



北京大学医学教材

医学生物物理学

MEDICAL BIOPHYSICS

■ 林克椿 吴本玠 \ 主编

北京大学医学出版社

北京大学医学教材

医学生物物理学

主 编 林克椿 吴本玠

北京大学医学出版社

YIXUE SHENGWU WULI XUE

图书在版编目 (CIP) 数据

医学生物物理学 / 林克椿, 吴本玠主编. — 北京: 北京大学医学出版社, 2004.8
ISBN 7-81071-585-2

I. 生... II. ①林... ②吴... III. 医学生物物理学
IV. Q6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 030654 号

医学生物物理学

主 译: 林克椿 吴本玠

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100083) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumppress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京圣彩虹制版印刷技术有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 暴海燕 责任校对: 杜 悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 787mm × 1092mm 1/16 印张: 18.5 字数: 441 千字

版 次: 2004 年 12 月第 1 版 2004 年 12 月第 1 次印刷 印数: 1-2000 册

书 号: ISBN 7-81071-585-2/R · 585

定 价: 39.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前言

本书根据教育部的新教材要面向 21 世纪,着眼于培养新世纪医学人才的要求,我们在过去多年教学工作经验的基础上提出编写此书的主导思想是:(1)既要比较系统地介绍生物物理学本身的理论框架,也要考虑到医学实践的需要,充分体现医学生物物理学的特色;(2)近年来生物物理学的理论和技术都有迅速的发展,为了做到内容要新,大多数章节增添了新的内容,生物物理技术在生物物理学和医学的发展中占有重要地位,本书将技术从原来的三章增至七章;又为了避免篇幅过多,对旧内容作了删改和精简。本书内容主要放在分子和细胞生物物理方面。

本书分为四个部分:(1)分子生物物理,第 1~3 章;(2)膜与细胞生物物理,第 4~10 章;(3)光与电磁生物物理,第 11~12 章;(4)生物物理技术,第 13~19 章,由北京大学医学部生物物理学系 9 位教师参加编写,各章分别由林克椿教授(绪论、第 1、2、3 和 18 章),聂松青教授(第 4、11 和 17 章),徐家驹教授(第 5 章),吴本玠教授(第 6、12 章),樊景禹教授(第 7、8、9 和 13 章),程时教授(第 10 章),尹长城教授(第 14 章),郑静怡副教授(第 16、19 章)和洪远凯副教授(第 15 章)分别担任。书中有不尽人意之处,希望同行和读者批评指正。

林克椿 吴本玠

2004 年北京大学医学部

目 录

绪 论 INTRODUCTION	1
什么是生物物理学	1
生物物理学发展简史	1
生物物理学的内容	2
生物物理学在医学中的意义	3
1 生物大分子结构 Structure of Macromolecules	5
1-1 一级结构	5
1-2 二级结构	6
多肽与蛋白质的二级结构	7
核酸的二级结构	10
超二级结构与结构域	12
研究二级结构的方法	13
二级结构与生物分子功能的关系	13
1-3 三级结构	14
三级结构的表达方式	14
研究三级结构的方法	15
研究三级结构的意义	19
1-4 四级结构	21
蛋白质与多肽的折叠与去折叠	22
复习思考题	23
参考文献	23
2 分子内与分子间的相互作用力 Intra-and Inter-molecular Forces in Macro- molecules	24
2-1 强相互作用	25
共价键	25
共轭体系	27
离子键	28
配位键	29
2-2 弱相互作用	29
偶极子	29
和偶极子有关的几种相互作用	30
弱相互作用的生物学意义	31
2-3 水结构	32

水结构的形成	32
水化作用	33
水结构的生物学意义	33
复习思考题	35
参考文献	35
3 生物大分子的能态与能量转移 Energy State and Energy Transfer in Macro-	36
3-1 蛋白质与核酸的能量状态	36
蛋白质的能态	36
核酸的能态	37
3-2 生物大分子中的能量转移	37
能量共振转移与光谱尺	39
3-3 单分子生物物理	40
什么是生物单分子研究?	40
研究生物单分子的技术	40
单分子生物物理研究的几个例子	41
复习思考题	44
参考文献	44
4 膜生物物理 Membrane Biophysics	46
4-1 膜脂的组成	46
游离脂肪酸	46
胆固醇	47
磷脂	47
4-2 脂质分子在水化状态下的聚集形式	51
4-3 人工膜	53
4-4 脂双层的结构和物理性质	54
流动性或微粘度	55
相变和相分离	56
4-5 膜脂分子的运动	57
转动	57
摆动	57
翻转	58
侧向扩散	58
交换	58
4-6 膜脂与膜蛋白的相互作用	58
4-7 脂质体的应用	60

4-8 生物膜	61
生物膜的组成及结构	61
生物膜成分的不对称分布	64
生物膜成分的运动	65
生物膜研究与生物医学的关系	67
复习思考题	68
参考文献	68
5 跨细胞膜的物质运输 Transport Across Cell Membranes	69
5-1 被动运输	69
溶质运动的能力学	69
简单扩散	71
水分子跨膜扩散与渗透	73
易化扩散	74
5-2 主动运输	77
ATP 驱动的主动运输	77
协同运输	79
5-3 跨膜运输的医学生物学意义	82
复习思考题	83
参考文献	83
6 细胞膜离子通道 Ion Channels on Cell Membrane	84
6-1 主要研究方法	85
电压钳技术	85
膜片钳技术	85
胞内钙的荧光测量技术	86
6-2 离子通道的分类	87
电压门控性离子通道	87
配体门控性或激动剂门控性离子通道	88
机械敏感性通道 (促离子机械感受器)	90
6-3 离子通道的分子结构	91
K ⁺ 通道的分子结构	92
P 片段形成离子选择性滤器	92
S4 跨膜 α 螺旋的作用是电压传感器	93
一个 N 终端片段的移动使 shaker K ⁺ 通道失活	95
一切形成孔道的离子通道结构与 shaker K ⁺ 通道相类似	95
6-4 钠离子通道	97
钠通道的离子选择性	97

钠通道的动力学	97
钠通道的调制	99
6-5 钾离子通道	100
钾通道的离子选择性	101
钾通道的动力学	102
钾通道的调制	103
6-6 钙离子通道	104
钙通道的类型	106
钙通道的离子选择性	106
钙通道的动力学	107
钙通道的调制	109
6-7 氯离子通道	110
氯通道的离子选择性	110
氯通道的动力学	110
氯通道的调控	111
复习思考题	112
参考文献	112
7 细胞粘附 Cell Adhesion	113
7-1 研究细胞粘附的方法	113
毛细管法	113
Couette 粘度计法	114
恒流槽测定法	115
7-2 细胞粘附中的作用力	116
静电斥力	116
因立体结构稳定性而产生的斥力	116
van der Waals 力	117
7-3 细胞粘附的过程及其影响因素	118
细胞粘附过程	118
细胞粘附的影响因素	119
7-4 细胞粘附研究的意义	120
胚胎学	120
病因学	120
生物医学工程	121
复习思考题	121
参考文献	121
8 膜受体 Membrane Receptor	122

8-1 受体的结构	122
受体结构的研究方法	122
受体的分类	123
8-2 受体与配体结合引起的细胞膜变化	130
圆二色谱	130
固有荧光	130
膜脂流动性	130
复习思考题	132
参考文献	132
9 细胞表面电荷与细胞电泳 Cell Surface Charge and Cell Electrophoresis ...	133
9-1 双电层结构和 Zeta 电位	133
9-2 细胞电泳	133
理论基础	133
细胞电泳方法	134
9-3 细胞电泳在生物学中的应用	136
免疫学	136
病理学	136
复习思考题	137
参考文献	137
10 自由基与医学 Free Radical and Medicine	138
10-1 自由基概念	138
自由基、氧自由基与活性氧	138
过渡金属、Fenton 反应与 $\cdot\text{OH}$	140
活性氮	142
10-2 自由基与生命	143
吞噬作用, 呼吸爆发与自由基	143
信号转导与自由基	146
受精与自由基	146
10-3 机体抗自由基防御系统	147
超氧化物歧化酶	148
过氧化氢酶	148
谷胱甘肽过氧化物酶	149
谷胱甘肽还原酶	149
低分子抗氧化物质	149
10-4 氧化应激	153
疾病或损伤时自由基的来源	153

氧化应激对生物大分子的损伤	155
10-5 自由基及氧化应激的检测	157
复习思考题	157
参考文献	157
11 光生物物理 Photobiophysics	158
11-1 光的吸收和光化学反应	158
光的本质	158
光的吸收	159
光化学反应	160
光化学反应的量子产率与作用光谱	162
11-2 紫外线对核酸和蛋白质的作用	163
紫外线对核酸的作用	163
紫外线对蛋白质的作用	165
11-3 光动力学作用	166
光动力学作用产生的条件	166
生物大分子及细胞光动力学作用的表现	167
光动力学作用的机制	168
11-4 光生物学作用及其与医学的关系	170
紫外线的临床治疗作用举例	170
红外线在医学中的应用	172
复习思考题	172
参考文献	172
12 电磁生物物理 Electromagnetic Biophysics	173
12-1 电磁场与生物系统相互作用的物理基础	173
电磁场的基本特性	173
物质对电磁场的响应特性	174
12-2 环境和生物体电磁场	175
静磁场	175
静电场	175
人类环境的电磁场	177
12-3 生物电磁剂量	177
12-4 电磁场的生物效应	178
低频电磁场的生物效应	178
射频电磁场的生物效应	179
12-5 射频电磁场生物效应的机理	181
热效应	181

非热效应	182
12-6 电磁生物物理在生物医学中的应用	183
癌症高温治疗	183
核磁共振成像	184
人体重要生理指标探测	184
脉冲电磁场在生物医学中的应用	184
复习思考题	185
参考文献	185
13 生物大分子的电子显微学 Electron Microscopy of Biological Macromolecules ..	186
13-1 冷冻电镜技术	186
样品制备	186
冷冻样品向电镜内的转移	187
冷冻样品在电镜下的观察和拍照	187
13-2 生物大分子的三维重构	188
理论原理——中心截面定理	188
电子晶体学的基本步骤	189
电子晶体学三维重构在膜蛋白结构与功能研究中的应用	190
13-3 单粒子法	190
原理	190
主要步骤	191
单粒子法的应用	193
复习思考题	194
参考文献	195
14 X 射线晶体衍射分析 X-ray Crystallography	196
导论	196
为什么采用 X 射线	196
X 射线晶体学的结果是什么	196
为什么采用晶体	198
14-1 晶体知识初步	198
晶体的点阵结构	198
晶胞、晶系及晶胞参数	198
14-2 X 射线晶体学的基本原理	200
波	200
衍射	204
14-3 蛋白质晶体学简介	212
展望	213

复习思考题	213
参考文献	213
15 振动光谱技术— 红外光谱与拉曼光谱 Vibrational Spectroscopy-Infrared Spectroscopy and Raman Spectroscopy	215
15-1 红外光谱的基本原理	215
分子的振动运动是分子的固有特性	215
分子的简正振动与红外吸收光谱	217
基团频率—红外光谱的特征性	218
影响基团频率位移的因素	218
15-2 红外光谱仪的基本原理及光谱参量	218
15-3 红外光谱在生物学研究中的应用——生物大分子的结构分析	219
膜脂的红外光谱研究	219
蛋白质(多肽)主链构象研究——酰胺 I 带各特征吸收峰的二级结构归属	219
15-4 拉曼光谱的基本原理简介	220
分子极化率变化与拉曼光谱	221
共振拉曼散射	221
复习思考题	222
参考文献	222
16 圆二色性光谱 Circular Dichroism	223
16-1 基本原理	223
几种偏振光的概念	223
光学活性和光学活性物质	224
旋光色散和圆二色谱	225
CD 与 ORD 和吸收光谱的关系	226
16-2 仪器简介	226
16-3 应用	227
复习思考题	231
参考文献	231
17 荧光分光光度术 Spectrophotofluorimetry	232
17-1 荧光与荧光光谱	232
荧光的产生	232
荧光光谱与吸收光谱	233
17-2 荧光分光光度术	234
荧光分光光度术中的参量	234
17-3 荧光分光光度计与影响荧光测量的因素	238

荧光分光光度计仪器结构	238
影响荧光测量的因素	238
17-4 荧光分光光度术在生物医学中的应用	239
物质的检测	239
酶反应动力学研究	240
生物大分子的结合研究	240
荧光共振能量转移测大分子内基团间或分子间距离	241
膜生物物理研究	242
复习思考题	244
参考文献	244
18 核磁共振 Nuclear Magnetic Resonance	245
18-1 原理	245
18-2 参量与实验方法	247
核磁共振谱的基本参量	248
实验技术	249
18-3 应用	250
18-4 二维核磁共振	254
复习思考题	255
参考文献	255
19 电子顺磁共振技术 Electron Paramagnetic Resonance	256
19-1 基本原理	256
电子的自旋	256
电子的磁矩	257
塞曼能级分裂	258
顺磁共振现象	259
g 因子	259
超精细分裂	260
弛豫现象与谱线宽度	261
ESR 谱的各向异性	262
19-2 仪器简介	263
19-3 应用	264
直接检测生物自由基	264
自由基捕获技术	265
自旋标记技术	266
复习思考题	271
参考文献	271

绪 论

INTRODUCTION

什么是生物物理学

生物物理学是由物理学与生物学相互结合而形成的一门交叉学科。它应用物理学的基本理论、方法与技术研究生命物质的物理性质,生命活动的物理与物理化学规律,以及物理因素对机体的作用。生物物理学的产生推动了生命科学由定性描述向精确的、定量化的方向发展,对生物医学的现代化起到了重要作用。

生物物理学发展简史

生物物理学 (Biophysics) 这一名词最早出现在 1892 年 Karl Pearson 所著的“科学的文法”(The Grammar of Science) 一书中,但实际上把物理学与生物学结合起来的研究可上溯到更早时期。例如 17 世纪时 Kircher 就描述过生物发光的现象, Borrelli 在他所写的《动物的运动》一书中,已经利用力学原理分析了血液循环和鸟的飞行。18 世纪 Galvani 发现了肌肉收缩与电刺激之间的关系,经过 Volta、Du Bois-Reymond 的实验研究开拓了生物电这一领域。19 世纪时, Mayer 在热学方面的研究导致能量守恒定律的建立。Helmholtz 研究了肌肉收缩,测定了神经脉冲的传导速度,研究了视觉与色觉。Tyndall 用光散射法检验了 Pasteur 关于细菌作用的概念。Helmholtz 和 Tyndall 都深信生物学是适于用物理学研究的领域,他们都被认为是早期著名的生物物理学家。

这种逐步积累的方式到了 20 世纪发生了前所未有的迅速转变,这种转变归根结底来自物理学在 20 世纪内的巨大成就以及工程技术日新月异的飞速发展。相对论、量子力学、基本粒子理论、凝聚态物理学、自动控制理论和非平衡态热力学的出现为从宏观和微观两种不同角度探讨生命体系奠定了坚实的理论基础;各种光谱、波谱与衍射技术、激光、电子计算机与图像处理的应用为深入了解和分析生物的物理性质和物理过程提供了有力的手段;而随着核武器的出现,核能的和平应用,超声、微波、激光与环境污染等和人类健康关系的研究也迫切需要从理论和实践两方面加以解决。这三者相互结合使得生物物理学在上世纪中叶以后能够在一个全新的基础上形成和发展。

近代生物物理学大体上诞生于 20 世纪中期。50 年代 X 射线衍射对核酸与蛋白质测定的应用,奠定了分子生物学的基础,它的出现已经影响到生物医学的各个分支学科,成为 20 世纪自然科学中最重大的成就之一。从分子水平(包括分子下的电子水平)阐明生物大分子的结构与功能,以及由此出发研究细胞与组织各水平的活动(输运、识别、收缩、传导、感觉、进化等)的机理,以及环境物理因素对机体作用的原初物理与物化过程,是生物物理学的主要任务。另一方面,1948 年 Wiener 的“控制论”(Cybernetics)的出版,开始讨论机器与人的调节与控制。随后逐步发展出生物控制论(Biocybernetics)这一个领域。加上以后 Pregogine、Haken 等对非

平衡态热力学应用于生物系统,把经典热力学加以扩展,并与非线性系统相联系,成为生物物理学的又一重要领域。上述微观的分子水平研究与宏观的系统水平研究的相互结合,组成了近代生物物理学的基本框架。

生物物理学的内容

生物物理学究竟包含哪些内容,至今还存在着不同的看法。但从近年来这门学科发展的现状以及历次国际生物物理会议的内容来分析,以下几方面已成为生物物理学的主体。

分子生物物理 (Molecular Biophysics)

分子生物物理主要研究生物大分子的结构、特别是它们的空间结构,大分子在溶液中以及膜环境下构象及其变化,以及结构、构象与功能之间的关系;研究大分子内部以及大小分子之间的相互作用,特别是生命现象中所常见的特异相互作用;研究水在生物体系中的状态与功能意义;研究生物体系中的能量状态及其对能量的吸收、储存、转移与转化;研究生物分子聚集态的形成与物理性质等等。近年来这部分内容以及相关技术的研究已发展成为结构生物学 (Structural Biology)。值得注意的是,从20世纪90年代起又开始了生物单分子 (single molecule) 的研究,以了解单个分子在生命活动中的真实行为,成为分子生物物理学一个新的发展领域。

膜与细胞生物物理 (Membrane and Cell Biophysics)

细胞是生物体的基本单位,细胞生物物理是研究发生在细胞中的各种过程的物理基础,包括细胞内外物质、能量与信息的传递,细胞连接、细胞识别、细胞分化以及活性物质在细胞中的调节作用等。在细胞生物物理中,膜的生物物理研究占有极重要地位,这不仅因为膜的分子基础比较清楚,其结构、分子运动等已经能在分子生物物理的基础上加以说明,而且由于膜本身具有多种重要功能,并与疾病及药物作用密切相关而受到重视。膜生物物理已成为分子与细胞生物物理之间的桥梁。

感官与神经生物物理 (Sensory and Neural Biophysics)

生命进化过程中出现的对内外环境作出反应的神经系统,连同有关的感觉器官在高等动物特别是人体内已发展到高度复杂的程度,其结构标志是出现大脑皮质,功能标志则是最有效的信息处理、存储与决策。当前,器官与脑的问题已成为神经生物学的注意中心。作为整个神经生物学的一个组成部分,神经生物物理主要研究分子水平与网络水平的活动,包括离子通道的结构与控制机制;各种感受器对环境信息与能量的转换、编码、结构与功能的关系、感觉传导机制;神经递质及其受体、神经通路和神经回路的研究,以及学习和记忆的神经与分子基础等等。

理论生物物理 (Theoretical Biophysics)

理论生物物理是运用数学和理论物理学研究生命现象的一个领域,它既包括量子生物学和分子动力学等微观方面的研究,也包括对进化、遗传、生命起源、脑的功能活动及生物系统的复杂性等宏观方面的研究。其中生物控制论与生物信息论 (Biocybernetics and Bioinformatics) 也是本领域的重要内容。

生物物理仪器与技术 (Biophysical Instrumentation and Techniques)

仪器技术本身虽然并不带有学科的特征,但在生物物理的研究中,由于研究有生命物质

的物理性质和物理规律,对物理仪器与技术的要求更显得突出,而且为了解决特定的生物学问题,常常需要设计制作新的仪器。除此以外,一项重要技术的突破常能给生物物理学的发展起到不可估量的推动作用。X射线衍射技术、核磁共振技术、电子衍射技术等已在结构生物学中起到极其重要的作用;各种时间分辨的光谱与波谱技术、特别是荧光标记技术对活细胞内分子的动态行为已能给出生动的描述;扫描探针技术(Scanning Probe Microscopy, SPM)则已成为微小的纳米(nanometer)世界中可以观察与操纵的重要手段。因此生物物理仪器与技术不仅在本学科中占有重要地位,而且成为推动整个生命科学发展的的重要组成部分。

除此以外,生物力学与生物流变学(Biomechanics and Biorheology)、环境生物物理(Environmental Biophysics)以及自由基生物学(Free Radical Biology)等也是生物物理学的组成部分。由于各个单位在组成人员的来源、研究工作的任务与重点以及设备条件等的不同,被选择的生物物理学内容以及由此编写的教材的取舍也有所不同。

生物物理学在医学中的意义

20世纪开始,自然科学各学科加速交叉与融合,数学、物理学、化学、工程技术与生物医学的相互渗透,促使生物医学向精确的现代科学发展;而生命过程的复杂与精巧的调控机制,也促使其他精密科学从中学习并得到新的发展。这种双向的结合,是21世纪自然科学的重要标志。

这种交叉融合,同样体现在生命科学内部。以微观的分子生物学发展为例,不仅正常的生命过程,而且包括异常的疾病无不要求从分子水平加以说明。因此出现分子遗传学、分子细胞生物学、分子生理学、分子药理学与毒理学、分子免疫学、分子病毒学、分子病理学、分子肿瘤学、分子医学等等也就不足为怪。当前的趋势是,生物医学内部同样存在着交叉融合,只有研究对象与表现问题的不同,而其本质与机制则具有普遍的共同性。这种共同性体现在对生物大分子的化学方面与物理方面,生物物理学正是在物理与物理化学方面起到应有的作用。

以蛋白质为例,人们普遍认识到蛋白质在生物功能方面的重要性。在人类基因组全序列已经基本清楚的前提下,蛋白质组学(Proteomics)成为下一个共同的领域。现已明确,蛋白质的功能不同,在很大程度上与其空间构象的改变有关。重要的生物学作用都与识别(recognition)有关,例如抗原-抗体作用、酶-底物作用、配体-受体作用等等。在识别作用中都将涉及蛋白质的构象改变。另一方面,构象改变又往往与蛋白质的折叠(folding)与去折叠(unfolding)有关,如果折叠发生错误,就将导致一些被称为构象病(conformational disease)的疾病,其中代表性的有阿尔茨海默症(Alzheimer's Disease, AD)、疯牛病、羊瘙痒症、克雅氏病(Creutzfeldt-Jacob Disease)等。关于空间结构以及动态的构象变化研究正是生物物理学的研究重点之一。

再以生物膜为例,液态镶嵌模型(fluid mosaic model)正是建立在分子运动基础上的关于生物膜的模型。凝聚态物理学对生物膜的研究导致膜出现不同的相,温度、脂的形状与不饱和程度、胆固醇的多寡无不影响着膜的物理性质。例如膜的流动性(fluidity)、多型性(polymorphism)等等。正常细胞需要膜的物理性质维持在一定范围内,而疾病状态下则常常出现异常。例如近年来已了解到癌细胞膜流动性增大,通透性增大,细胞表面电荷变化,细胞内外水的结合状态改变等等。最近对生物膜中存在的微区(microdomain)成为研究热点之

一, 包括脂筏 (lipid raft) 与质膜微囊 (caveolae) 的存在及其在信号传递与免疫反应中的作用的研究。

在临床实践中, 生物物理学的成就在诊断与治疗中已经做出一些贡献, 例如核磁成像 (nuclear magnetic imaging, MRI), 包括最近的功能核磁成像 (fMRI)、超声波诊断、利用光动力学作用 (photodynamic effect) 治疗一些疾病, 以及利用脂质体 (liposome) 载药及靶向的功能, 有目的地向病变部位输入药物等等。作为医生或者医学工作者, 不仅需要具备使用现代医疗手段的基本知识, 以便正确应用已有的仪器技术, 更应该关心尚未解决的疾病的预防与诊治前景, 这就要求具有广阔的知识面。从这个意义来说, 生物物理学将能给予有益的帮助。