

现代生命科学向化学提出的理论问题

THEORETICAL PROBLEMS POSED BY MODERN LIFE SCIENCE TO CHEMISTRY

王 夔

近年来对生命科学表现的极大兴趣与其说是由于它表现了巨大的应用潜力,不如说是由两个基本趋势造成的。一是人类从认识自然,模仿自然,发展到了改造自然。一则是人类对自然(和自身)的认识与改造从整体水平、器官水平、细胞水平已发展到了分子水平,以致在生命科学和分子科学领域中,最富有魅力的课题就是在分子水平认识和改造自然了。作为分子科学的核心,化学在这方面的意义当然是巨大的,但是生物学家和化学家未必都能充分估计这两个学科相互激发、共同发展的重大意义。

多年来,人们认为,在研究生命科学时,化学只是提供材料和方法。其后才逐渐意识到对生命过程做分子水平的研究时,可以把化学(及其他自然科学)理论和方法移植过来,并且用对生命现象观察研究的结果去丰富和提高它,使它成为生命科学的理论和方法。如 L. Pauling 在化学键理论基础上提出蛋白质 α -螺旋结构概念,提出分子病概念;而 R. J. P. Williams 在研究络合物稳定性与结构关系的基础上,提出酶分子张力态(Entatic State)理论。因此,当化学家进入生命科学领域时,他们主要活动和关注的范围除了传统的生物化学和分子生物学之外,还必须重视从生命科学现实问题中抽出化学问题来研究。尽管从任何生命过程中都可以抽出化学本质,建立化学模型(模型化合物和模型系统),再用化学的理论和方法去研究,但是这并不意味着把生命这一高级运动形式还原成许多有关的化学反应的简单加合。从不能产生生物过程的一组化学反

应到构成生物过程的反应组合,这一飞跃是生命过程的本质所在。从历史上看,Wholer 合成尿素否定了生命力论,尽管其后蓬勃发展的合成化学使大多数人认为无论什么生物分子都能人工合成,但生命力论的影子没有消失。直到今年, M. F. Perutz 在 TIBS 上还与 K. Popper 辩论这个问题。问题的核心是生命过程可不可以被“还原”成反应组合。大量事实迫使我们承认生命过程比有关反应的组合的总表现似乎还要多一点什么。至于究竟多的是什么,还原论、目的论等论点在答案中时隐时现。实际上我们是在对生命力论再认识。不过生命的组织者不在于超自然力量,而在于反应的特殊组合方式。

研究这一飞跃需要做多层次的贯穿式研究。必须把微观与宏观研究结合起来,把组分的与系统的研究结合,把分子放在细胞里,把细胞放在组织里,把组织放在器官里,把器官放在人体里去研究。显然,研究生命过程的本质时,正确的指导思想非常重要。现代自然科学理论在认识生命现象的本质上可以发挥提纲挈领的作用。总的来说,生物体是一个系统,一个严格受控的系统。尽管它与环境不断交换能量和物质,也能在远离平衡的情况下建立稳态,而且不断变更其稳态。因此系统论、控制论、非平衡态理论等是目前生命科学大发展的基础。

生命科学正在向化学不断提出质疑和挑战。在研究生命现象中的化学问题时,现有的化学理论、观点和方法已不敷应用。重要的是从生命现象中的分子和原子运动变化规律中总结新的理论,再用来

指导认识生命的科学实践。显然，这些问题的解决和理论的发展一定会反过来引起化学的新突破。

根据目前化学与生命科学结合所做的探讨，下面提出几个基本问题，供读者参考。

生物系统的化学

如果要回答生命过程比起有关化学过程的总和多点什么的话，一个正确但平庸的回答是：它是一个生物反应系统。但是必须进一步说明是什么特点使生物反应系统超越化学反应系统而表现生命现象。如果笼统地分析，生物系统是开放的、隔室化的、受控的……。但是只是这些特点便足以使生命过程启动和进行吗？从化学来看这个问题，总的答案似乎在于反应的组合与配合，但把为数众多的反应构成一个谐合的反应系统，使反应及反应结果在时间和空间里协同动作的又是什么？

反应物的定位和反应的定向

不妨用定向化学 (Vectoral Chemistry) 来概括下列情况的研究：当不同反应物按一定顺序 (或位置) 固定在某种基质中，初始反应物之一从基质的输入端进入而与其基质中各反应物依次作用时的表

现。这是从生物系统中许多这样的事实 (如线粒体内膜的电子传递系统) 中抽出来的一个现实问题。实现化学反应的定位和定向配合要解决一系列化学问题：基质的结构，反应物的定位方式 (基质与反应物的相互作用)，反应物的定位、定顺序的依据，物质和能量的输入、输出、传递的方式等等。这些方面的恰当安排使各反应之间实现热力学和动力学配合，才造成化学反应组合的时空有序性。

但在生物系统中，还有更高层次的定位定向反应系统。在这些系统中生物学干预是重要条件。

在很多情况下，反应的定位定向不是 (至少不完全是) 因为反应物被固定在规定的位置上，而是因为在规定位置的细胞合成或释放规定的物质，所以反应只能在这个位置上发生。例如，骨和牙本质矿物质的形成只能在矿化前沿处形成，因为在那个地方有特定的细胞提供矿物的物质条件。我们之所以不能把损伤的骨和牙再矿化成天衣无缝的连接在一起的矿物质，就是因为我们还不能模拟细胞所能做到的多因素控制，否则我们就可以象拉制单晶那样人工制造或修复硬组织了。

多靶分子生物系统的全息应答和事件顺序

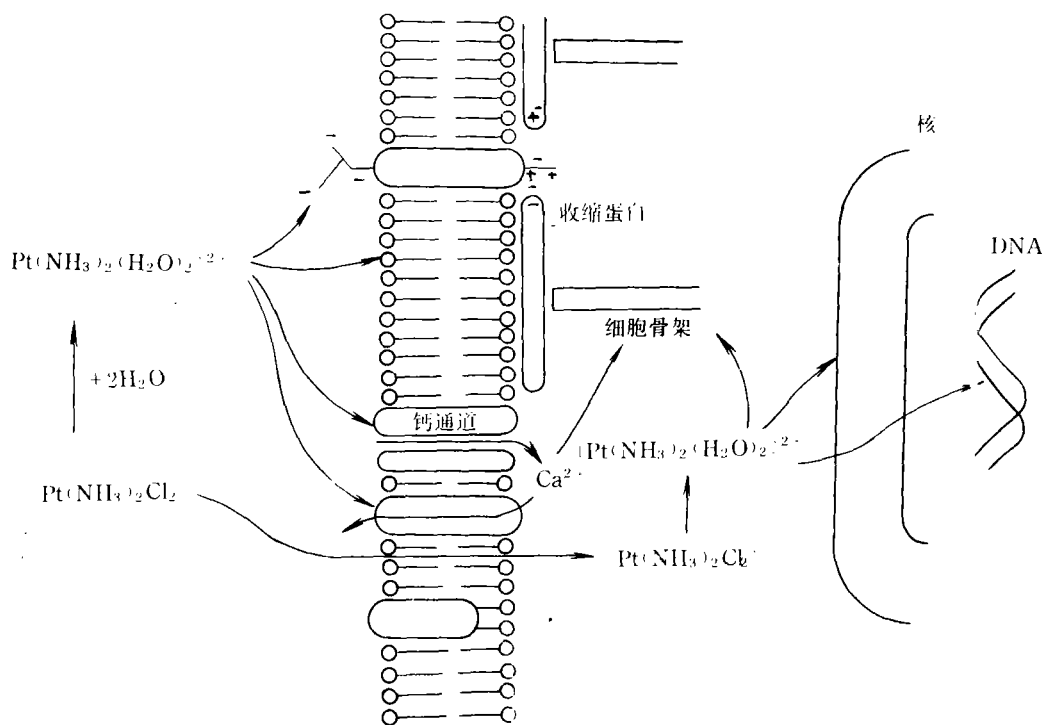


图1 癌细胞对顺铂的应答

一个生物系统 (如一个细胞) 与外来物质相互作用时，这个系统总是含有多种不同的靶分子，发生多种反应。例如，若有一种重金属离子进攻细胞，则组成细胞的蛋白质、核酸、磷脂都可与它作

用。这些反应的组合决定细胞对金属离子的应答。由于在生物系统中的许多反应物是定位的 (或隔室化的)，传质是定向的，所以反应也是定位、定向的。这种反应与反间的组合，使反应的总结果以一

定的“事件”顺序 (Sequence of events) 表现出来。例如, 外源性物质进攻细胞时, 细胞做为一个整体做出全息应答 (holistic response), 而且由表及里出现一系列现象。顺铂 ($[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$) 的抗癌作用一直认为是它的水解产物 ($[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$) 与 DNA 鸟嘌呤碱基结合, 引起 DNA 交联造成。现在开始认识到顺铂进攻细胞时, 可能先作用于膜磷脂及膜蛋白, 引起膜损伤和结构改变。膜的变化可能造成细胞内钙离子浓度增加。增加的钙离子或进入细胞的铂络合物与细胞骨架蛋白作用, 改变它们的构象, 造成细胞骨架损伤。进入细胞的顺铂及其水解产物又去破坏核膜、核蛋白, 最终损伤 DNA。决定事件顺序的显然不只是各反应物的定位位置, 也决定于反应的热力学和动力学性质 (图 1)。

如果把反应放在整体水平去观察, 则我们所研究的基本上是在隔室化的开放系统中的多种化学反应之间的相互关系和总体表现。例如外源性物质进入人体后, 人体所做出的全息应答比在细胞层次观察到的复杂得多。外源性物质在各个器官 (或隔室) 中遇到不同的反应对手, 并且在不同反应条件下发生不同的反应, 形成不同的反应产物, 推动不同的生物效应。于是在不同器官内发生不同的事件, 而且前一隔室中发生的事件会在下一隔室引起另一事件。这些事件构成了人体的总反应——如疾病、衰老或发育、成长。

反应的组合与配合

构成生命过程的化学反应的相互配合是一个非常复杂的问题。即使我们丢掉所有生物过程的参与, 把反应组合只当做由热力学-动力学决定, 也是不易解决的。例如外来有机物在肝脏里经过细胞色素 P450 系统羟基化解毒时, 除正规反应途径外, 还有一条短路。在这条短路中, $\text{Fe}(\text{II})$ -P450 与底物和氧分子配位后, 可以有一少部分因 $\text{Fe}(\text{II})$ - O_2 间电荷转移生成的 $\text{Fe}(\text{III})$ - $\text{O}_2 \cdot$ 解离而生成超氧离子并引起活性氧自由基转化。在热力学-动力学控制下, 只能有少部分进入短路, 否则就要造成细胞或组织的显著损伤 (中毒)。

但是, 实际上生物系统中的反应组合不可能不受生物过程的影响。如何把生物过程考虑进去是一难以解决的问题。我们不妨把一个庞大的反应组合当做一个总程序来研究, 而在这一总程序中包含了一些子程序, 一组子程序包含一组化学反应。以外源性物质引起自由基产生造成细胞损伤为例 (见图 2), 由外源性物质的输入直到最终输出的事件顺

序, 生物因素的干预表现在对外源性物质的识别, 遣送到某一部位, 各种反应物及生物介质、生物催化剂的生物合成, 反应的启动和终止以及反应物和反应产物的传递等等。比如氧自由基可以由不同外源性物质引发, 在不同部位出现。例如摄入体内的四氯化碳被识别其性质 (疏水、不带电荷、极性弱等) 后送到肝脏, 在那里再识别为“非我”物质后, 动员细胞色素 P450 解毒。就在这里又调动了自由基产生和转化这一子程序, 而生成的自由基作用于肝细胞膜分子、细胞骨架蛋白等大分子 (生物分子损伤子程序)。但与此同时, 生物系统通过某种“指令”启动自由基清除和抑制子程序以保护细胞。自由基及生物分子损伤后的反应产物又通过生物系统经再识别又被遣送到一新的部位, 引起新的反应, 造成新的事件。

自由基疾病群的病理程序

- 1 致病因子入侵(输入)
- 2 分子量? 分子形状? 电荷及电荷分布? 亲脂/亲水性? 解离性? 活性基团? 溶解度? 粒度? 活性表面?
- 3 去部位 N
- 4 pH? E° 配体? 生物分子? 隔室容积? 流速? 解剖特征? 细胞特征? 酶?
- 5 第一子程序 自由基的产生、代谢
- 6 第二子程序 自由基清除、抑制
- 7 第三子程序 生物分子的氧化性损伤
- 8 反应产物去步骤2再进入自由基代谢过程。否则,
- 9 终止
- 10 列出各部位反应、功能变化和事件顺序。

图 2 外源性物质引发自由基疾病群的程序

物质输送过程

生物系统可以笼统地当做一个溶液系统, 因为生物体内物质的运送主要是在溶液中的。虽然生物液体内的传质仍然遵循一般规律 (如扩散定律), 但是还有许多问题有待研究。特别是输送速度和输送方向是怎样决定或调节的? 输送过程中物质是如何分流的? 载体是怎样利用的? 在生物系统的传质问题, 最早被人注意而且研究比较深入的是跨膜运送。不过迄今为止, 为此建立的模型仍嫌简

单。第一，生物膜磷脂并不是简单的两亲物质，当物质与膜作用而进入或跨过膜时，二者都可能发生变化。第二，真正的生物膜是一种复合膜，例如肾小球基底细胞膜，当分子或离子通过时，可发生过滤、离子交换等不同功能。第三，进入膜的外来分子或受汲下膜分子反应产物可以在膜内（如疏水区）运动并引起新的反应。

分子的组织化与组装

生物系统是高度有序的。有序性的高低意味着信息量的高低。如前所述，生物系统中多种反应的高度组织化使系统具有很高的信息量。但是，除此以外，分子的高度组织化或组装也是提高信息量的重要方面。

组织化的反应物参与的化学反应

一般气相或液相反应是自由运动中的分子间的反应，而在生物系统中常常遇到通过自组织作用变成有序化了的反应物。例如，生物膜磷脂分子是组织成脂双层排列的。当一种物质作用于生物膜或其类似物（如脂质体）时，表现出的性质与其组织性有关。所有磷脂分子平行排列成单层、双层或多层封闭结构时，可以形成有特定性质的外表面、内环境和层间间隙。例如在水溶液中两亲物质形成单层胶束时，就构成一个带相同电荷的外表面和亲脂的内环境；而形成脂双层结构时，外表面和内环境都是亲水的，两层之间是亲脂的。这些结构特征是我们熟悉的，但对它们做为反应物参加一个反应时的表现和它们的单分子有什么不同则所知不多。

当然，在外来物质进攻脂质体或生物膜时，它可以结合在表面，也可以全部或部分进入内环境，也可能插入亲脂性间隙之一。这些有组织的分子聚集体与外来物质结合时，重要特征之一是可以集中许多进攻的分子，从而影响热力学和动力学行为，实现对反应的控制。这种把某种反应物分子定向地浓集也会造成后者的聚集。例如神经毒性色素胆红素在新生儿脑组织中的聚集（核黄疸）可能是由于它与有关细胞膜（如突触浆膜）相互作用下，在膜表面聚集造成的。

如果磷脂分子以其无序分散状态与金属离子作用，这种作用很弱（结合常数 $\sim 10\text{M}^{-1}$ ）。但磷脂膜不同。一个二价阳离子（如 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 等）可以与相邻的两个磷脂结合，结合强度增加，膜表面电荷明显改变。这种较强的结合有重要作用。在一个神经脉冲通过膜而改变 Ca^{2+} 浓度时，膜电位改变，磷脂膜则力图通过结合或释放 Ca^{2+} 以调节 Ca^{2+} 浓度。

与之相似，胆汁中的胆汁酸盐是一类刚性两亲物质，它们可以形成低聚合度胶束。在胶束中的胆汁酸分子中的羧基平行向外伸出，因此可以与 Ca^{2+} 通过两个（或许更多）的羧基结合，使其更容易与 Ca^{2+} 结合。

自组织作用的化学本质

磷脂与磷脂之间、磷脂与蛋白质之间……，其组织作用是自发的，但是有条件的。例如，我们可以把纯制的细胞色素 P450 和细胞色素 P450 还原酶加上适当的磷脂就可以自组织成 P450 酶系统。当然，不能随便把蛋白质与磷脂组装成膜系统。

分子间力是自组织作用的基础。我们可以举出象静电作用力、氢键、疏水作用等几种作用方式，但是我们还不能较好地解释不同的膜结构分子是怎样按规定方式自动装配起来的。分子与分子间的匹配显然是重要的，而大分子的构象又必定影响分子间的匹配程度。有许多事实提示当某种底物作用于膜蛋白时，会引起膜磷脂的动态变化，破坏膜的有序结构。其中有一种重要原因就是蛋白质构象变化引起的。外来物质作用于膜蛋白，引起构象变化，转而造成膜结构改变，使该物质或其他物质进入膜内或膜另侧。这一过程在生物系统中并不少见。

生物大分子和生物材料的组装

80 年代前，对生物大分子性质和生物活性的认识主要以结构研究为基础；80 年代以后，则以超分子组装研究为主。这样就把原来对生物分子的结构研究推向对几种不同生物分子按一定方式组装的生物材料或生物元件的研究。例如，在肾小球基底细胞膜中有 IV 型胶原纤维“编织”成的多边形网状结构。这一网状结构对细胞是一特殊的支撑材料。在胶原蛋白纤维网上还结合有硫酸类肝素（heparan sulfate）。所以这一网状结构还起着带负电荷的分子筛的功能，可以完成选择性超滤作用。

J-M. Lehn 获得 1987 年诺贝尔化学奖的工作的主要内容之一是用化学方法把大环醚（如穴醚）用几个分子链连接起来，通过调整环的大小，桥链的长短等等制成几种不同分子元件。这种元件可以有受体、定向传递、催化等功能。

显然，现在按设计方案合成一定结构的化合物使其具有预期的性质已经不十分困难，但是按设计方案把几种分子组装成超分子材料使其具有预期的功能仍然是一种理想。这里面有许多化学问题。

硬组织是一种特殊的生物材料。例如牙釉质是由羟基磷灰石（ $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ，HAP）结晶有序地排列在基质（糖蛋白类）之中组成的。在其中羟基磷

灰石晶体沿 C 轴延伸组成釉柱, 所有釉柱又平行排列“挤”在有机基质之中, 其长釉方式约略垂直于牙表面。这样构成的釉质材料有一定机械性质, 有类似分子筛的结构和功能。在植物界中, 有许多由无定形二氧化硅塑造的各种形状的材料。模拟硬组织的工程比起模拟酶分子还要难, 主要是很难保证其组装的有序性。

生物介质效应

化学研究向来重视介质对反应的影响, 如离子强度、pH 等。生物系统从总体来说是一个溶液系统, 所以对生物系统的研究都模拟生理条件下的 pH 和离子强度。

不过生物介质并不这么简单。

微环境介质

对于酶和许多生物活性蛋白质的研究都有一个基本设想, 即有许多亲水氨基酸侧链位于分子表面形成亲水表面, 而有一些疏水侧链包围活性中心构成一个疏水微环境。最简单的例子是血红蛋白和肌红蛋白中血红素周围是许多疏水基团构成的疏水环境。这一疏水微环境可能在保证它们的氧合, 防止它们氧化方面起重要作用。问题是这种疏水微环境的本质是什么? 这个微环境中的“水溶液”和一般水溶液有那些不同? 等等。

生物膜脂双层中间的疏水微环境也是一个有趣的问题。例如胆红素的二价阴离子是比较亲水的, 但当它结合在膜表面上之后, 就形成一个或两个分子内氢键, 变成疏水物而钻进脂双层中间亲脂夹层。一种分子与膜磷脂相互作用时, 它的表现相当于它在水和磷脂间的分配。如此, 则须进一步说明在两层相对的磷脂分子之间的水有什么特点。

表面介质

在生物系统中有许多生物表面, 最基本的是细胞表面、硬组织(生物矿物质)表面等。这种表面与周围水溶液接触时, 表面“结合”的溶液与整体溶液可能不同。例如超氧酸($\text{HO}_2 \cdot$)的 $\text{pK}_a = 4.5$, 在生理 pH 下, 它几乎全以 $\text{O}_2 \cdot$ 形式存在, 不易进入细胞膜。但实际上可以。很可能因为膜表面负电荷结合 H^+ , 使表面“结合”溶液的 pH 低于生理 pH, 因此有更多的 $\text{O}_2 \cdot$ 质子化成 $\text{HO}_2 \cdot$ 电中性分子。这些中性分子便易于通过细胞膜。生物膜表面催化也与表面介质效应有关。

固体表面催化作用与生物大分子在地球上出现或许有关。模拟原始地球条件, Ferris 在氧化铝、陶土表面催化下, 在 $\text{pH} > 7$ 并有二价金属离子存在

时, 能把甲醛在缓和条件转化为核糖。在一些研究生物大分子起源的工作中注意到由磷灰石、陶土表面形成结合氨基酸的三元络合物, 然后在表面上进一步聚合成大分子。

目前对于生物矿物在细胞外基质中形成的研究结果都提示一个共同特点(从骨、牙直到贝壳), 即有一载体蛋白和一矿化蛋白相配合, 使矿物质按规定形成。例如骨磷灰石晶体的形成是在细胞外基质中形成的。胶原蛋白表面与磷酸蛋白(矿化蛋白)结合, 而后以磷酸蛋白表面的磷酸基与 Ca^{2+} 结合成磷灰石结构。于是就有一个问题, 胶原蛋白是怎样与磷酸蛋白如此牢固结合的。

生物溶液中溶质的小区(domain)

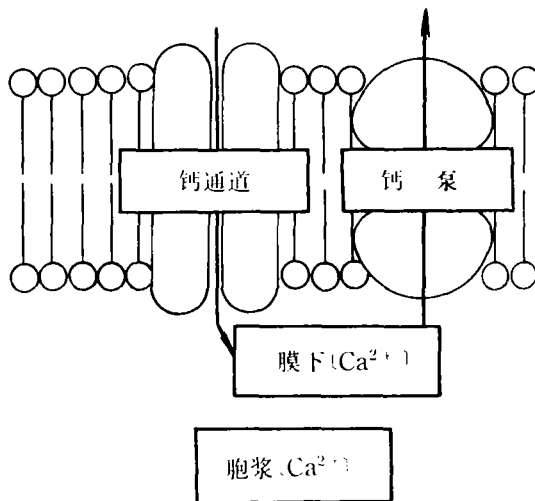


图3 浆膜上增加钙循环造成浆膜下小区钙离子浓度与胞浆钙浓度不同

现代溶液化学指出均匀的溶液中溶质的微观分布是不均匀的, 但是分子在液体中的聚散涨落是随机的, 所以总的看来是均匀的。在生物液体(如胞浆)中的分子或离子浓度虽也遵守这一简单规律, 但是由于生物过程的影响使在某些小区中的浓度有别于整体溶液。例如, 当外界刺激起作用时, 胞浆内 Ca^{2+} 浓度增高(钙信号), 使细胞做出应答(初期应答)。而在刺激消除之后, 细胞为什么能“记住”这个刺激, 继续它们的应答(持续应答)。实验结果提示, 刺激消除、初期应答终止后, 整体胞浆中的 Ca^{2+} 浓度已经降低, 但在浆膜下小区中 Ca^{2+} 浓度可以通过增加 Ca^{2+} 通过浆膜的循环量维持其局部的高水平, 在这个地区 Ca^{2+} 仍能发挥信使作用(图3)。尽管这一问题还未解决, 但有许多事实说明在生物溶液中通过生物过程形成小区的可能性。

本文作者王夔(Wang Kui)系北京医科大学药学院教授。