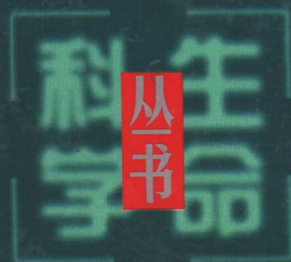


主编

郝柏林

刘寄星



上海科学技术出版社

# 理论物理与生命科学

生命科学丛书

# 理论物理与生命科学

郝柏林 刘寄星 主编

上海科学技术出版社

丛书策划：濮紫兰

生命科学丛书

理论物理与生命科学

郝柏林 刘寄星 主编

上海科学技术出版社出版、发行

(上海瑞金二路 450 号 邮政编码 200020)

新华书店 上海发行所经销

商务印书馆 上海印刷股份有限公司印刷

开本 787×1092 小 1/16 印张 19 插页 4 字数 281 000

1997 年 12 月第 1 版 1999 年 11 月第 2 次印刷

印数 1 201—2 200

ISBN 7-5323-4398-7/Q·65

定价：30.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题，  
请向本社出版科联系调换

## 《生命科学丛书》序

本世纪 50 年代 DNA 双螺旋结构的发现,以及随后遗传信息传递的中心法则的确定、重组 DNA 技术的建立,分子生物学和遗传学的概念和技术已渗透到生命科学的各个分支学科中,生命科学与物理学、化学、数学的交叉渗透,计算机和大量新技术的广泛应用,已使当代生命科学的面貌发生了根本性的变化。科学家预言,21 世纪将是生命科学的世纪。

生命科学的研究对象是形形色色的生物体及其复杂的生命活动的规律。与生物的多样性一样,生命科学的分支学科也是多种多样的。有根据研究的生物对象区分的,如植物学、动物学、微生物学、病毒学等;也有按研究的生命活动过程或层次区分的,如分子生物学、生物化学、细胞生物学、遗传学、发育生物学、生理学、形态学、生态学等。当代生命科学的特点是:由于学科交叉的结果,生命科学的发展极为迅速,传统的学科界限正在逐渐消失,而新的分支学科或生长点又在不断产生,如由于人类基因组和其他生物基因组研究而产生的基因组学,由利用分子生物学手段研究生物系统和进化而产生的分子系统学等。同时,生命科学又与人类的日常生活密切相关,它直接关系到人类自身及其生存环境的维护,如人口控制、疾病的预防和治疗、农产品的生产、生物多样性和环境的保护等。由于生命科学是当代医学和农学的重要基础,在很多研究领域,基础研究和应用研究之间的距离正在缩短。特别是分子生物学的发展,以重组 DNA 技术为代表的生物工程的兴起,已为近代生物医药产业的发展、重大疾病的预防和治疗、农作物的改良及病虫害防治的研究和实践注入了新的动力,提供了一系列新的技术。在这些领域中不断传来令人振奋的消息。

至今,有科学记载的生物已有 170 多万种,最保守的估计全球也有 500 万~1 000 万种生物。地球上有不少地方特别是热带地区,还没有作过系统的调查研究,因此地球上物种的数目也可能远远超过此数。系统进化的研究,生物多样性的研究,将为人们认识生物演化的历史进程,生物多

样性的保护,以及自然资源的合理开发和利用,提供扎实的科学基础。

为了反映当代生命科学的研究进展及其在社会经济发展中的作用和影响,并展现我国科学家所取得的研究成果,上海科学技术出版社就生命科学中的若干专题,聘请有关专家学者编著这套《生命科学丛书》,力求从一个个侧面,向不同层次的读者介绍有关的生物学知识,及其实际应用的现况或潜力,并以此促进社会各界更好地关心和支持我国生命科学的发展,吸引更多的青年人投身到生命科学及其相关的研究行列中来,在中华大地上为发展我国的生命科学及生物工程作出贡献。让我们面对新世纪的曙光,迎接生命科学世纪的到来。

**许智宏**

(《生命科学丛书》主编)

1997年7月

谨以本书献给

彭桓武教授八十华诞！

## 撰稿人名单

(以所撰文稿出现先后排序)

- |      |                                                                           |
|------|---------------------------------------------------------------------------|
| 邹承鲁  | 中国科学院生物物理研究所, 中科院院士(北京 100101)                                            |
| 郝柏林  | 中国科学院理论物理研究所, 中科院院士(北京 100080)                                            |
| 徐京华  | 中国科学院上海生物化学研究所(上海 200031)                                                 |
| 阎隆飞  | 北京农业大学, 中科院院士(北京 100094)                                                  |
| 彭征宇  | Whitehead Institute for Biomedical Research, MIT, Cambridge, MA02142, USA |
| 郑 强  | Division of Structural Biology, Scios Nova Inc., Sunnyvale, CA94086, USA  |
| 陈润生  | 中国科学院生物物理研究所(北京 100101)                                                   |
| 施蕴渝  | 中国科学技术大学生物系(合肥 230026)                                                    |
| 陈凯先  | 中国科学院上海药物研究所(上海 200031)                                                   |
| 蒋华良  | 中国科学院上海药物研究所(上海 200031)                                                   |
| 唐 赟  | 中国科学院上海药物研究所(上海 200031)                                                   |
| 丁达夫  | 中国科学院上海生物化学研究所(上海 200031)                                                 |
| 汤海旭  | 中国科学院上海生物化学研究所(上海 200031)                                                 |
| 张保红  | 中国科学院上海生物化学研究所(上海 200031)                                                 |
| 陈 洁  | 中国科学院上海生物化学研究所(上海 200031)                                                 |
| 孙之荣  | 清华大学生物系(北京 100084)                                                        |
| 张春霆  | 天津大学物理系, 中科院院士(天津 300072)                                                 |
| 罗辽复  | 内蒙古大学物理系(呼和浩特 010021)                                                     |
| 彭守礼  | 云南大学物理系(昆明 650091)                                                        |
| 刘次全  | 云南大学现代生物研究中心(昆明 650091)                                                   |
| 谢惠民  | 苏州大学数学系(苏州 215006)                                                        |
| 林克椿  | 北京医科大学生物物理系(北京 100083)                                                    |
| 欧阳钟灿 | 中国科学院理论物理研究所(北京 100080)                                                   |
| 刘寄星  | 中国科学院理论物理研究所(北京 100080)                                                   |
| 郑伟谋  | 中国科学院理论物理研究所(北京 100080)                                                   |

|     |                                 |
|-----|---------------------------------|
| 漆安慎 | 北京师范大学物理系(北京 100875)            |
| 曲 直 | 中国医科大学生物物理教研室(沈阳 110001)        |
| 张广才 | 中国医科大学生物物理教研室(沈阳 110001)        |
| 卓益忠 | 原子能科学研究院核物理研究所(北京 102413)       |
| 包景东 | 北京气象学院(北京 100081)               |
| 吴锡真 | 原子能科学研究院核物理研究所(北京 102413)       |
| 彭桓武 | 中国科学院理论物理研究所,中科院院士(北京 100080)   |
| 黄祖洽 | 北京师范大学低能核物理研究所,中科院院士(北京 100875) |



# 前 言

物理科学和生命科学的相互作用由来已久。从两门科学发展的历史来看,电学与电生理学几乎是同时诞生的(C. A. de Coulomb, 1785; L. Galvani, 1791)。生物学为物理学启示了能量守恒定律,物理学则向生物学提供了从显微镜、X 光、示踪原子、中子衍射、核磁共振、同步辐射,一直到扫描隧道显微镜等各种研究手段。然而,只有到了把生命过程和生命物质作为真正的物理对象加以研究之时,理论物理的思维方法和数学工具才会在生物科学研究中发挥更大作用。现在,生命科学积累的大量事实和数据,以及物理科学在研究复杂系统方面取得的长足进展,已经把物理学和生命科学密切结合的任务提上了日程。有理由相信,两门科学在新基础之上的进一步结合,必将为这两门科学本身乃至整个自然科学的发展,带来前所未有的崭新局面。

为了积极推动这一结合的进行,即一方面促进我国部分理论物理工作者向生命科学领域作战略进军,另一方面促进生物学工作者与物理学工作者增加交流,1995 年 9 月 28 日至 30 日在北京香山举行了以理论物理与生命科学的结合为主题的学术讨论会(第 40 次香山会议)。来自国内及海外的 18 个科研机构 and 高等院校的 32 位学者,其中包括 6 位中国科学院院士,就理论物理与生命科学结合中的问题开展了讨论,并就蛋白质与生物大分子、基因序列、生物膜和生物数学模型 4 个具体专题进行了交流。

本书是从与会学者在会议上的专题报告和若干书面发言中加以选择,并约请作者撰稿,汇集而成的。全书共分 5 章,分别从生物学家和理论物理学家的角度阐述理论物理与生命科学相结合的重要性和可能性,讨论了蛋白质和生物大分子、基因序列、生物膜蛋白和生物膜模型、肿瘤生长、心脑血管可激媒质和分子马达等重要问题。应当指出,本书所包含的内容,除少量综述和介绍性内容外,多数章节都是撰稿人近年来在理论物理学

与生命科学相结合的研究中,所取得的创造性成果。我们希望本书的出版,对理论物理学工作者和生物学工作者加强相互交流有所裨益,也能为有志投身生命科学研究的物理学工作者提供一本反映研究前沿动态的参考资料。

第40次香山会议召开时,适逢多年来热情倡导物理科学与生命科学结合的彭桓武院士80华诞,会议特邀黄祖洽院士就彭先生对我国科学和教育事业的贡献作了专题发言。为了表达对彭先生促进物理学与生命科学结合所作特殊贡献的感谢并介绍他的学术观点,征得《科学》杂志编辑部同意,我们将彭先生已发表于《科学》杂志的“八十自述”一文,连同黄祖洽先生的讲话一起,作为附录收入本书,以飨读者。

最后,我们要感谢上海科学技术出版社把本书收入该社的生命科学丛书出版。借本书出版之机,我们感谢香山会议委员会的支持,感谢中国科学院物理研究所胡占宁博士在本书组稿过程中所付出的大量劳动。

**郝柏林 刘寄星**

1997年7月31日于北京西三旗

# 目 录

《生命科学丛书》序

前言

|                                           |            |
|-------------------------------------------|------------|
| <b>第 1 章 概论</b> .....                     | <b>1</b>   |
| § 1.1 生物学走向 21 世纪.....                    | 1          |
| § 1.2 关于理论物理与理论生命科学的一些思考.....             | 14         |
| § 1.3 复杂性与生命现象.....                       | 19         |
| <b>第 2 章 蛋白质与生物大分子</b> .....              | <b>28</b>  |
| § 2.1 蛋白质分子运动.....                        | 28         |
| § 2.2 蛋白质中的自折叠单元.....                     | 35         |
| § 2.3 分子模拟计算中的理论物理学问题.....                | 40         |
| § 2.4 生物大分子结构的理论分析与模拟.....                | 45         |
| § 2.5 生物分子的计算机模拟和结构、动力学、热力学.....          | 61         |
| § 2.6 复杂生物体系的理论计算和药物设计.....               | 69         |
| § 2.7 同源蛋白质三级结构的预测 .....                  | 119        |
| § 2.8 蛋白质结构层次中的超二级结构 .....                | 148        |
| <b>第 3 章 基因序列</b> .....                   | <b>154</b> |
| § 3.1 DNA 序列的几何学理论及其生物学意义.....            | 154        |
| § 3.2 密码—序列—构象—动力学：一条可能的理论生物学路<br>线 ..... | 169        |
| § 3.3 RNA 结构的语言与代数拓扑特征.....               | 174        |
| § 3.4 基因组序列的大尺度同源分析 .....                 | 190        |
| § 3.5 符号序列的复杂性刻画 .....                    | 200        |

|                                 |            |
|---------------------------------|------------|
| <b>第 4 章 生物膜</b> .....          | <b>209</b> |
| § 4.1 膜蛋白 .....                 | 209        |
| § 4.2 生物膜液晶模型 .....             | 215        |
| § 4.3 轴对称类脂双层膜泡形状方程 .....       | 223        |
| <b>第 5 章 生物数学模型</b> .....       | <b>236</b> |
| § 5.1 免疫和肿瘤生长的非线性研究 .....       | 236        |
| § 5.2 心脑可激媒质非线性电动力学 .....       | 245        |
| § 5.3 分子马达——噪声驱动定向运动的一个模型 ..... | 257        |
| <b>附录</b> .....                 | <b>267</b> |
| 生物凝聚态.....                      | 267        |
| 八十自述.....                       | 269        |
| 彭桓武先生科研教育工作 60 年 .....          | 280        |
| 彭桓武先生著作目录.....                  | 286        |

# 第 1 章 概 论

## § 1.1 生物学走向 21 世纪

生物学在 20 世纪取得了巨大的进展。数理科学广泛而又深刻地渗入到生物学中,全面地改变了生物学的面貌,开辟了在分子水平研究生命现象的新学科——分子生物学。分子生物学的研究涉及生命现象最本质的内容,把在各个层次的生命活动有机地联系起来,在新的高度上揭示生命的奥秘。分子生物学渗入生物学每一个分支的结果,全面地推动了生物学的发展。细胞生物学和神经生物学已相继进入分子水平,成为生物学领域内新的主要生长点。但它们已经不是原来的经典学科,而是以分子水平研究为基础的、面貌全新的现代细胞生物学和现代神经生物学。即使最古老的生物分类和进化学,也因为分享了分子生物学的成果而焕发青春。

生物学研究进入分子水平,才得以从本质上去探讨生命活动的规律,因此分子生物学成为当代生命科学基础研究中的前沿,开辟了现代生物学的全新局面。另一方面,它又使生物学以空前主动的势态,对人类物质生产和社会生活产生重大影响。1973 年重组 DNA 获得成功,开创了基因工程。以此为基础,生物技术作为前途远大的高技术产业在世界范围兴起,生物工程将成为现代化的大工业。与此同时,它还极大地推动了医学和农业科学的实践,在这些领域中正展示出广阔的应用前景。它必将又一次引起人类社会和经济生活的革命。

分子生物学的兴起改变了生物学的面貌。

### 1.1.1 组成生物体的基本物质

分子生物学的兴起首先建立在对组成生物体的基本物质的认识上。构成生物体的物质种类很多,但其中最重要的是蛋白质和核酸。

蛋白质是生命活动的主要承担者,一切生命活动无不与蛋白质有关。新陈代谢是生命活动的主要特征,而构成新陈代谢的所有化学变化都是

在酶的催化下进行的。除最近发现的极少数具有催化功能的核糖核酸外,其他的酶都是蛋白质。生长,运动,呼吸,免疫,消化,光合作用,以及对外界环境变化的感觉并作出必要的反应等,都必须依靠蛋白质来实现。虽然遗传信息的携带者是核酸,但遗传信息的传递和表达不仅仍然是在酶的催化之下,而且也是在蛋白质的调节控制下进行的。

几乎所有的蛋白质都是由 20 种氨基酸以肽键连接而成的。蛋白质中氨基酸的排列顺序称为蛋白质的一级结构。如果你怀疑丰富多采的生命世界怎么可能由仅仅 20 种氨基酸构成的蛋白质所体现,那么一个简单的计算可以回答这个问题。一个仅含有 100 个氨基酸的蛋白质几乎是最小的蛋白质了。但是,在这样的一个小蛋白质中 20 种氨基酸的排列有  $20^{100}$  或  $10^{130}$  种不同的方式。也就是说,可以构成  $10^{130}$  种不同的蛋白质,这是一个巨大的天文数字。即使每一种蛋白质只有一个分子,它的总重量也将达到  $10^{100}$  吨,这个重量是地球重量的  $10^{78}$  倍,是太阳系总重量的  $10^{72}$  倍。不但在地球上生命进化的 40 亿年过程中所有的蛋白质不会超过这个重量,再过 40 亿年也不会超过这个重量。何况这还只不过是考虑了最小的蛋白质而已!

每一个蛋白质都有它自己特定的氨基酸序列和特定的空间结构。50 年代中期,胰岛素分子的氨基酸序列及二硫键连接方式的阐明是蛋白质一级结构测定的开始。40 年来,氨基酸序列被测定的蛋白质已有数千个。蛋白质分子除有以氨基酸组成的并有一定顺序的肽链结构外,还具有肽链在空间的卷曲折叠而形成的三维空间结构。第一个被测定空间结构的蛋白质是肌红蛋白。只有处在这种特定的三维结构中的蛋白质分子才是能够发挥生物功能的活性蛋白质。因此,即使肽链的氨基酸序列不变,只要空间结构被破坏,也会导致蛋白质功能的丧失。蛋白质在肽链保持完整的情况下空间结构的破坏称为蛋白质的变性,这一概念是我国科学家吴宪在 30 年代初根据他在国内的工作首先提出来的,长期以来已被国际上广泛接受。

蛋白质晶体 X 射线衍射仍然是蛋白质空间结构测定的主要方法。已经确定空间结构并存入数据库的蛋白质已达 1 000 个以上,但是这些一级结构和空间结构被测定的蛋白质,只不过是自然界数以百万计的蛋白质中的一个微不足道的部分。在结构研究领域内,近 20 年来发展起来的

二维核磁共振方法已经显示了它对蛋白质在溶液中的空间结构和运动状态方面研究的优势,现已测出了上百个较小蛋白质的结构,也许会在不久的将来为生物大分子空间结构测定带来又一次突破。

结构与功能关系的研究一直是蛋白质研究的核心问题之一。过去最常用的方法是用化学方法修饰蛋白质的侧链基团,以观察对蛋白质生物活性的影响。现在,体外基因突变技术,特别是定点突变的发明,可以任意改变蛋白质分子中的氨基酸残基,并观察其对生物功能的影响。另一个重要的问题是蛋白质空间结构与其生物活性的关系。我们新近的研究结果指出,空间结构对酶的功能至关重要,即使极其细微的扰乱,也会导致酶活力的丧失。但是,蛋白质分子并不是一个刚性分子,它的空间结构在一定程度上是在不断运动之中,即使在晶体状态下运动也不停止。实际上,蛋白质的功能不仅与分子结构本身密切相关,而且必须依赖于结构的这种运动性能。酶分子活性部位的一定程度的柔性,亦即可运动性,正是酶充分发挥其催化功能所必需的。

核酸是遗传信息的承担者,其分子是由许许多多核苷酸相连接的长链。每一个核苷酸包含碱基、核糖和磷酸三部分。根据核糖结构的不同,核酸分为两类,含核糖的和含脱氧核糖的核酸,它们分别称为核糖核酸(RNA)和脱氧核糖核酸(DNA)。虽然碱基种类较多,但DNA和RNA都分别各含四种碱基,构成四种核苷酸。在DNA分子中的碱基是腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶和胞嘧啶。RNA分子中的碱基除以尿嘧啶代替胸腺嘧啶外,其他的与DNA中的完全相同。DNA以双股核苷酸链形式存在,在双链之间存在着根据其碱基性质严格的两两配对关系:脱氧腺苷酸和脱氧胸苷酸配对,脱氧鸟苷酸和脱氧胞苷酸配对。复制时双链解离,各以单链为模板,按照上述配对原则,合成一条新的单链,这样就生成了和原来完全相同的两个双股DNA分子。绝大多数生物体的遗传信息存在于DNA分子之中,DNA的复制构成了遗传的分子基础。这一复制过程是极为可靠的,发生错误的可能性虽然仅为一万亿分之一,但还是可能会发生的。如果DNA的复制是绝对可靠,绝对没有任何错误,那么生物体的突变就只能靠外界因素才能引起,生物的进化和生物界的面貌也就不是今天的样子了。

RNA分子也可以与DNA分子配对,只是以尿嘧啶代替胸腺嘧啶与

腺嘌呤配对。这样,以 DNA 为模板,就可以合成出与其结构完全对应的 RNA 分子,这种 RNA 分子也就具有了从 DNA 来的遗传信息,称为信使 RNA。但是作为生命活动承担者的蛋白质怎样接受遗传信息呢?它的结构与核酸完全没有相似之处。后来人们发现,在核酸中的核苷酸序列与蛋白质中的氨基酸序列之间,存在着以三个特定顺序的核苷酸与一个氨基酸相对应的关系,这就是遗传的三联密码。根据这个密码,就可以从具有特定核苷酸序列的核酸中合成出有特定氨基酸序列的蛋白质。

50 年代 X 射线衍射 DNA 分子双股螺旋结构的测定,是分子生物学发展史上的一个里程碑。此后虽然又发现了 DNA 分子中有不同类型的双股及三股螺旋结构,但是核酸分子的主要生物功能仍然是由特定的双股螺旋承担,其他结构的功能目前还不太清楚。核酸的序列测定也是分子生物学中的一大突破,并且取得了极大的进展。全自动序列测定仪的出现和不断改进,不仅已使蛋白质氨基酸序列的测定逐渐被它的编码 DNA 的序列测定来代替,而且使人类基因组 DNA 全序列的测定得以提上日程,并引起全世界科学界的巨大兴趣及争议。人类基因组含有 30 亿个碱基对,它的全测定,从现在的技术发展速度来看,大约需要 10~15 年时间,投资 30 亿美元,这是生物学领域中的第一项所谓大科学。全部完成后,如果印成书,以每页 3 000 个印刷符号计,会有 100 万页,这将远远超过现有的任何一部百科全书的篇幅。美国已在国立健康研究院建立了专门的组织并着手进行,其他国家的科学界对此也极为关注。支持者认为,这一宏伟计划的完成将使我们能从根本上掌握人体所有生命活动的遗传信息,因此可以对现在还不能控制的各种危及人类生命的常见病、遗传病及癌症找到根本的解决办法。反对者则认为,人体基因组中大部分 DNA 序列不编码任何蛋白质,其功能还不清楚,集中大量资金解决其全序列未必能达到期望的宏伟目标,并势必影响其他急需科学项目的投资。再者,这项工作较多的是需要工作量的积累,看不出可以全面推动和促进生物学发展的前途,因此在基础研究和实际应用两方面,似乎都将是得不偿失的。

### 1.1.2 生命活动的基本规律

遗传信息由 DNA 到 RNA 再到蛋白质的过程是分子生物学的研究的核心,通常称之为中心法则。由于两者都是由四种核苷酸(字母)组成,好



像是同一种文字的两种写法,由 DNA 到 RNA 的过程称为转录。而 RNA 到蛋白质的过程,由于两者分别由不同的字母构成(核苷酸与氨基酸),好像是两种文字,因此被称为翻译。后来发现有一些病毒的遗传信息是由 RNA 携带的,在这些病毒的复制过程中,信息由 RNA 传给 DNA,这一过程称为反转录,但这不过是极少数特例,并不影响分子生物学中心法则的普遍性。

经过多年的研究,遗传信息由 DNA 到 RNA 再到多肽链的合成过程已经基本清楚。现在的问题是,这一过程是怎样得到调节控制的。这不但是细胞发育分化的基础,也和生物体与各种环境因素的相互作用有密切关系。现在看来,调节主要发生在转录阶段,通过某些特定蛋白质与 DNA 的结合,从而控制信使 RNA 的合成。另一个问题是,蛋白质分子除一定的氨基酸顺序外,还必须有一定的空间结构才能体现生物功能。因此,怎样以一定氨基酸顺序排列的多肽链生成有一定空间结构的蛋白质,也是分子生物学中心法则目前还没有完全解决的问题。遗传信息传递的调节控制和新生肽链的折叠是目前分子生物学研究中的两个核心问题。当前,通过遗传工程或蛋白质工程得到多肽链的表达已经不会有根本上的障碍,通常遇到的困难是所得到的多肽链不能自己折叠卷曲生成有一定空间结构并具有完整生物功能的蛋白质,因此这两个问题的研究也有很大的实际应用价值。

近年来一个出人意外的发现,是某些 RNA 具有转换酶或水解酶的活性,可以把 DNA 的转录产物加工为成熟的信使 RNA。虽然 RNA 的催化活力远比一般的酶低,并且这一发现也并不影响分子生物学发展的主流,但是由于蛋白质的合成依赖于核酸的编码,而核酸的合成又依赖于酶(蛋白质)的催化,因此在生命起源问题上,长期存在着先有核酸还是先有蛋白质的疑问。RNA 既能携带遗传信息又具有酶活性的发现,为 RNA 或某些类似 RNA 的分子在生命起源过程中最先出现,而 DNA、蛋白质和酶都是 RNA 进化产物的假说,提供了有力的证据。

膜结构是生物体的基本结构之一。除细胞的外周膜之外,细胞内还有多种功能各不相同的膜结构。膜主要由磷脂和蛋白质组成,对于代谢活动旺盛的膜,如线粒体膜,蛋白质是主要成分;相反,如神经细胞的外周膜,则以磷脂为主要成分。由于磷脂是以甘油、脂肪酸酯和磷酸酯组成,因此