围. 只有这样, 物理学才会经久不衰, 并为人类最终认识宇宙中的万事万物乃至认识生命做出贡献.

(中国科学院物理研究所 李明 编译自 Eli Barkai, Yuval Garini, Ralf Metzler. *Physics Today*, 2012, (8):29, 原文详见 <http://ptonline.aip.org>)