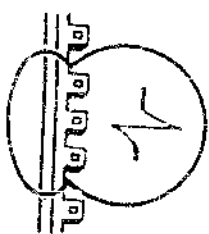


中国生物物理学会

# 第六届全国生物物理学学术会议 论文摘要汇编



1990年5月·苏州

祝賀中國生物理學會成立三周年  
十年來中國生物理學會對促  
進我國生物理學發展和开展  
國際學術交流取得了很大成  
就，為我國生物建設作出了重  
要貢獻，今後將以更高的要  
求开展學術活動，更有助  
地推動我國生物理學的  
研究和人材培養，使中國  
生物理學會很快成為  
國際先進的學術團體。

貝時璋

一九五五年

# 中国生物物理学会

## 第一届理事会名单

理事长 贝时璋  
副理事长 林克椿 徐京华 程极济  
秘书长 沈淑敏

理事 (按姓氏笔划排列)

王天铎 贝时璋\*  
卢 侃 吴云鹏 刘育民\*  
孙 凯 吕克定 李 昆\*  
陈惟昌 沈淑敏\* 李德平  
杨文修 杨同堂\* 杨福愉  
林克椿\* 邹承鲁\* 周佩珍  
范世藩\* 姜成后 郑竺英  
郑荣梁 梁子钧 高戈伍  
徐京华\* 秦家楠 程极济  
梅镇安 黄毓治  
为台湾省保留一个理事名额

## 第二届理事会名单

名誉理事 贝时璋  
理事长 梁栋材  
副理事长 林克椿 徐京华 程极济  
秘书长 沈淑敏

理事 (按姓氏笔划排列)

方世国 王书荣\*  
刘克球 刘育民\*  
孙复川\* 吴元德  
吴云鹏 寿天德  
李赋觞 何镇陆  
杨文修 杨同堂\*  
林克椿\* 周佩珍  
施永德 赵南明\*  
梁栋材\* 徐京华\*  
黄秉宪 程极济\*  
为台湾省保留一个理事名额

## 第三届理事会名单

理事长 王书荣  
副理事长 林克椿 王大成 程极济  
秘书长 沈钧贤  
副秘书长 吕克定 施永德

理事 (以姓氏笔划排列)

王大成\* 王书荣\*  
曲 直 江孟栋 琦\*  
纪极英 孙 元 吴云鹏  
寿天德 孙 元 吴云鹏  
吴本玠 汪云九  
杨同堂 杨福愉  
吴志鸿 邹承鲁  
陈 昌 何镇陆  
林克椿\* 郑荣梁\*  
赵南明\* 翁 凯  
梁子钧 梁栋材  
程极济

注: \*为常务理事(十一人)

# 大会综述报告

中国科学院生物物理研究所, 生物大分子国家重点实验室

尽管改变分子结构对酶活性的影响已有广泛的研究, 但以前的作者多将注意力集中于酶活性基团的化学修饰。近年来新发展的蛋白质工程技术, 也只是致力于研究一级结构的改变对生物功能的影响。在另一方面, 虽已普遍意识到分子构象的完整对酶催化活性的重要性, 并且已经有不少作者对由于热、酸和变性剂引起酶分子伸展的过程和机制做了大量的和深入的研究, 但却很少对变性过程中构象变化与活性变化进行比较, 研究二者之间的关系。我们对肌酸激酶、甘油醛-3-磷酸脱氢酶、及牛胰核糖核酸酶等, 在变性剂, 如盐酸胍、脲, 的存在下, 以及热变性时, 活性丧失和分子的构象变化及解离聚合的程度与速度, 进行了比较。发现这些酶的失活都发生在可察觉的构象变化之前 (1)。

整个分子构象变化的标志, 是根据酶分子的紫外吸收、内源荧光、圆二色光谱的变化和内埋疏基暴露的测定, 并以光散射、凝胶过滤、超速离心等作为测定分子聚合状态的方法。对于酶活性的迅速变化, 则采用本实验室建立的, 在变性剂存在下用停流仪测定底物反应的方法 (2)。用这个方法, 可以测定一级反应速度常数不超过 50 秒<sup>-1</sup> 的快反应。

肌酸激酶在比较低的变性剂 (0.3 M 盐酸胍、2 M 脲) 浓度下, 已经大部分失活时, 却还监测不到整个分子的构象变化, 酶分子伸展仅在较高变性剂的浓度下才发生。在 0.5 及 1 M 盐酸胍溶液中, 酶失活的一级反应速度常数分别为 3.6 及 4.3 秒<sup>-1</sup>, 高于相同条件下分子伸展的速度约 2 - 3 个数量级。肌酸激酶通常以二聚体形式存在, 但即使在能令酶全部失活的 1 M 盐酸胍浓度下, 酶的二体也没有解聚为单体, 说明在此条件下酶的失活不是由于二体解聚所引起。酶变性的研究也给出类似结果。

上述结果表明, 酶活性部位的构象远较酶分子其他部分更为脆弱, 更容易被变性剂所破坏。不同条件下, 用各种方法监测酶分子构象变化所给出的伸展程度及速度都各不相同, 说明伸展不是一个“全或无”的过程。

对于整个分子为 4 个二硫键所维系, 分子量较小, 以单体形式存在的牛胰核糖核酸酶的研究也得到类似的结果。在 2 M 盐酸胍中, 构象尚未发生变化, 酶活性已迅速大量丧失。失活几乎是瞬间完成的, 反应速度即使在停流仪中, 也无法准确测定。表示其一级反应速度常数应在 50 秒<sup>-1</sup> 以上。由于在稀释除去变性剂时, 其复活过程是一个慢反应, 因此快速失活应就是由于酶分子构象的变化, 而不是一个简单的盐酸胍作为变性剂的抑制作用。

用我们以前发现的, 在甘油醛-3-磷酸脱氢酶活性部位形成的荧光 MAD 衍生物作为探针, 测定其在 410 nm 特征荧光的变化可以看出, 在低变性剂浓度下酶活性部位的变化大体上和活性丧失同步, 表明失活是活性部位的构象变化所引起。和牛胰核糖核酸酶类似, 甘油醛-3-磷酸脱氢酶在热变性时, 活性丧失的一级反应速度常数也在 50 秒<sup>-1</sup> 以上。为了完全排除酶活性丧失是酶的可逆抑制所造成, 进行了热变性的研究。结果表明, 在一定 pH 条件下, 酶在 38.5°C 的失活, 解聚和构象伸展是一个多相过程。在快相失活阶段, 用圆二色性及光散射等方法, 还完全观察不到酶分子的伸展或解聚。由于完全没有可能做为抑制剂物质的存在, 也就不存在快相失活是抑制作用的可能性。酶的失活只能是由于在整个酶分子还没有受到明显影响以前, 在活性部位发生的构象变化所引起。

我们对于血管紧张素转换酶、胰凝乳蛋白酶, 和一些其他酶的研究表明, 虽然在失活和酶整体分子伸展时所需变性剂的浓度差, 或在相同的变性剂浓度下二者的速度差, 都各不相同, 但总的结果是类似的, 即活性丧失先于分子整体的构象变化。虽然文献中也有一些活性丧失与构象伸展同

## 生物膜研究的前沿问题

林克格

(北京医科大学)

摘 要

步的报道,但多数作者没有注意到,所测测出的活性是由于在测活时变性剂被稀释及底物的存在,而引起复活或部分复活的可能性(3)。在热变性研究中,通常采用定时取样迅速冷却,然后测活的方法。此时更无法排除热变性实际上是可逆的,而所测得的活性是冷却后的复活或部分复活的可能性。这些情况都会造成活力测定偏高,因而引起活性丧失和构象变化同步的假象。在我们的研究中,对于这些可能性都给予了适当的注意。实际上,我们的结果还表明,在甘油-3-磷酸脱氢酶热变性时,其快相失活确实是可逆的。

虽然不同的酶可以有不同的性质,但根据我们的结果看来,上述这些酶的活性部位,可能是处于对化学变性剂或物理变性因素所引起的构象抵抗敏感的区域,由较弱的次级键所维系,相对整个酶分子来说更具柔性,或可运动性。因此,在变性过程中,当酶分子的整体构象还没有受到明显影响以前,已大部分被破坏,因而造成酶活性的丧失。对所研究的酶来说,活性部位的柔性或可运动性,很可能正是酶表现其催化活性的一个必要的因素。

### 参考文献:

1. Tsou, C. L. Trends Biochem. Sci. 11, 427 (1986).
2. Tsou, C. L. Adv. Enzymol. 63, 381 (1988).
3. 郭承鲁, 科学通报, 34, 321 (1989).

生物膜的研究已经成为分子生物学的一个重要组成部分,这不仅仅是由于生物膜本身是集中体现生命各种基本过程的地方,例如物质输运、能量转换与信息传递,而且是把现代分子生物学的研究成果广泛应用于最基本的生命单位——细胞的一个关键环节。这种延伸不是简单地把分子生物学现有的成就加以应用就能做到的,而是必须考虑到膜本身的特定环境以及膜与细胞内所产生的各种生物效应。除此以外,应用对膜研究所得的成果已有可能在农业、医学以及工程上加以应用,对其机理的了解有可能促进新技术的发展。因此在生物物理学以至生命科学的许多学科的各种国际会议中,膜的研究始终占有重要地位。

最近十几年来,膜的研究有两个很突出的特点值得注意。第一是认识生物膜中的各种成分(特别是脂和蛋白质)都具有各种不同的运动,而不是静止的。因此生物膜本身所具有的物理一化学性质必须和这些运动相联系才能深入理解。第二是上述运动具有很宽的时间相域,从几个小时到 $10^{-12}$ 秒都有,而且不同的功能在不同的时域和空间内发生。因此动力学研究以及相应手段的开发成为当前的重要发展方向。

以下提出几个作者认为是生物膜研究中的重要前沿课题,仅供参考。

### 一、膜结构与功能的新问题

对膜结构的传统观点是,由于它们的两亲性质,在水环境中组成为脂双层,从而成为细胞或细胞器的屏障,而起所有重要生物学功能作用的是膜蛋白。这是一种流相的、液动的观点,它只认为膜蛋白提供合适的环境条件。

然而十多年前发现,有一些膜在水化时并不形成双层,例如质膜中的磷脂酰乙醇胺(PE)、该粒体内膜中的心磷脂(CL)、在合适条件下,它们形成其它结构,特别是六角形脂囊(H<sub>2</sub>相),同一种膜可在双层与非双层之间转变,因此被称为膜的多型性。这一发现使得对于其特殊结构,特别是H<sub>2</sub>相—六角形相和电镜冰法解析技术,到目前为止对人工膜的研究已相当充分,以水化度和分子形状提出了形成非双层的原理。

非双层膜已发现普遍存在于生物膜中,这一事实说明其存在决非为了形成屏障作用。既然如此,为何生物膜中必须有这些非双层膜,特别是在线粒体内膜、质体膜、光合作用的膜中所占成份相当可观?其功能意义已经从膜融合、物质输运等方面开始研究,但是令人信服的证据仍然不足。

对这一问题的研究有可能或实现有对膜脂作用的新看法,解决此问题目前有两种途径,一是改进技术,发展新方法,努力在活细胞膜中寻找非双层膜结构的证据;另一种是改变膜中非双层膜成份,从功能变化中寻找非双层膜的功能意义。非双层膜及其功能意义的研究将进一步改变人们对膜结构功能关系的传统观点。

### 二、膜蛋白研究深入发展提出的要求

无论是膜上的酶、受体、通道还是作为电子传递实体的组分,其共同点是蛋白质不完全处于水环境,而是基本处于脂环境之中。因此关于脂与蛋白的相互作用,特别是蛋白在膜中的构

是研究成为上述对受体功能作用的共同需要。

1. 膜蛋白构象及其变化的研究。膜蛋白构象可以从化学与物理两方面途径解决：化学途径着重以DNA克隆化找出膜蛋白的一级结构，物理途径通过直接测定构象及其改变与动力学。二种途径结合为比较了有前述的一种手段，分子动力学将给以辅助，并把这些研究结合起来，但目前还刚刚起步。特别是把在溶液构象研究中所使用的方法移植到膜中时，复杂程度增大，在方法上还需要有所突破。此外关于构象与功能之间的关系，是同时还是不同时发生，目前还有争论，有待进一步研究澄清。这类问题的研究有助于了解酶的催化机理，分子与细胞的识别及信号的传递，受体的作用机制和免疫的分子机制，也有助于理解蛋白质膜转运时的构象变化动力学和引起所起的作用等国际瞩目的新课题。

2. 通道的研究。通道的分子生物学研究已成为近年来生命科学各学科共同注目的新课题，在历次国际会议上都占有重要地位。通道对离子的选择性通过是维持膜电位、激活可兴奋细胞产生动作电位、调节神经系统调控作用、实现神经—肌肉收缩偶联，以及调节兴奋性细胞各种功能（分泌、受精、吞噬、信息传递）的关键因素。通道的分子生物学研究同样有结构与功能两方面，同样有生化和生物物理两种途径。结构研究在生化方面要求解决组分及其序列（一级结构），而从生物物理方面则要求全面搞清其在膜内外的空间构象；在功能方面要求阐明配体门控与电压门控这两类通道的控制机理和通道选择性的来源及其后开过程。目前已分别对 $K^+$ 通道、 $Na^+$ 通道、 $Ca^{2+}$ 通道等分别进行了细致研究，进一步将从这些研究中寻找出它们的共同点（通道构成的基本物理原理）和差异之处（对不同离子的选择性），并提出合理的模型。至于通道结构的复杂性、亚单位的组成及其排布、保守性区域及活性部位的作用以及通道的组分中氨基酸侧链的作用方式显然都是研究的重点。

3. 受体的研究。受体这一概念在生理学、生物化学、药理学、细胞学、免疫学等许多生物医学学科中应用得非常广泛，用来说明膜和许多大小分子都具有的一种特异性的作用，不论是多糖、激素、各种药物、毒物，以及许多小分子都是如此。甚至还将有许多物质，也许现在尚未发现，等到发现之后它们和膜上的特异作用部位也会被归为这些未知物的受体。因此，现在应该是对受体的确切意义及其存在形式重新作出估计的时候了。否则就无法理解一个活细胞膜上竟然能够容纳的得下如此众多的、专门和一些配体作用的蛋白质，更无法理解细胞能事先就安排好多多少少种类还没有被发现的物质的受体，关键在于了解：膜上是否具有一些基本结构，它们能适应和多种物质的作用。这类物质有无一定数量？这些物质上有没有不同受体作用的部位？是不是这些部位构象的改变是起不同受体作用的关键因素？这些部位的构象取决于蛋白质多肽链，甚至个别氨基酸及其侧链，还是取决于蛋白质上的糖基？这需要做大量的分析、比较的研究，也需要研究配体—受体作用前后受体本身的构象变化，以及膜中起调节作用的其他蛋白（比如G蛋白与激酶）的改变。把这么多样化的生物学效应加以归纳总结，从中找出共同的物理学（也许还有化学）规律，是生物物理学的基本任务。

应该着重指出，在研究上述几个基本问题时，由于细胞本身过于复杂，必须利用人工膜来简化，使因素单一，条件易于控制，从而得到较为明确的结论。所以所谓生物膜的研究必然将包含膜质体，而膜质体及重膜体系等人工膜在内。另一方面，膜结构与功能的研究又不能局限于孤立的结构本身，许多功能、代谢途径构造在内，不仅与发生在膜内的过程有关，也和细胞内各种介导、结构、细胞器有关。例如信息传递和细胞膜下胞浆中的骨架甚至细胞核都有一定联系。因此研究生物膜其时则不忘其在整个细胞活动中的意义，才能使应用各种精密物理测量和研究的结果成为真正具有生物学意义的结果，这实际上也是生物物理学的主要任务。

### 三 生物膜研究的实践意义

这方面的工作具有一些诱人的前景，但真正在实践中应用还有许多工作要做，可能考虑到有以下几个方面：

1. 利用人工膜（膜质体），特别是蛋白质对非双脂膜的作用作为导向工具，诊断及治疗疾病；
2. 将细胞的结构与识别原理以及高能能量利用制作生物芯片等人工器件的可能性；
3. 模拟起功能作用的片段的工程原理，制作具有催化活性的类似物。

# 展平行又分级的视觉信息处理中枢机制 (摘要)

李天德

(中国科学技术大学 生物系 视觉研究实验室)

自然科学最基础的问题可能是视觉问题。视觉皮层是目前人类对自身大脑皮层研究得最透彻的脑区。30 年代末, 在 Hubel 和 Wiesel 开拓性的工作的带动下, 多年来各国科学家对视觉系统的研究日益深入, 大大增进了人们对脑的结构和功能关系的理解。本文评注了 30 年来, 特别是近年来这一领域的研究成果 (包括作者最新成果), 说明中枢视觉信息处理本质上是一种平行处理过程, 但是它又是一种由低级往高级逐步升级的处理过程。

## 一、初级视觉皮层和皮层下的信息处理

(1). X、Y 和 W 通道: 初级视觉神经节细胞按其功能性质可分为 X、Y 和 W 三大类 (对应的形态学类型为  $\beta$ 、 $\alpha$  和  $\gamma$  细胞), 初级 LGN 细胞亦可分为 X、Y 和 W 三类, 它们平行地、分离地接受其视觉神经节细胞的输入。LGN X 细胞只投射到皮层 17 区; Y 细胞只投射到 17 和 18 区, 主要是 18 区; W 细胞投射到 17、18 和 19 区, 主要是 19 区。由于 X、Y 和 W 细胞具有截然不同的生理功能 (如感受野大小、空间总和性、对比敏感度、神经传导速度、反应的时间模式等), 故也就形成了从视网膜到视觉皮层的平行处理通道。

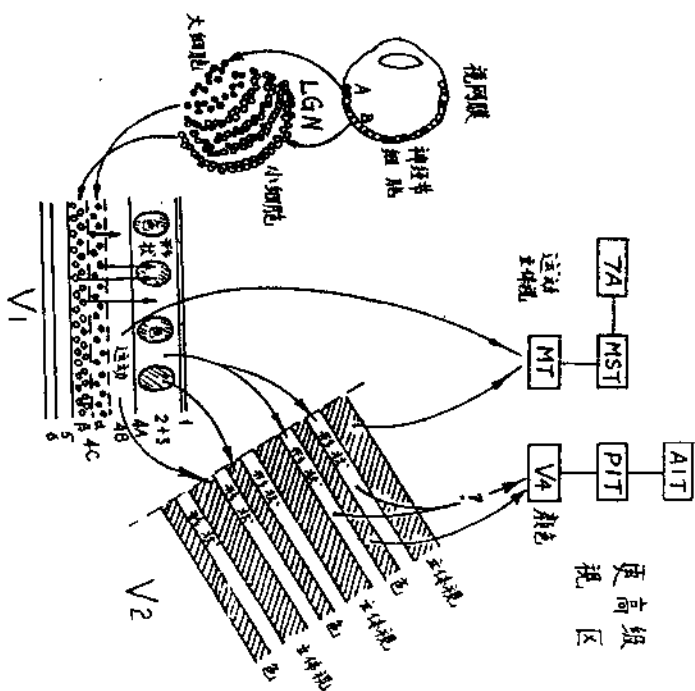
(2). ON-和 OFF-通道: 在视网膜, ON-中心和 OFF-中心细胞是一种均匀镶嵌式的排列, 其总数基本相等, 而在 LGN 它们开始呈现一定程度的分离: 在 A、A1 层, ON-中心细胞多集中在浅层, OFF-中心细胞则多集中在深层。Schiller 等在猴视觉神经节细胞、双极细胞处用药物 ( $\alpha$  氨基-4 吡啶丁酸, APB) 选择性阻断 ON-通路, 可以取消神经节细胞、LGN 和视觉皮层细胞的 ON 反应, 但对 OFF-中心细胞的反应和视觉皮层细胞方位、方向选择性则毫无影响。这些说明 ON-和 OFF-通道从 LGN 到视觉皮层是充分地平行分离的。猴的行为实验也支持了上述结论。

(3). 左、右眼信息通道: 猴视觉 LGN 共分三层, 其 A、C 层仅接受对侧眼输入, A1 层仅接受同侧眼的信息输入, 猴 LGN 共分 6 层, 其 1、4、6 层仅接受对侧眼的信息输入, 2、3、5 层仅接受同侧眼的信息输入。视觉皮层中细胞多为双眼输入细胞, 但大多数细胞总是呈现对某眼输入刺激的反应占优势。视觉皮层的左、右眼优势柱是交替平行排列的, 因此来自 LGN 的左、右眼信息主要是分别地投射到视觉皮层左、右眼优势柱, 与其对应的细胞产生连接的。双眼视觉信息是立体视觉产生的基础。最近 Pettigrew 等证明猴的不同视觉信息处理是经 X、Y、W 通道分别地处理的。

(4). 空间频率通道: 无论猴的视觉神经节和 LGN 的 X 和 Y 型细胞都分别对高、低空间频率的光栅刺激敏感; 猴视觉 A、B 型细胞及其支配的在 LGN 的牙应的大细胞 (magno

cell) 和小细胞 (parvocell) 层细胞也分别呈现出对低、高空间频率反应的显著差异。光栅刺激的心理物理实验有力地支持了视觉信息是依空间频率不同的多通道进行并行处理的。现已有充分的实验证据表明猴和人的皮层 17 区均存在空间频率功能柱, 在同一柱内的细胞最佳空间频率相同。

(5). 颜色信息处理通道: 在视觉神经节细胞水平, 颜色信息即已被三种光谱敏感性不同的 (红、绿、兰) 视锥细胞所分别处理, 保持型和杆状型双极细胞处理颜色信息, 而杆状型双极细胞无色觉。在神经节细胞水平, 猴 B 型细胞处理颜色信息, 故接受其平行投射的 LGN 小细胞层细胞同色觉信息处理, 而 A 型细胞无色觉, 故平行地接受其输入的 LGN 大细胞层细胞亦无色觉。经 LGN 小细胞层细胞所处理的颜色信息在 17 区的细胞色素氧化酶染色点 (blobs) 内的皮层细胞得到进一步的加工处理, 如下图所示。





# 生物物理仪器技术的发展动向

(中国科学院生物物理研究所)

江孟雄

等分析了大量的神经节细胞的树突分布的形状及其向心分布方式后,认为拉长的、有朝向的树突分布是神经节细胞方位敏感性的解剖学基础。身天德和Leventhal最近对LGN方位敏感性作出了迄今为止最详尽的研究,结果表明LGN神经元具有与视神经节细胞相似的方位敏感性和方位分布规律,此外还有一部分LGN细胞呈现最优方位切向分布规律(这类细胞最近已被证明为皮层下行支配)。更有意义的是,他们发现具有相似最优方位的细胞在LGN内部已经聚集在一起,进行了初步的分类编组。由此可见皮层分离的信息处理之前,LGN已开始了所有的视觉感受野性质作出了最切切的分类和组群,方位敏感性也不例外。LGN细胞仅当作一种简单的中继站的概念以及方位敏感性被当成皮层细胞特有的生理特性的特殊看法,需要修正。

## 二、皮层 17 区 (V1)、18 区 (V2) 内的形状、颜色、运动和深度视觉的平行处理

应用细胞色素氧化酶染色技术在猴皮层研究揭示,猴 17 区皮层 2、3、5、6 层显示出斑点状暗点(Diops),18 区皮层出现垂直于 17 和 18 区交界线方向上平行地排列的、交替的亮暗条纹(stripes),仔細观察还可以发现,深色条纹还可以分为宽的和窄的两种。Livingstone 和 Hubel 使用电生理结合解剖学方法,对 17 区的斑点和 18 区的条纹进行了一系列的深入的研究,提出了形状、颜色、运动和深度视觉信息在 17、18 区内进行分离处理的机制,其框图如前图所示。

V2 以后更高级的皮层的信息处理通道,目前正是神经科学家们热中研究的课题。现已知道至少有 25 个皮层区域与视觉信息有关,这些视觉有关的皮层区域总的说来可以属于两个大的流向,一条信息通路包括 MT (中颞区) 和 MST (上内颞区) 区等,主要功能涉及运动和立体视觉等分析功能,另一条通路包括 V4 (视 4)、VP (颞后) 区和 IT (下颞),其主要功能涉及形状和颜色信息处理。虽然研究正在铺开和深入之中,但这两条视觉信息平行处理通道中,很明显存在着若干层次上的分级。

在人类探索生命奥秘的历史进程中,往往由于某些新仪器手段或新技术方法的出现而奠定了生物学发展的里程碑。显微镜的发明使人们发现动物、植物都是由细胞组成的,X射线的技术的应用使人们发现了DNA的双螺旋结构,就是两个领域的实例。生物体的多层次结构十分复杂,有规律性的信息传递、物质传递和能量传递的功能,对生命现象的了解需要深入,就需要借助自然科学和技术科学学科的最新成就作为手段,需要深入观察和解释复杂的生命现象,也就对各学科提出更多的要求。

生命科学与其它学科的这种相互促进、不断发展的过程,在很大程度上是表现为各种新仪器、新技术在生命科学中的应用。

生命现象的特点,决定了生物仪器技术的发展方向。首先,为探索各种生命活动的本质和机理,要深入了解生物结构的各种细节,缺乏之,要探索各种分析手段的空间分辨率,由光学显微镜到X射线显微镜,到电子显微镜的发展过程,就是不断提高分辨率的过程,使光显微镜和电子显微镜,则可增加图像质量,提高显微图像清晰度的。

由于计算机和图像处理技术的推动,显微技术有了新的发展。图像增强显微术可以在光学显微镜的基础上看及原来所不能看到的细节,如细胞膜中微管的运动,小颗粒液微管的运动,可观察细胞表面外无细胞膜的过程,水凝胶显微术相当于用光学方法切片样品,有可能对大块或薄片内很多细胞成像,一系列光学切片的方法,可以三维重构成立体图像,扫描隧道显微镜,可以观察细胞甚至大分子的表面状况,其分辨率已接近电镜水平,而垂直分辨率已达原子尺寸。电镜三轴显微,对蛋白质、核酸蛋白、膜蛋白等已获成功。

其次,要真实地反映生命过程的本来面目,就要使观察呼吸尽可能接近自然的状态,在观察时减少对生命过程的外界干扰,还要反映动态过程。

生物结构不同部分之间相互有赖地联系着,其各成分的离体状态与在位时会有差别,因此要发展各种技术使被测试生物样品尽量接近在位时的条件。

X射线晶体学是生物大分子结构测定最精确的方法,二维NMR技术已用于测定很多种蛋白质在溶液中的构象,人们还发展着直接测定细胞膜上蛋白质构象的方法。由于电子显微样品制备要求,人们设法用高压电镜来观察含水样品,图像增强显微术也可用来观察活细胞的亚显微结构,用流式细胞光度术可以不分离细胞组分而得到其十多种物理、化学参数。

将光谱、波谱技术与显微技术结合起来,可以在位观察活细胞内大分子的结构和功能。早期有显微光谱计、荧光显微计等,进而又有共振拉曼显微计、圆二色显微计、拉曼共振显微计。正在发展的ESR显微计可以检测自由基在体内的分布,有助于了解各种原因造成的损伤。再与时间分辨技术结合,就形成了单个活细胞内分子动力学研究的各种显微荧光技术,如FRAP、原核电泳、荧光相关光谱等。

生物体的多层次结构不是静止不变,而是在不断地运动着,生物大分子的立体构象局部结构的运动状态与其活性和功能密切相关,因此要建立动力学研究手段,提高光谱、波谱技术的时间分辨率,发展动态光谱技术,研究生物大分子、分子聚集体、细胞器和细胞的动态行

力和相互作用过程。

秒至微秒范围的红外光谱、磁共振波谱等技术已能用于研究生物体内相互作用和缓慢变化的过程。利用从紫外到可见光范围的同步辐射技术,对某些生物体内的活细胞进行了显微光谱研究和脉冲激光光谱研究。

由时间分辨荧光光谱技术,可研究荧光强度、偏振和荧光寿命的时间变化

来研究生物大分子的构象变化过程、构象的动力学、活性部位的环境等,再与显微光谱技术相结合,可研究荧光细胞表面形态及膜上分子动力学。

皮秒( $10^{-12}$ 秒)光谱技术已大量用于研究光合作用以及视觉色素及光敏蛋白等事件。研究血红蛋白、DNA的能量转移及扭结运动等等。皮秒时间分辨的共振拉曼光谱可测量分子的振动光谱,也用于研究血红蛋白及肌球蛋白。时间尺度从皮秒到飞秒,即从 $10^{-12}$ 到 $10^{-15}$ 秒的时间分辨的方法,刚开始用于生物系统。

采用同步辐射X射线光源及位置灵敏探测器,可收集X射线衍射技术得到亚毫秒甚至更快的时间分辨率。时间分辨X射线衍射技术可以记录DNA由D向B构象转变的过程。

用高频单晶脉冲微波信号观察自旋系统的响应,可以研究自由基的形成和衰变过程,响应时间 $<100$ 皮秒。结合ESR显微技术,期望有可能检测到电荷转移引起的自由基,以及三重态分子的空间分布及其随时间的变化,以进一步在细胞及亚细胞水平阐明辐射损伤的过程。

快速光谱技术的发展主要有三个方向,一是产生超短脉冲,以提高时间分辨率;二是扩展激光的频率范围,增加光谱种类;三是将时间分辨与空间分辨相结合,对活细胞进行原位动态分析。

## 分子生物物理研究的一些前沿领域

王 大 成

(中国科学院生物物理研究所,北京 100080)

分子生物物理是80年代发展起来的,成就突出的一个学科领域,它的一些主要成就已成为在分子水平上更深入阐明生命本质以及了解一些重要生命现象分子机理的关键,并与新一代生物技术(如蛋白质工程)的开拓与发展密切相关。近年来,以三维水平的生物大分子结构及其与功能的关系为中心,对这一研究领域兴趣已迅速扩展到分子生物学、免疫学、药理学、合成化学家、理论化学家以及蛋白质工程学家等各方面。进入九十年代,这一趋势将继续发展,使分子生物物理面临更加迅速发展的新机遇。本文主要讨论这一分支学科的几个重要前沿领域作一简要回顾与展望。

### 生物大分子的晶体结构、蛋白质晶体学

迄今,生物大分子完整和精确的三维结构信息的主要来源仍然是以X射线衍射技术为中心的晶体结构分析。截止1989年10月的设计,原子坐标已存入国际蛋白质数据库的分子总数是469,包括蛋白质416,核酸33(tRNA 8, DNA 25),多糖10。在蛋白质中,属于序列上不同源的大约是100多种。其中,大约100套坐标是1989年存入的,此外,已经预告1989年将有170套坐标进入数据库。这清楚显示,蛋白质晶体结构分析正在成为与蛋白质研究有关领域的强有力常规方法,蛋白质晶体学对其它领域的影响和作用正迅速扩大。

近年来,这一领域有一系列影响重大的研究成果。包括:(1)第一个膜蛋白(紫膜光合反应中心)的三维结构被测定,阐明光合作用光反应的分子机理得到阐明。(2)第一个动物感染病毒(人感冒病毒)以及AIDS病毒蛋白的三维结构被测定,病毒感染的结构基础得到了了解,对病毒感染的疫苗设计提供了新的希望。(3)第一个抗体-抗原复合物(溶酶体-抗体)的三维结构得到测定,导致新抗体设计获得成功。同时首次测定了白蛋白抗原-抗体结构的测定,使细胞调节的免疫反应的分子基础得到阐明。这两方面构成了对免疫反应结构机理的深刻了解,具有重要的医学应用前景。(4)首次测定了tRNA-GlnAATP复合物的结构,测定了翻译 tRNA合成酶与 tRNA专一性酶解的结构基础。(5)测定了一系列转录调控蛋白及其与DNA复合物的结构,揭示DNA-蛋白质识别和相互作用的结构原理。

目前,蛋白质晶体学中几乎每一个技术方面都在迅速发展。特别是,同步辐射光源的运用给“Laue图像”技术带来生机,使其有可能发展成为崭新的衍射数据收集新方法,可在 $10^{-10}$ 秒完成数据收集。这将从根本上改变蛋白质晶体学的面貌,真正获得蛋白质分子的瞬时和动态图像。

### 生物大分子的溶液结构、二维核磁共振

过去十年,二维NMR迅速发展。目前,它是测定蛋白质溶液结构的唯一方法。对分子量小于2万的较小蛋白质分子,其方法和技术都已发展得较为成熟,但对中等大小的分子仍有一系列技术困难有待解决。迄今,已有20多个不同的蛋白质结构被2D-NMR方法测定,其所含残基数量范围在33-108,已测定结构的最大分子量为1万2千。这些结构中,大约一半目前还没有相应的晶体结构。另有20多个不同的多肽分子的NMR结构也被测定。

它们存在溶液中含有以溶剂以诱导结构形成。

在目前报道的NMR结构中,最好的精度(结构表中平均的主链rms偏差)是0.9Å。相当数量的NMR结构与晶体结构比较表明,二者是非常相似的,显示NMR作为小蛋白质结构测定方法的正确性。但至少有三个蛋白质,已报道其NMR结构与晶体结构有重要差别,表明NMR并非X射线分析的附属品,而是一完全独立的结构测定方法。NMR分析有可能产生不正确的局部结构,至少已有一例报道,是值得认真重视的。

最近,已有将二维分析扩展到三维NMR以提高分辨率的报道。将同核和异核三维NMR分析用于同位置标记的蛋白质样品,可测定分子量为27,500的蛋白质结构。运用同位置标记小配体与大蛋白相结合, NMR分析很可能测定大于3万分子量的蛋白质结构。

二维NMR不仅是结构测定的有力工具,而且有更广泛用途。它可以在10<sup>-3</sup>秒-几秒的时间范围,提供蛋白质的动力学因素,从而使研究溶液中蛋白质的运动性及其功能意义成为可能。同时,二维NMR方法与其它技术的结合,使其正在发展成为研究蛋白质分子机理的有力手段。

#### 核磁共振与蛋白质的专一识别和相互作用

一般说来,对蛋白质生物合成的了解,在生化水平已相当清楚。但是,对基因调控的时空序列和遗传密码翻译过程中分子机制的详细了解,必须涉及其生物物理过程,其中心是核磁共振(包括DNA和RNA)与蛋白质的专一识别和相互作用。近年来这方面研究已取得重要进展。

目前,至少已有7个DNA结合蛋白和5个这类蛋白与其作用DNA(操纵基因片段)复合物的三维结构得到测定。精确的空间结构图揭示,与DNA结合的蛋白质的基本模式是“螺旋-一转折-螺旋”Obelix-turn-helix motif。DNA-蛋白质识别主要归因于蛋白质的侧链或侧链的氢键或侧链与螺旋在DNA主槽中侧链位置的功能基团间的专一性相互作用,包含相互依赖的氢键、范氏作用、离子相互作用。没有发现简单的螺旋模型,更广泛的研究发现还有其它两种与DNA结合的蛋白质模式,锌指(Zinc-finger)模式和亮氨酸拉链(Leucine-zipper)模式。

遗传密码翻译如果需要字典,它就存在于tRNA合成酶与同类tRNA的专一性识别中,这一识别过程有时被称为“第二遗传密码”。最近,Yale大学的一个研究组首次测定了tRNA-Gln合成酶与tRNA-Gln和ATP复合物的晶体结构,清楚地显示出酶分子与tRNA分子间结合和作用的详细图案,使人们首次清楚地直接“看到”遗传密码翻译中的关键一步。这为“第二遗传密码”的翻译奠定了坚实的基础,是这一领域的一个新里程碑。

最近,已针对核蛋白体的三维结构发起了攻击。核蛋白体由四个大小不等的亚基组成,它们由于蛋白质生物合成的启动而结合,又因这一过程的终止而解聚。大肠杆菌核蛋白体分子量为230万,含46个蛋白质和3条RNA链,这是目前被射线分析研究的最复杂体系。已经成功地获得活性核蛋白体的单晶体,并初步报道了低分辨率结构解析的结果,深入的研究正在进行中。

上述三方面研究构成关于基因转录、调控和翻译的分子机构和分子机理的完整图景,未来十年的迅速推进必将使我们这一系列重要问题的认识达到一个新的高度。

#### 遗传信息的第二次翻译:蛋白质折叠

一个基因编码一个功能蛋白。目前,从编码基因的核苷酸序列翻译成多肽链的氨基酸序列的过程已相当清楚。但是,这样形成的线性多肽链的一维信息如何进一步翻译成具有三维特征的空间结构,还相当不清楚。这涉及一级结构与高级结构的关系,是近年来引起越来越多重视的前沿课题,常称之为蛋白质折叠问题。蛋白质折叠研究实际涉及两个方面:体内新生肽链的折叠和体外变性蛋白的重折叠。前者由于方法和技术上的困难,目前所知很少,当前我们关于蛋白质折叠的知识大多来自后者。

蛋白质折叠既受热力学的控制,又被动力学驱动和控制,这是目前多数人的观点。利用各种方法寻求折叠的中间体和确定其特征以了解折叠的机理和途径,这是目前研究的热点。对于新生肽链的折叠,已有过边合成边折叠、先合成后折叠、先折叠后调整等模型提出。对天然和变性蛋白的分析指出,折叠的最早阶段是成核,核的类型与最终的结构类型相关,折叠的基本单位是结构域,折叠是部位相关的等。近来,关于折叠是如何起始的实证研究已有一些重要的发现,并由此提出了关于折叠途径的模型。

#### 蛋白质工程与反向社会生物学

蛋白质工程是本世纪80年代初诞生的一个新兴科学领域,其主要内容是通过有控制的基因修饰或基因合成,对现有蛋白质加以定向改造,设计、构造新型高性能蛋白质。自然界存在的蛋白质更加优良,更加符合人类社会需要的蛋白质新品种。蛋白质工程是一边设计很强的领域,它的产生和发展与分子水平的结构生物学密切相关,也是当前分子生物学研究的重要前沿。作为新一代遗传工程,作为一种新型的强有力的研究手段,蛋白质工程不仅对于生物高技术新领域的开拓与发展,而且对于一些基本生物学问题的深入了解和最终阐明,都具有重要意义。

蛋白质工程研究处于初期的基础阶段,一些重要的技术、方法、理论都有待确立。目前,基因定位突变已发展成为常规的技术方法,大量突变蛋白质微阵列研究并在各有关研究中发挥越来越大的作用,分子剪裁已成为改造蛋白质分子的有效途径,并在新型机体的构造等研究中得到实际应用,位置专一地将非天然氨基酸引入蛋白质的新方法也已出现。在应用上,β-干扰素、白细胞介素-2、粘蛋白蛋白酶、木质素酶等的改造,都已获得有实用价值的结果。

蛋白质工程面临的重大挑战也是摆在人们面前的目标,是创造自然界中不存在的优良蛋白质,这就必须进行从预定功能→期望结构→氨基酸序列→目标基因的研究,从而推动反向社会生物学的发展。目前一些简单蛋白质蛋白质的从头设计和合成,包括α螺旋、β折叠、β转角、纤维蛋白、膜通道蛋白等,都已获得不同程度的成功。特别是Du Pont公司一个小组设计和构造成功一四螺旋束结构,其稳定性比天然结构还高。以此为标志,在这一方向上已跨出了第一个里程碑。目前,在设计的蛋白质中引入活性的研究也在进行。这一方向的发展,必将对未来生物学和新一代生物技术的开拓产生深刻影响。

回顾近年,分子生物学研究成果显著,展望未来,这一领域面临新的发展机遇。在这里,挑战与机会并存,艰辛与硕果同在,正期待着在科学道路上不懈攀登的人们。







这结构在其自身的另一部分参与反应,催化RNA的发现有巨大意义,它可能发现某些催化的高原理(对RNA催化一般所有的酶),其次回答了生命起源中先有核酸还是先有蛋白的问题,为设计合成RNA酶,RNA工程已被提出,其分子设计的理论策略RNA结构预测亦正进行,二级结构预测是朝向三级结构的第一步,RNA有许多二级结构的 motifs,包括短螺旋,GU 错配,未配对的末端核苷酸,末端错配及 loop 等。计算这些成份的总的自由能,使其最小,得预测二级结构,精确度 70%,三级结构预测法正研究。

有些蛋白质的反应中心是相对小的生色团单元,放在蛋白质材料内的,类似于照相材料,即使有微弱的感光度也灵敏。虽然已有许多高分子率蛋白质晶体结构已知,人们也接受蛋白质运动是功能所不可缺的,但究竟蛋白质运动怎样贡献于功能?困难在于缺乏结构动力学怎样关系到反应的信息,必须在动态结构量度与结合配体的参量之间建立关系,这是蛋白质动力学研究的目的,这方面最近有很好的成就。

实验发现,肌红蛋白 (Mb) 在低温时围绕某个给定的平均三级结构,被冰冷却大量数目的构象子态中的一个上,一个蛋白的构象子态有同样的总体结构,执行同样的功能,差别在于结构精细和功能执行的速率,即蛋白质的构象古布所有可能空间显示很多能谷,即构象子态,它有区域性,每个子态或能谷又被较小势垒分为较小的子态,对 Mb 发现四重  $cs^1, cs^2, cs^3, cs^4$ , 在约 10K 以下,温度只出处于  $cs^1$ , 其中的运动是遍历的而其它三层是非遍历的。现时并没有蛋白质动力学与构象子态的基本理论,Elber 与 Karplus 用分子动力学法在电脑上计算发现构象子态存在的证据;另一途径是采用键合物或物理学观点,认为这类现象类似于玻璃与自旋玻璃,多体介电态组态的存在是这些系统的普遍特征,Stein 已形成构象子态的模型基于自旋玻璃理论,定性预测一致于实验观察。

球状蛋白质的折迭依然是分子生物学的中心问题,折迭是遗传信息翻译为蛋白的最终阶段,完全理解蛋白质折迭导致从一级序列预测三级结构,因而生物学工程中有重要应用,这也是实验与理论目前强烈研究的问题。

接近生理条件,较小蛋白显示“全或无”行为,不连续地从未折迭相到折迭相,较大蛋白质由于此现象的原因则由于存在 domain 结构,远较生理条件下存在较复杂的“错折迭”相,多相动力学观察能论为存在“中间体”。

由于无序系生物物理学的发展,折迭也成为自旋玻璃统计力学模型研究的问题, Bryngelson 等首先考虑每个氨基酸可以表示成 10 个状态,沿若链链接了最近邻残基间的相互作用外,存在长程相互作用则构成大力,它使得链为力造成二个氨基酸接近一起,作者采用随机能模型计算其热力学行为,发现相图内折迭区,未折迭区以及错折迭区,错折迭可能关系到蛋白的不可逆变性,Garai 等把折迭问题系于多态 Polts 自旋玻璃,计算结果未明短折不折迭,中等链接自旋玻璃式转变折迭,长链接 facilitic 式转变折迭。

很多酶反应在系于通过蛋白质分子能量的释放,存储与输运,ATP 结合在蛋白特定位置与水反应释放 0.47 eV 能量,一个假说是能量在蛋白质转变或振动激发,即酰胺 I (振动 Davydov 早在七十年代就提出酰胺 I 的能量通过蛋白质结构激发出现的振动激发与变形 deformation) 非线性相干作用的能量传递的量子理论,此后 Sorvil, Takano, Nomura 对此理论作了发展,然

而最近 Usien 等完全用蛋白的轻链势函数写出的运动方程研究,结果表明没有脉冲但某个方向传播的证据。

## 二、生物膜方面

从生物物理理论看至少有二个主要问题,膜可视为二种多成份液体,在纯脂或右脂存在的高低膜内可看到相变和相分离,膜的输运及膜上的酶活性皆受相变所影响,因此,膜相变是理论与实验的重要问题,目前,脂双层及含蛋白质的双层膜均有相变理论研究,另一主要问题是离子跨膜输运或离子通道问题,脂双层是电绝缘体,对离子通过有不可渗透的势垒,离子通道为离子跨膜提供低能的途径,目前膜输运理论主要有 Nerst-Planck 理论与 Eyring 的速率理论,以及分子动力学计算,新的理论形式例如布朗动力学亦在发展中。

## 三、神经网络

人的大脑感知能力如感觉、记忆、识别、学习、归纳推理是怎样完成的?它们的物理基础是什么?神经生物学实验只观察到神经元的电化活动,我们能从大量神经元的复杂活动说明脑的感知能力或智能吗?神经网络研究大脑工作原理,显然这是理论生物物理另一重要领域, Hopfield 采用神经元的兴奋或抑制,它们的前后突触的连接,神经生物学者同意分布记忆方式及 Hebb 学习律等,构造的神经网络显示出很好的联想记忆,模式识别,误差校正,概括等能力,并完全能用电路及光学器件实现,从而在 50 年代中期掀起神经网络研究高潮, Hopfield 神经网络物理意义阐明,可视为多量子系统动力学,每个被记忆的 模式是动力系统的吸引子或网络的能量局部极小值,如考虑突触的释放速度的随机性,网络又化为随机态物理学中自旋玻璃问题,神经网络的学习,也为统计力学的空间问题研究提供一个例子。

目前要求更多的生物学事实,正对 Hopfield 理论作一系列深入研究与发展,学习与记忆随时间变化的信息,“注意”机理的体现,推理预测能力等新的智能均在研究与考虑,神经网络研究对新一代计算机设计和智能机器人发展有很大意义。值得注意的是局域立体模型与运动预测等这些属信息加工问题,用统计物理方法研究取得好结果。

简短结束语,理论生物物理仍处于发展的婴幼儿时期,其发展需切实达到随机态物理学的发展,其某些研究问题的解决对生物工程和信息科学有巨大实用意义。

# 神经计算机与生物神经网络

中日友好临床医学研究所生物物理研究室

陈 维 周

应用信息科学、计算机科学等最新的科学理论、方法和技术,以阐明大脑的高级功能和工作原理,正受到极大的重视。神经网络信息存储与加工机理的研究,是生命科学前沿中最复杂的研究领域。但目前有关脑的信息编码与提取的过程几乎一无所知。我们认为攻克大脑“思维之谜”的关键是弄清大脑信息存储载体和大脑信息编码方式这两个最基本的课题,这可能成为脑神经元学说与神经离子通道之后,神经科学的新突破口,使脑信息加工的研究建立在客观的定量基础之上。

人工神经网络,亦即神经计算机(Neurocomputer)的飞速发展,给生物神经网络的研究,带来了新的冲击和希望。神经计算机和目前的顺序执行程序指令的Von Neumann式计算机不同,它是由大规模的人工神经元以突触互相连接组成的网络。由于采用大规模的并行处理机制而具有极高的运算速度,并具有高度的容错性,即使有一种神经元损坏,也不致影响整个神经网络的工作。特别是通过学习,可以动态调整神经元突触的连接强度以实现联想记忆和决策推理等高级智能活动。目前神经计算机发展速度很快,不仅有各种类型的电子神经计算机,而且还有光学神经计算机(Optical Neurocomputer),以进一步提高运算速度。但是,现在的人工神经网络,只是生物神经网络的十分简化的模型,它仅仅模拟神经突触的权重调整与添加以及神经元的阈值性质,还没有以EPSP和IPSP的相互作用历程去分析网络的动力学特性。也没有研究突触与突触的相互作用,不同神经速度与各类受体之间的相互作用,不同离子通道之间的相互作用,神经调节(Neuromodulator)与神经速度之间的相互作用等。至于从分子神经生物学的水平来研究基因与生物神经网络的信息加工与存储的关系问题,更没有涉及。我们认为将人工神经网络研究的新理论、新方法,结合生物神经网络的特点,对脑功能进行深入研究,将加深对脑智能活动规律性的认识,可望取得新的突破。同时,对人工智能科学的发展以及设计智能度更高的神经计算机,亦有重要意义。智能工程学的巨大进展,将大大推进社会生产力的发展。

由于生物神经网络的极端复杂性,目前尚缺乏十分有效的研究方法,所以难度很大。因此选择合理的生物神经网络作为研究对象,进行点阵式的组合多端输入与多端输出的记录方法,结合电子计算机的分析技术,对生物神经网络的活动规律,进行深入的分析,并应用电子元件与计算机软件,对其动力学特性进行模拟研究时深入了解生物神经网络的特殊活动规律,具有重大意义。

学习与记忆是人类取得与存储知识的重要智能活动。正电子断层PET的实验证明,大脑海马是学习与记忆的关键部位。海马的神经元网络比大脑其他部位神经网络简单,神经元的种类较少,而且呈规则的六角点阵(Hex)排列,并具有十分丰富的侧支回路联系,这种结构如Hopfield的神经元网络模型,十分相似。我们认为,选择海马神经元网络作为生物神经网络的代表进行重点研究是适宜的。海马神经元树突上的突触,呈规则的功能组合排列。在CA3区主干树突的基部,有许多来自前纹回的苔状纤维突触集群,每一突触集群可具有十多个突触。其神经速度为谷氨酸,是兴奋性的突触,由于突触后膜含有电压与化学门控的NMDA受体,可以对不同来源的输入信息加以整合,出现长程增强效应,使突触的传递增强并能维持较长的时间,这可能是记忆的物理基础。苔状纤维突触集群只见于海马和小脑,是一种特殊的结构,我们认为很可能是神经信息存储载体以存储长期记忆(海马)和技巧记忆(小脑)。苔状纤维突触集群中的突触与突触的相互作用,是高度的层次结构,它可进一步扩大信息存储容量,进行更复杂的非线性运算,实现更复杂的智能。主干树突的中断,是来自侧纹回的传入纤维。其神经速度为乙酰胆碱。海马与侧纹的节律性活动,对记忆信息的增强与巩固,起重要作用。我们应用乙酰胆碱受体的拮抗剂东莨菪碱作用于小鼠,发现对小鼠学习过程影响不大,但记忆不易巩固,遗忘速率增加,这一结果与预期相合。树突的上树突受来自内嗅区的普通纤维,是海马信息的传入通路,其神经速度为谷氨酸,产生EPSP。海马神经元的基树突(起始层)接受内嗅和对侧海马不同部位来的联络纤维,形成复杂的神经网络回路。根据我们的观察,90%的神经元胞体接受来自内嗅细胞的抑制性突触,其神经速度为GABA。兴奋性神经元的数目之比约为30:1。我们分析,这一比值可能与信息编码的字节长有关。在神经计算机中,输入信息可以用一位空间和时间的综合编码,代表不同的事件。设每字节数为b,输入神经元的数目为m,编码的字节数为n,则第j个事件 $S_j^i$ 可以用下列矩阵表示:

$$S_j^i = \begin{bmatrix} X_{1k}^1 & 1 \\ X_{1k}^2 & 1 \\ \vdots & \vdots \\ X_{jk}^1 & 1 \\ X_{jk}^2 & 1 \\ \vdots & \vdots \\ X_{jk}^m & 1 \end{bmatrix} \quad j=1, 2, \dots, b; i=1, 2, \dots, m; k=1, 2, \dots, n.$$

$X_{jk}^i$  为第j个事件第i个输入神经元在第k步时的分量,可取0或1位。当 $n=1$ 时,只有空间编码,此时,时空编码矩阵即简化为空间编码向量。为了验证在生物神经网络中的编码方式,可以采用海马与脑切片或海马神经元定位培养组成的接触式网络,用点阵式集成电路电刺激一定时空编码进行学习训练,记录其稳定的特征输出。如果对不同编码样本能具有某种分类的特征输出,则可以初步判定生物神经网络输入的编码特征。至于脑内记忆信息编码方式及其表示,可能更为复杂。根据神经计算机信息存储的模式,不同的记忆事件存储在不同突触连接强度的格局之中。Hopfield提出,根据突触连接强度和神经元的输出与阈值,可计算出其能量函数分布图,不同记忆事件即存储于能量和神经元小值区域内。提示输入后,即自动进入相应的小值,从而将记忆内容读出。在生物神经网络中,不可能测得每个突触的连接强度,只能用同样的方法,证明在学习过程中,突触连接强度出现变化时,突触小池的数量增多。也有人证实,在长程增强效应时突触后膜的厚度增加。人们认为,如能找到在长程增强中突触内神经速度受体数目增加的证据,则可证实突触连接强度增加的结果。



的基础,进行精确的判定。由于突触递质强度的变化,不仅决定于神经递质与其受体的相互作用,离子通道开放数量的变化和突触后电位幅值的相应改变,同时神经递质度受神经调质的调节作用亦要给予足够的重视。少量神经调质的释放,可以促进神经递质的快速释放,对突触递质强度的变化起放大与调节作用。因此对神经调质的合成、释放与作用机理,也要进行深入的研究。此外,已经知道钙离子的通道的开放,使细胞内钙离子的数目增多,不仅可以促进神经递质的释放,而且可以引发一系列的生化反应,使蛋白质的合成和一些基因的表达。所以也有可能由于受体基因的表达增强,使受体蛋白的数目增加,从而增强突触的递质强度。因此一些因素的学习记忆机制,从输入刺激时空编码,各类神经调质与神经递质的释放,不同神经递质与受体的结合,钙离子通道与兴奋性抑制性通道的开放,EPSP或IPSP的产生及其相互作用,神经递质突触递质强度的变化,钙离子激活的系列生化反应和基因表达强度的变化,受体蛋白合成数量的变化以及整体神经网络格局的变化等,对这一系列的生物物理与生物化学过程,都需要进行深入的研究,才能逐步揭示脑功能活动的机理。在进行系列机制研究的同时,应对所得结果进行归纳,用电子的或电子计算机软件模拟真实的生物神经网络的动态过程。我们曾经推导出多个突触后电位的迭加方程为:

$$P(t) = \sum (A_i \exp(-k_1(t-t_0)) - \exp(-k_2(t-t_0))) R(t_0, L)$$

长程增强效应突触递质强度变化的动力学方程为:

$$dQ/dt = a n_1 u_1 - m Q (1 - Q/Q_m) / t$$

对于神经调质与突触递质强度与神经元输出的关系,可用以下方程描述:

$$Y_j(t) = \sum C_j A_j(t) P_j(t) + u_j(t) - \theta_j(t)$$

我们还用电学人工神经网络突触后电位叠加过程进行了模拟以及用晶体管电路模拟长程增强效应中突触递质强度变化的动力学过程,取得了与生物神经网络十分相似的结果。目前生命科学研究的飞速发展正向着最基本的(分子神经生物学)和最复杂的(脑功能活动原理)的两极发展。可以预期,将人工神经网络和生物神经网络结合起来进行综合研究,必能大大推进人工智能与人工智能学科研究的发展。

(国家自然科学基金资助项目。)

## 生物流变学进展

王公瑞 吴云鹤

(重庆大学)

**摘要** 生物流变学是一门新兴的交叉学科,本文概述了近年来国际上在本门学科的重要进展,血液流变学是量活跃的分支之一,对神经生物流变学、粘液的流变性质、分子水平的生物流变学研究动态都作了介绍。

1948年在第一届国际流变学会议上, A. L. Capillary 创造出生物流变学“*Biorheology*”这一名词。40多年过去了,生物流变学已发展成为一门完整的交叉学科,成立了有几十个会员国参加的国际生物流变学学会并出版了“*Biorheology*”国际刊物,每三年定期召开国际性的学术会议。直至1989年已召开了第七届国际生物流变学会议。

我国的生物流变学是近十多年来发展起来的,1979年10月冯元楨教授回国讲学,播下了生物力学和生物流变学的种子,1980年在中国生物物理学会下,成立了生物流变学专门委员会,在中国生物医学工程学会和中国力学学会下设了生物力学专业委员会。十多年来我国在血液流变学基础理论与临床应用、细胞流变特性、肝细胞流变学、生物软组织力学、骨及其力学等各个方面都展开了实验与理论研究,形成了一支强大的研究队伍,培养了一批研究人材,在第七届国际生物流变学会上我国提供论文17篇,居第三战,在国际上有一定影响。

在生物流变学的研究中,血液和血管流变学为主题的研究最为广泛,最为深入,与基础医学和临床医学的关系也最为密切,因而形成该学科的分支学科“血液流变学”。促进血液流变学发展的动力是临床的需要,尤其是人们试图寻找一种(或一系列)能够预测心脑血管血栓性发生的血液流变学指标,而血液流变学之所以成为临床医学界所重视,又是因为血液的流变性质是血液各组成元本身生化、物理性质及它们之间的相互作用的一种宏观反映,这种宏观特性,既可能由于某些宏观统计平均的本质而反映特殊性质,也可能因为它涉及了各组成元之间的相互作用而变得更加复杂,能反映出原组成元分析所不能显示的一些细微的变化,前者使得血液流变学的研究具有普遍的应用意义,后者则使得人们觉得有必要寻找一些特殊性的血液流变学指标,而用于某些疾病的诊断。

血液流变学包括三个层次:血液的宏观流变性质;血细胞(红细胞、白细胞及血小板)的流变性质;分子水平(尤其是多种血浆成份)的流变学问题<sup>[1]</sup>。

血液宏观流变性质的进展主要表现在:血液粘度和血浆粘度测量技术已开始应用于临床,对急性心肌梗塞、高血压、脑梗塞、动脉硬化、糖尿病等疾病都反映出血液粘度的变化。在粘度测量中已重视到规范化问题,国际血液学标准化委员会提出了血液粘度测定的标准化建议<sup>[2]</sup>,对采血、抗凝剂、采血后血样的处理、粘度计的性能、测定温度、测定方式及结果的分析等都作了详细的规定。我国也已开始讨论规范化的问题。

红细胞流变学是近几年来发展最快的一个领域,红细胞的变形由于与微循环的关系密切而倍受重视,在观测方法、物理生理研究及药物防治方面都有迅速的进展。按照国际血液学标准化委员会的建议<sup>[2]</sup>,红细胞变形的测定方法可归为两大类,即在较大容积而使红细胞经受剪切的方法(粘度测定法、激光衍射法),迫使红细胞通过狭窄通道的方法(流过法、微吸管法)流过法使用的仪器有两种:(1)在恒定流速下,测定红细胞悬浮液通过狭缝时的压差改变;(2)